

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

FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS  
ÜBER DIE ERGEBNISSE DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG

UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE

HERAUSGEGEBEN VON

PROFESSOR DR. WOLFGANG WEICHARDT

ERLANGEN

SIEBENTER BAND

MIT 8 ABBILDUNGEN



BERLIN

VERLAG VON JULIUS SPRINGER

1925

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung  
in fremde Sprachen, vorbehalten.  
Copyright 1925 by Julius Springer in Berlin.  
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1925

ISBN-13:978-3-642-90547-6      e-ISBN-13:978-3-642-92404-0  
DOI: 10.1007/978-3-642-92404-0

## Zur Einführung.

Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler einerseits und G. Sobernheim andererseits haben im vorliegenden Bande die Pockenfrage, dem neuesten Stande unserer Wissenschaft entsprechend, dargestellt. v. Wasielewski und Winkler behandeln das Pockenvirus und Sobernheim gibt eine eingehende Darstellung über unsere Kenntnisse des Wesens der Variola- und Vaccineimmunität.

Die allenthalben zerstreuten Angaben über die neueren biologischen Forschungen des Zustandekommens der Kältehämoglobinurie sind ja für viele andere Anschauungen auf biologischem Gebiete grundlegend geworden. J. Donath und K. Landsteiner, welche zuerst diese Wege beschritten, haben ihre Studien auf diesem Gebiete und deren Weiterentwicklung in der Weltliteratur zusammengestellt.

H. Lubinski gibt in seiner Studie zur Serologie der Influenza den jetzigen Standpunkt der R. Pfeifferschen Schule auf diesem Gebiete wieder.

Eine gründliche Übersicht über die Verbreitung von Krankheiten durch Insekten hat Martini verfaßt.

H. Dahmen behandelt auf Grund großen, während des Weltkrieges gesammelten Materials, das Wesentliche der Frage des Rotzes.

Physikalisch-chemische Untersuchungen beim serologischen Luesnachweis sind in der letzten Zeit sehr gefördert worden und werden schließlich zu einer restlosen Klärung dieses praktisch und theoretisch gleich wichtigen Symptomkomplexes führen. Die Ergebnisse dieser Forschungsrichtung werden von W. Weisbach beschrieben.

Viele ausländische Literatur ist ja leider in Deutschland immer noch schwer zu beschaffen, dabei ist, wie schon aus den letzten Bänden unserer Ergebnisse hervorgeht, auf unserem Gebiete namentlich das amerikanische Schrifttum von Jahr zu Jahr wertvoller geworden. Es soll eine wesentliche Aufgabe unserer Ergebnisse sein, zur gegenseitigen Verständigung beizutragen.

Unser besonderes Interesse müssen viele amerikanische Arbeiten über das sog. „Vitamingebiet“ erregen. Ich habe deshalb M. Knorr gebeten, seine Literatursammlung nach dieser Richtung den Ergebnissen zur Verfügung zu stellen und er hat zunächst die Bakteriologie vom „Vitamin“-Standpunkte aus behandelt.

Vorläufig werden zweifellos noch recht verschiedenartig wirkende Dinge mit dem Begriffe des „Vitamins“ der Bakterien belegt. Manches scheint sich restlos mit dem zu decken, was auf dem Gebiete der unspezifischen Therapie im letzten Jahrzehnt als „aktivierende Spaltprodukte“ eine so vereinheitlichende Rolle in deutschen Arbeiten gespielt hat. Es handelt sich auch hier wohl vielfach um Stoffe, die eine Reaktionsänderung der Zellen und ihrer Funktionseinheiten bewirken, so daß sie auf nutritive Reize, auf die sie vorher nicht oder nur wenig reagierten, nunmehr ansprechen. Diese Definition derartiger chemisch vorläufig nicht faßbarer Substanzen, welche für den normalen Ablauf vieler Lebensvorgänge absolut nötig sind, scheint mir am charakteristischsten.

Erlangen, im Juli 1925.

Der Herausgeber.

# Inhaltsverzeichnis.

|  | Seite |
|--|-------|
| I. v. Wasielewski, Prof. Dr. Th. und Dr. W. F. Winkler,<br>Pockenvirus. (Mit 8 Abbildungen) . . . . .                              | 1     |
| II. Sobernheim, Prof. Dr. G., Die neueren Anschauungen über<br>das Wesen der Variola- und Vaccineimmunität . . . . .               | 133   |
| III. Donath, Priv.-Doz. Dr. Julius und Prof. Dr. Karl Landsteiner,<br>Über Kältehämoglobinurie . . . . .                           | 184   |
| IV. Lubinski, Dr. Herbert, Studie zur Serologie der Influenza . . . . .  | 229   |
| V. Martini, Prof. Dr. E., Verbreitung von Krankheiten durch In-<br>sekten . . . . .  | 295   |
| VI. Dahmen, Prof. Dr. Hans, Rotz . . . . .   | 543   |
| VII. Weisbach, Priv.-Doz. Dr. W., Ergebnisse physikalisch-chemi-<br>scher Untersuchungen beim serologischen Luesnachweis . . . . . | 616   |
| VIII. Knorr, Priv.-Doz. Dr. M., Die Entwicklung des Vitaminge-<br>dankens in der Bakteriologie. (Erste Übersicht) . . . . .        | 641   |
| Namenverzeichnis . . . . .   | 707   |
| Sachverzeichnis . . . . .  | 729   |
| Inhalt der Bände I—VII . . . . .   | 736   |



# I. Das Pockenvirus.

Von

**Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler-Rostock.**

Mit 8 Abbildungen.

## Einleitung.

Unsere Vorstellungen vom Wesen des Pockenerregers haben in den letzten Jahrzehnten keine erhebliche Klärung erfahren. Es entspricht deshalb bedauerlicherweise dem objektiven Stand unserer naturwissenschaftlichen Erkenntnis, wenn offen ausgesprochen wird: Der Pockenerreger ist unbekannt, obgleich seit etwa 50 Jahren mit allen Hilfsmitteln der mikrobiologischen Forschung nach ihm gefahndet wird.

So ist das Pockenproblem ein Prüfstein des mikrobiologischen Könnens geworden. Unsere Unwissenheit vom Wesen des Pockenerregers weist uns tagtäglich auf empfindliche Lücken in unserer Methodik der Erforschung von Krankheitserregern hin, deren Ausfüllung immer dringlicher wird. Nicht nur aus theoretischen, sondern auch aus praktischen Gesichtspunkten. Denn wenn es auch leicht gelingt, im Tierversuch menschliche Pockenerreger zur Vermehrung zu bringen, so verändern sie doch hierbei ihre Eigenschaften und nehmen die abgeschwächte Form von Kuh- oder Kaninchenpockenerregern an. Aber selbst diese, in wichtigen Punkten von den Erregern der echten Menschenblattern abweichenden Lebewesen, vermögen wir nicht in Reinkultur zu züchten, sondern nur in Begleitung harmloser Bakterienarten. Es wäre aber für die Praxis der Schutzpockenimpfung von großem Wert, wenn wir diese Schwierigkeit überwinden und wenigstens den Kuhpockenerreger frei von allen Begleitmikroben zur Vermehrung bringen könnten.

Die Ansicht, daß wir von den Pockenerregern so gut wie gar nichts wissen, wird nicht von allen Pockenforschern geteilt. In den letzten Jahren sind in einer Reihe von Lehrbüchern und Nachschlagewerken Darstellungen unseres Wissens von den Pockenerregern erschienen, die nicht allen Anforderungen der Kritik standhalten, sondern einseitige Anschauungen der Verfasser wiedergeben. Das ist durchaus verständlich und zu einem gewissen Grade berechtigt, solange es sich um die Darstellung aus der Feder von Forschern handelt, die seit Jahren in verdienstvoller Weise bemüht waren, das Dunkel auf diesem Gebiet zu lichten. Anders steht es aber, wenn die Darstellungen kritiklos in Sammelreferate und Lehrbücher übernommen werden. Wir dürfen die Gefahren nicht übersehen, die in einem solchen vorzeitigen Verzicht auf einwandfreie wissenschaftliche

Beweisführung liegt. Man darf wertvolle Arbeitshypothesen nicht als Entdeckungen umdeuten, weil eine Entscheidung über die Erregernatur zur Zeit mit unseren technischen Mitteln nicht gelingt. Das ist gerade bei den Forschungen über den Pockenerreger so wichtig, weil die Pocken gewissermaßen das Schulbeispiel einer Gruppe ungenügend erforschter Krankheiten bilden, deren Ätiologie anscheinend mit der bisher hauptsächlich geübten rein bakteriologischen Arbeitsweise nicht geklärt werden kann. Weichen wir bei der Erforschung der Pocken von den strengen Forderungen der ätiologischen Beweisführung ab, so entsteht die Gefahr, daß auch für die übrigen Vertreter dieser Krankheitsgruppe (Masern, Scharlach, Schafpocken, Maul- und Klauenseuche, Röteln, Varicellen, Herpes) unzureichende Erklärungsversuche als beweisend angesehen werden, wie wir das kürzlich leider bei der Maul- und Klauenseuche erlebt haben.

Deshalb scheint es berechtigt, trotz der augenblicklichen Verworrenheit der Ansichten über die Pockenätiologie, eine Darstellung der in den letzten Jahrzehnten veröffentlichten Arbeiten über die Natur des Pockenerregers zu versuchen. Es wird uns nicht möglich sein, diese Darstellung erschöpfend zu gestalten. Das liegt an der großen Zahl der in vielen Sprachen erschienenen Arbeiten, die uns gar nicht vollständig zugänglich waren, zum Teil wegen der infolge des Krieges in deutschen Büchereien entstandenen Lücken. Da der eine von uns seit fast 35 Jahren, wenn auch mit großen Unterbrechungen, an den Untersuchungen über das Wesen des Variolavaccinevirus beteiligt war, werden Anschauungen eingehende Berücksichtigung finden, die eine neue Generation von Forschern zum Teil schon völlig überwunden zu haben glaubt. Vielleicht ergeben sich hieraus Gesichtspunkte für eine Behandlung des Pockenproblems, die auch weiterhin Berücksichtigung verdienen.

Unzweifelhaft gewinnt dieses Problem auch für die praktische Hygiene wieder an Bedeutung. Denn einmal droht den Kulturvölkern Europas die große Gefahr, daß der in der Kuhpockenimpfung errungene Schutz breiter Volksmassen durch den Unverstand der Impfgegner durchlöchert und damit hinfällig gemacht wird. Andererseits mehren sich die Versuche, eine für die Vaccineforschung wertvolle Arbeitsmethode — die Hornhautimpfung an Kaninchen und anderen Versuchstieren — für die ätiologische Diagnostik wie für die Erforschung verwandter Krankheiten aus der Gruppe der akuten Exantheme nutzbar zu machen. Man wird gut tun, hierbei die Erfahrungen der Pockenforschung, vor allem auch ihre Mißerfolge weitgehend zu berücksichtigen.

Daran, daß ein belebter Erreger die Ursache der Menschen- und Tierpocken bildet, kann kein Zweifel herrschen. Seine Eigenschaften und seine systematische Stellung sind aber nur sehr bruchstückweise bekannt. Über seine Form und sein Aussehen wissen wir nichts. Die Annahme Guarnieris, daß die von ihm 1892 beschriebenen Vaccinekörper die Erreger sind, hat der eine von uns (v. W. 1901) als sehr wahrscheinlich bezeichnet, unter dem Vorbehalt, daß diese auf eigene und fremde Untersuchungen gestützte Auffassung nicht abgeschlossen sei, weil es ihm nicht gelang, in allen Punkten die wünschenswerte Aufklärung zu finden.

Inzwischen sind in wesentlichen Punkten Feststellungen erfolgt, die geeignet sind, Guarnieris Auffassung zu erschüttern, ohne sie in anderem zu widerlegen.

Mit der Zahl der Forscher, die sich dem Studium der Pockenätiologie zugewandt haben, ist die Zahl der angewandten Untersuchungsmethoden und

die Zahl der Hypothesen so stark gewachsen, daß beide kaum noch von einem einzelnen nachgeprüft werden können. Nach Beschreibungen und Abbildungen allein kann jedoch deren Zuverlässigkeit und Berechtigung nicht immer beurteilt werden. Dadurch entsteht ein Zustand der Verwirrung, der die Verständigung außerordentlich erschwert und nur noch vorwiegend gefühlsmäßige Urteile zuläßt, mit denen der Wissenschaft nicht gedient ist.

Wenn wir bei der Übernahme der Aufgabe gehofft hatten, die Darstellung unserer jetzigen Kenntnisse vom Pockenvirus trotz der Teilung so ineinander arbeiten zu können, daß dieselbe sich völlig einheitlich gestaltet, so erwies sich das doch schließlich wegen der im Verhältnis zu solcher Aufgabe zu knappen Zeit als undurchführbar. Wir waren deshalb gezwungen, uns in die Niederschrift der Arbeit zu teilen. Dabei schien uns folgende Stoffgliederung am besten geeignet, ein möglichst umfassendes Bild von unseren Kenntnissen über den Pockenerreger zu geben:

#### Einleitung.

- I. Neuere Forschungen über Form und Größe des Erregers (v. Wasielewski).
- II. Reingewinnung (Winkler).
- III. Abarten des Virus (Winkler).
- IV. Verbreitungsweise (Winkler).
- V. Impfstoffbereitung (Winkler).
- VI. Variolavaccineepitheliose der Kaninchenhornhaut (v. Wasielewski).
- VII. Morphologische Pockendiagnose (v. Wasielewski).

## I. Neuere Forschungen über Form und Größe des Erregers.

Um die Übersicht der neueren Forschungen über Form und Größe des Pockenerregers auch Neulingen auf diesem Arbeitsgebiet nutzbar gestalten zu können, muß in kurzen Zügen das Ergebnis der bis zum Jahre 1901 erschienenen Veröffentlichungen vorausgeschickt werden.

Durch zahlreiche Versuche war schon um das Jahr 1887 festgestellt, daß züchtbare pflanzliche Kleinwesen, die in mannigfacher Zahl und Form im Inhalt der Variola-Vaccinepustel nachgewiesen wurden, nur die Bedeutung von Mischinfektionen besaßen. In Anlehnung an Veröffentlichungen von der Loeffs (1886) und L. Pfeiffers - Weimar (1887) glaubte Guarnieri (1892) in Zelleinschlüssen der Stachelzellenschicht bei Variola parasitische Protozoen feststellen und diese im Hornhautepithel des Kaninchens zur Vermehrung bringen zu können. Hier gelang ihm der Nachweis charakteristischer „Vaccinekörperchen“, deren Größe zwischen einem Mikrokokkus und einem halben Epithelzellkern schwankte. An diesen Körperchen glaubte Guarnieri bei der Untersuchung abgeschabter Epithelzellen von der 2—3 Tage alten Impfstelle Amöboidbewegungen nachweisen zu können. Aus ihrem Bau, ihrer Verteilung in der Umgebung des Impfstiches, der Verschiedenheit ihres Umfanges und ihrer Zahl zu verschiedenen Zeiten folgerte er eine Entwicklung. Ferner beschrieb er die Vermehrung länglich ovaler Körperchen durch einfache Teilung und den Zerfall maulbeerförmiger eingeschnürter Körper, wobei er unentschieden ließ, ob es sich bei letzteren um Sporulationsvorgänge handelte.

Die spezifische Natur der von Guarnieri als *Vaccineerreger* gedeuteten Körperchen, welche er *Cytoryctes vaccinae* nannte, wurde mehrfach bestritten, jedoch durch L. Pfeiffer, Monti, Ruffer und Plimmer, J. Clarke (1894), im folgenden Jahre durch v. Sicherer sowie L. Pfeiffer bestätigt.

Diese Veröffentlichungen haben eine große Reihe von Untersuchungen über die Natur der von Guarnieri beschriebenen Zelleinschlüsse veranlaßt. Besonders eingehend haben die Veröffentlichungen Hückels (1898) diese Frage behandelt; seine Ergebnisse sollen deshalb hier wörtlich wiedergegeben werden.

„Meine im vorstehenden mitgeteilten Untersuchungen haben, wenn man so will, ein negatives und ein positives Ergebnis gehabt. Negativ war dasselbe insofern, als ich eine Lösung der Frage nach der Natur und Art des *Vaccinecontagiums* nicht bringen konnte. Ich hatte mir aber auch zu Beginn meiner Untersuchungen diese Frage nicht in ihrer ganzen Ausdehnung zur Beantwortung vorgelegt, vielmehr mir nur vorgenommen, über die Natur der *Vaccinekörperchen* ins klare zu kommen und damit einen Beitrag zu jener Frage zu liefern, dessen Umfang und Bedeutung sich zum voraus nicht ermessen ließ. Hätte sich bei meiner Arbeit herausgestellt, daß wirklich die Behauptungen von Guarnieri, L. Pfeiffer und von anderen Forschern, welche die Ansichten jener teilen, auf berechtigten Grundlagen beruhen, so hätte damit mein Beitrag den Wert einer Bestätigung evtl. auch einer Ergänzung der schon von anderen gefundenen Lösung obiger Frage erhalten. Allein in dieser Richtung haben meine Untersuchungen als positives Resultat ergeben, daß bei *Vaccine* an der Impfstelle in der Cornea zunächst gewisse Teile des Zelleibes der Epithelien, die der Markschicht des Protoplasmas angehören, in ganz eigenartiger Weise erkranken. Die hierbei entstehenden eigentümlichen Bildungen, deren mannigfache Gestalten durch wechselnde und noch unbekannte Strukturverhältnisse des Cytoplasmas bedingt sein müssen, erscheinen danach als direkte Abkömmlinge des letzteren und nicht als die ursächlichen parasitären Protozoen der *Vaccine*, für welche sie ausgegeben worden sind.

Man ist dabei nicht genötigt anzunehmen, daß das *Contagium* der *Vaccine* sich in der Epithelzelle selbst entwickelt, um die Entstehung der *Vaccinekörperchen* erklären zu können. Die Ursache hierzu kann vielmehr sehr wohl lediglich in der Einwirkung eines Giftstoffes liegen, der von einem extracellulär sich entwickelnden und vermehrenden *Kontagium* herrührt. Allein als möglich muß immerhin zugegeben werden, daß das *Kontagium* — über dessen allgemeine und lokale Wirkungen wir zwar unterrichtet sind, dessen Natur und Morphologie aber uns noch völlig unbekannt ist — doch in der Epithelzelle selbst und speziell in den *Vaccinekörperchen* enthalten bzw. in seiner Entwicklung und Vermehrung geradezu an die entsprechenden Protoplastenteile gebunden sein kann. Vielleicht ist das *Kontagium* von so geringer Größe, daß dessen Wahrnehmung mit den optischen Hilfsmitteln der Jetztzeit bei dem heutigen Stande der mikroskopischen Technik überhaupt nicht möglich ist.“

Zu einem ganz anderen Urteil gelangte v. Wasielewski (1901), der dasselbe nach kritischer Besprechung der bis zum Jahre 1900 vorliegenden Literatur unter Berücksichtigung zahlreicher eigener Impfversuche folgendermaßen zusammenfaßte:

„Wenn ich das Ergebnis der zahlreichen über die Natur der Vaccinekörperchen angestellten Versuche nochmals mit kurzen Worten zusammenzufassen suche, so geschieht es unter dem Vorbehalt, daß ich meine auf eigene und fremde Untersuchungen gestützte Auffassung derselben nicht als abgeschlossen bezeichnen möchte. Trotz mehr als achtjähriger Beschäftigung mit diesen Gebilden gelang es mir nicht, in allen Punkten die wünschenswerte Aufklärung zu finden. Unsere bisherigen Kenntnisse berechtigen jedoch nach meiner Ansicht zu den folgenden Schlüssen:

1. Die Vaccinekörperchen sind die einzigen charakteristischen Gebilde, welche bei Variola und Vaccine in Haut und Schleimhaut gefunden werden, in gesunder wie in anderweitig erkrankter Haut aber fehlen; die als Vaccineerreger beschriebenen Bakterien sind Saprophyten und entbehren jeder ätiologischen Bedeutung, wie die Wirksamkeit bakterienfreier Lymphe beweist.

2. Die Vaccinekörperchen treten in den Hornhautepithelzellen von Kaninchen mit Sicherheit auf, sobald wirksamer Impfstoff in eine Epitheltasche der Hornhaut gebracht wird.

3. Dieselben Gebilde lassen sich in Epithelzellen der Kaninchenhornhaut auf keine andere Weise erzeugen.

4. Es ist ausgeschlossen, daß die Vaccinekörperchen Leukocyten oder Zerfallprodukte von Leukocyten sind.

5. Ihre angebliche Abstammung vom Epithelzellkern ist widerlegt:

durch ihr Auftreten in völlig normalen Zellen; durch ihre Anwesenheit in mitotisch sich teilenden Zellen; durch die Lage der kleinsten Vaccinekörperchen am Rande des Impfherdes, wo sie besonders häufig in der Zellenperipherie, entfernt vom Zellkern, gefunden werden.

6. Ihre Entstehung aus dem Zellprotoplasma infolge einer spezifischen Giftwirkung der angeblich wegen zu geringer Größe unserer Wahrnehmung entzogenen Vaccineerreger läßt sich weder beweisen noch exakt widerlegen, ist aber aus folgenden Gründen durchaus unwahrscheinlich:

a) weil die Vaccineerreger durch Filter zurückgehalten werden, demnach kein Grund vorliegt, ihren Durchmesser als besonders klein anzunehmen;

b) weil die Vaccineerreger auftreten in mitotisch sich teilenden Zellen mit normaler Protoplasmastrahlung, deren Entstehung gerade aus denjenigen zentralen Cytoplasmateilen abzuleiten ist, welche nach Hückels Ansicht zuerst von der spezifischen Giftwirkung getroffen werden;

c) weil eine ähnliche spezifische, einzelne Zellteile zerstörende Giftwirkung nirgends bekannt ist;

d) weil so weitgehende schnell auftretende Veränderungen wie die Vakuolenbildungen und der körnige Zerfall der Vaccinekörperchen an Degenerationsprodukten nie beobachtet sind;

e) weil die Entstehung so charakteristischer Zelleinschlüsse mit keinem bekannten Degenerationsvorgang verglichen werden kann;

f) weil das unwirksame Filtrat der Vaccinlymphe keine Giftwirkung auf das Epithel zeigt.

7. Größe, Gestalt und Bau, Verteilung und Ausbreitung an der Impfstelle sowie das Vorkommen von Teilungs- und Zerfallformen sprechen für die Annahme Guarnieris, daß die Vaccinekörperchen Zellschmarotzer sind.

8. Die Veränderungen, welche die Anwesenheit der Vaccinekörperchen in den Epithelzellen hervorbringt, unterstützen diese Annahme.

9. Der Nachweis, daß durch 46 Generationen die Fortzüchtung wirksamer Vaccine im Epithel der Kaninchenhornhaut gelingt, beweist, daß eine lebhaft Vermehrung der Vaccineerreger an den Impfstellen dauernd erfolgt.

10. Da neben den Vaccinekörperchen an den Impfstellen weder mikroskopisch noch bakteriologisch Mikroorganismen nachzuweisen sind, das konstante Auftreten der ersteren aber noch bis zur Generation 48 im Hornhautepithel festgestellt werden konnte, so muß die Annahme Guarnieris, daß die Vaccinekörperchen selbst die Vaccineerreger als sehr wahrscheinlich bezeichnet werden.“

Die Voraussetzungen, von denen diese Schlußfolgerungen ausgingen, haben sich in der Folgezeit zum Teil als unzutreffend erwiesen, wodurch sich auch meine Stellungnahme zur Deutung der Vaccinekörperchen verschoben hat. In der Folge halte ich es für zweckmäßig, dieselben als „Guarnieri-Körperchen“ zu bezeichnen, weil sie in gleicher Weise bei Variola-, Vaccine-, Lapine- und Ovineimpfungen gefunden werden, die Bezeichnung „Vaccinekörperchen“ also nicht erschöpfend wäre.

Eine Einigung über die Natur der Guarnieri-Körperchen konnte bisher nicht erreicht werden. Das lag an der außerordentlich verschiedenen, nicht immer glücklich für diese Forschungsaufgabe gewählten Technik, die einen Vergleich der voneinander abweichenden Untersuchungsergebnisse verschiedener Forscher vielfach gar nicht zuläßt. Zur Erleichterung der Übersicht soll eine hierneben auf S. 7—9 wiedergegebene Aufstellung der verschiedenen Untersuchungsverfahren der Guarnieri-Körperchen, sowie der auf Grund derselben gegebenen Deutungen dienen (Tabelle 1). In derselben sind nur diejenigen Arbeiten berücksichtigt worden, in denen auf Grund eigener Untersuchungen irgendwelche neue Gesichtspunkte für die Entscheidung der vorliegenden Streitfragen gewonnen wurden.

Ganz außerhalb der allgemein bewährten Methoden der Zellforschung stand Siegel (1904). Er setzte destilliertes Wasser zu Organsaft oder Blut, um da durch „die störende Gerinnung in ihrer entwicklungshemmenden Wirkung abzuschwächen“ und fand, daß seine „Protozoen“ dann besonders reichlich und beweglich im Gesichtsfeld umhertanzten. Begreiflicherweise hat diese Technik nicht zur Klärung der Vaccinefrage beitragen können.

Von Bedeutung für die Deutung der Guarnieri-Körperchen hätte dagegen die Hertwigsche Chromidialtheorie werden können. R. Hertwig (1902) beschrieb als „Chromidien“ kleine mit Kernfarben gut färbare Körnchen, die er im Zelleib von Einzelligen nachweisen konnte; bei anderen Einzelltieren fand er neben dem Kernbläschen stark färbare netzförmige Bildungen, die enge Beziehungen zum Kernapparat hatten, ja sogar zur Neubildung von Kernen führten. Hertwig nahm an, daß die „Chromidien“ von Chromatinteilchen abstammten, die aus dem Kern in das Protoplasma ausgetreten sind. Mit diesen Gebilden verglich Hertwigs Schüler Goldschmidt (1904) stäbchen- und fadenförmige Zelleinschlüsse aus Muskel-, Darm- und Drüsenzellen von Eingeweidewürmern (*Ascaris lumbricoides* und *megaloccephala*). Trotz ihres von den Hertwigschen Befunden abweichenden Vorkommens und der ganz anderen Form hielt

Tabelle 1.

Deutung der Zelleinschlüsse von variola- und vaccinegeimpften Hornhaut-epithelien.

|      |                    | Fixierung  | Färbung  | Deutung der Guarnierischen Körperchen   |
|------|--------------------|--|--|---|
| 1892 | Guarnieri          | Sublimat-Essigsäure  | Hämatoxylin  | Zellschmarotzende Protozoen, die Erreger der Variolavaccine. Wahrscheinlich aus der Klasse der Sporozoen                        |
| 1893 | Ferroni u. Massari | —  | —  | Pathologische Zellveränderungen, meist Zellkern-derivate, aber auch Leukocytenreste   |
| 1894 | L. Pfeiffer        | —  | —  | Protozoische Erreger der Variolavaccine   |
| 1894 | Monti              | Golgi-Hermannsche Flüssigkeit<br>Sublimat                          | Hämatoxylin-Safranin, Safranin-Aurantia<br>Biondi-Lösung                         | Parasiten vom Typus der Protozoen (Lobosa). Lebewesen; sehr wahrscheinlich Erreger  |
| 1894 | Babes              | Präparate Guarnieris und Montis                                    |  | Nucleolen   |
| 1895 | J. Clarke          |  | Pikrocarmin, saures Hämatoxylin  | Sporozoen als Erreger   |
| 1897 | Salmon             | Flemmings Gemisch  | Carmin, Hämatoxylin, Anilinfarben  | Zugrunde gegangene Leukocyten   |
| 1897 | v. Wasielewski     | Pikrinsublimat<br>Sublimat-Chromsäure<br>Hermannsche Lösung        | Carbolthionin, Eisenhämatoxylin<br>Alaunfuchsin-Ehrlichs Hämatoxylin<br>Safranin | Wahrscheinlich Zellschmarotzer  |
| 1898 | Hüchel             | Flemmingsche Flüssigkeit<br>Sublimat-Kochsalzlösung                | Eisenhämatoxylin<br>Biondis Gemisch  | Degenerationsprodukte des Cytoplasmas, vielleicht bedingt durch unsichtbaren Erreger  |
| 1901 | v. Wasielewski     | Wie 1897<br>Zupfpräparat in schwacher Essigsäure oder Osmiumlösung | —  | Die Annahme Guarnieris, daß die Vaccinekörperchen selbst die Vaccineerreger sind, muß als sehr wahrscheinlich bezeichnet werden |
| 1903 | Borrel             | Platinchlorid-Chrom-Osmium-Essigsäure                              | Magentarot-Pikroindigcarmin  | Wie Metschnikoff und Salmon: Leukocytentrümmer  |

Tabelle 1 (1. Fortsetzung).

|         |                                     | Fixierung  | Färbung  | Deutung der Guarnierischen Körperchen  |
|---------|-------------------------------------|--|--|--|
| 1904    | Calkins                             | Zenkersche Flüssigkeit   | Pikroindigcarmin-Magentarot  | Erreger der Variolavaccine, gehören zur Ordnung der Mikrosporidien   |
| 1904    | Councilman, Magrath und Brinkerhoff | Zenker   | Eosin-Methylenblau nach Mallory  | Parasiten, wahrscheinlich Mikrosporidien   |
| 1904    | Tyzzler                             | Zenker   | Eosin-Methylenblau   | Vaccineerreger, dessen Klassifizierung zur Zeit nicht möglich  |
| 1905    | Ewing                               | Klatschpräparate Erhitzung. Alkohol  | Romanowsky-Nocht   | Guarnierische Körperchen stammen von Kern und Cytoplasma der Epithelzelle ab; entstehen vielleicht durch Einwirkung eines submikroskopischen Organismus  |
| 1905    | v. Prowazek                         | a) Ausstrichpräparate von Lymphe in heißem Sublimatalkohol fixiert, Jodalkohol<br>b) Schnittmaterial: Sublimatalkohol, Jodlösung | Grenacher Hämatoxylin; Giemsa ungeeignet<br>Eisenhämatoxylin<br>Safranin-Gentianaviolett; Mallory; Giemsa; Ehrlich-Biondi                  | Für Vaccine charakteristische Produkte einer regressiven Metamorphose der Kernsubstanzen, in denen Erreger liegen können; sie können, aus dem Kern ausgestoßen, durch Anlagerung der im Plasma vorhandenen Chromidial- und Plastinsubstanz wachsen         |
| 1905    | v. Wasielewski                      | Sublimat<br>Zupfpräparat in verdünnter Essigsäure  | Methylgrün-Fuchsin   | Beweis für Übertragung entwicklungsfähiger Vaccinekeime; wahrscheinlich Erreger  |
| 1906    | v. Prowazek                         | Trockenausstriche: Alkoholfixierung<br><br>Schnittmaterial: Sublimatalkohol  | Giemsafärbung (ergibt bei Schnittfärbung keine brauchbaren Bilder)<br>Malloryfärbung, Giemsa-Eisenhämatoxylin, Dahlia oder Gentianaviolett | Enthalten „Initialkörper“; sind nicht selbst Parasiten, sondern Gegenwirkungen der Epithelzelle auf das Vaccinegift; ihre chromatoiden Komponente stammt vom Kern oder von Chromidien ab, deren Nachweis in Hornhautzellen des Kaninchens angeblich gelang |
| 1909    | v. Prowazek                         | Sublimatalkohol  | Heidenhains Eisenhämatoxylin   | Hypertrophische Nucleolar-substanzen   |
| 1909/10 | v. Prowazek                         | Anscheinend wie 1906   |  | Hauptmasse, Reaktionsmasse der Wirtssubstanzen, vornehmlich „Plastin“, zum Teil auch Chromatinstoffe   |



Tabelle 1 (2. Fortsetzung).

|         |                      | Fixierung   | Färbung   | Deutung der Guarnierischen Körperchen  |
|---------|----------------------|---|---|--|
| 1911    | v. Prowazek          | Sublimat-Feuchtfixierung  | Giemsafärbung   | Durch angelagerte Abwehrsubstanzen umgewandelte Vaccineerreger; schließen die „Initialkörper“ ein und zerfallen zu „Elementarkörperchen“   |
| 1910/11 | Casagrandi           | Klatschpräparate: Methylalkohol                                 | Giemsa 48 Stunden   | Casagrandi nimmt an, daß zwei Cytorrycestypen vorkommen, von denen einer (asexuell?) die feinen Variolagranula, der andere (sexuell?) nadelförmige Dauerformen hervorbringt  |
| 1919    | Hammerschmidt        | Alkohol; Formol; Formolalkohol                                  | Unnas Hämalalaun-Safraninfärbung  | Auf Einwirkung des Giftes vermehrte und ins Plasma verlagerte Nucleolarsubstanzen, allein oder durch Plasmabestandteile bereichert   |
| 1920    | Ungermann und Zülzer | a) Zupfpräparat: unfixiert<br>b) Schnitte: Sublimatalkohol      | Frischfärbung<br>Hämatoxylin, van Gieson, Mannsche Färbung  | Haben nichts beobachtet, was für eine Herkunft der Körperchen von irgendwelchen geformten Elementen der Zelle sprechen könnte; ihnen ist Annahme am wahrscheinlichsten, daß G. K. die uns sichtbare Erscheinungsform der Viruseinheiten, gewissermaßen eine intracelluläre Kolonie des Pockenerregers, darstellt |
| 1920    | Böing                | trockene Corneaklatschpräparate oder Fixierung in Zenker-Lösung | Azur 1<br>Methylalkohol 30<br>Aqua dest. 70<br>durch die verdünnte Farblösung wird 3 mal 24 Stunden Sauerstoff geleitet | Entwicklungsstadien der Pockenerreger  |
| 1922    | Gins                 | Sublimatalkohol   | Romanowski-Giemsa; Mannsche Färbung modif. von Gins.  | Weder Bestandteile des Zellkerns noch des Protoplasmas, sondern selbständige zellfremde Gebilde  |
| 1922    | Cowdry               | unfixiert in physiol. Kochsalzlösung                            | Brillantkresylblau  | Protoplasmabestandteile  |

er sich für berechtigt, eine Lehre vom „Chromidialapparat“ aufzustellen, zu dem er alles rechnete, was neben den Kernen an ähnlich färbbaren kugel-, stab-, faden- und netzförmigen Einschlüssen bis dahin bekannt war. Seiner Meinung nach gehören Nebenkerne, Ergastoplasma, Dotterkern, Archoplasma, Pseudochromosomen, Mitochondrien, Trophospongien, Apparato reticolare usw. alle in den Chromidientopf. Seine Schlußfolgerungen, daß jede tierische Zelle ihrem Wesen nach doppelkernig sei, und daß der somatische Kern als Chromidialapparat im Plasma liege, veranlaßten v. Prowazek (1905), auch in den Hornhautepithelzellen des Kaninchens physiologische Chromidien zu beschreiben, in denen er die Produktion von Immunstoffen vermutete.

Wenn sich diese Annahmen hätten bestätigen lassen, so wären damit in der Tat gewichtige Gründe fortgefallen, die v. Wasielewski (1901) gegen die Deutung der Guarnierischen Körperchen als Entartungserscheinungen verwertet hatte.

Freilich hätte es, wie v. Wasielewski (1912) betonte, zunächst sorgfältiger Untersuchungen darüber bedurft, ob, in welchem Umfang und unter welchen Bedingungen „Chromidien“ im Zelleib der Hornhautepithelzellen des Kaninchens auftreten. Leider liegen hierüber gar keine zuverlässigen Untersuchungen vor. v. Prowazeks Angaben (1905, 1906) sind sehr hypothetischer Natur; er begnügte sich, wie Mühlens und Hartmann (1906), damit, diese neue Hypothese für die Erklärung der rätselhaften Zelleinschlüsse zu verwenden und fand darin bis in die neueste Zeit weitere Gefolgschaft. Auch Elmassian (1909), der die Angaben von Prowazek (1905, 1906) über die als Erreger beschriebenen „Initialkörper“ im Laboratorium von Richard Hertwig nachprüfte, begnügte sich damit, die Guarnieri-Körperchen als „Chromidium pathologic“ zu bezeichnen und die Unterscheidung von Initialkörperchen und Guarnierischen Körperchen anzuzweifeln. Er hält beide für Reaktionsprodukte der Epithelzelle gegen das Vaccinevirus, bringt aber auffallend wenig positive Beobachtungen, die für die Deutung der Guarnierischen Körperchen als Chromidien verwertet werden könnten. Es wird eingehender Studien bedürfen, um festzustellen, wie weit die Lehre von den Chromidien für Metazoenzellen überhaupt aufrechterhalten werden darf und ob diese sog. „Chromidien“ bei der Bildung der Guarnierischen Körperchen irgendeine Rolle spielen. Einstweilen hat die Lehre von den Chromidien, wie sie von Goldschmidt und seinen Anhängern vertreten wird, scharfe Angriffe, insbesondere von Jörgensen (1913) erfahren. Immerhin wird man bei erneuten Untersuchungen über die Regeneration des Kaninchenhornhautepithels unter dem Einfluß des Vaccinevirus mit allen Hilfsmitteln neuzeitlicher Fixierungs- und Färbetechnik nach Chromidien, Mitochondrien und ähnlichen Gebilden fahnden müssen, schon um Verwechslungen derartiger physiologischer Zellbestandteile mit den jüngsten und kleinsten Guarnierischen Körperchen zu vermeiden.

Die Guarnierische Lehre von der parasitären Natur der Vaccineeinschlüsse fand in den nächsten Jahren warme Verteidiger in den amerikanischen Forschern Councilman, Magrath, Brinkerhoff, Calkins und Tyzzer (1903, 1904). Diesen bot sich bei einer Pockenepidemie in Boston günstige Gelegenheit, in dem für Forschungszwecke eingerichteten The Sears pathological Laboratory, The Harvard Medical School, Boston, Mass. eingehende Untersuchungen über

Zellveränderungen bei menschlicher Variola anzustellen. Derartige Untersuchungen wurden anscheinend weder vorher noch nachher in gleichem Umfange mit einheitlicher Technik durchgeführt. Die im Jahre 1904 veröffentlichten, von vorzüglichen Mikrophotogrammen begleiteten Arbeiten der genannten Forscher verdienen deshalb rein objektiv größere Beachtung, als sie bisher gefunden haben. Anscheinend sind sie in Deutschland nur durch unzureichende Referate bekannt geworden.

Calkins glaubt in den Pockenschnitten der Menschenhaut die Entwicklung eines mikrosporidienartigen Schmarotzers nachweisen zu können, den er zu den Sporozoen rechnet. Er unterscheidet eine ungeschlechtliche Teilungsweise, die zur Keimvermehrung amöboider Parasiten im Plasma der Epithelzelle führt, von einer geschlechtlichen im Kern des erkrankten Epithels. Dabei stützt er sich auf Hautmaterial von Pockenleichen, das in Zenkerscher Flüssigkeit fixiert, in Paraffin eingebettet war. Die Schnitte wurden mit Eisenhämatoxylin (nach Heidenhain und Mallory), mit Kombinationen von polychromem Methylenblau und Eosin (nach Weigert und Romanowsky), hauptsächlich aber mit Pikroindigokarmin-Magentarot (nach Borrel) gefärbt. Gerade auf letztere Färbung, die allein auch für die Herstellung der abgebildeten Präparate benutzt wurde, legte Calkins den größten Wert, wenn er auch hervorhob, daß sie keineswegs selektiv die Pockenschmarotzer färbt und nicht immer eine zuverlässige Unterscheidung des Parasiten vom Chromatin gestatte.

Die Bemühungen von Calkins, das ausgezeichnet präparierte, wohl niemals vorher in gleicher Fülle einem Parasitologen zur Verfügung gestellte Material der Bostoner Pockenepidemie für eine Darstellung der Entwicklung eines Pockenparasiten auszuwerten, sind gescheitert. Sie mußten scheitern, weil ihm wie den mit ihm arbeitenden pathologischen Anatomen die genaue Kenntnis der Zell- und Kernveränderungen fehlten, die in der Epidermis möglich sind. Auch reichte offenbar sein Vergleichsmaterial nicht aus, um die Lücken unserer Kenntnisse von zell- und zellkernschmarotzenden Protozoen richtig einzuschätzen. Seine ganz vereinzelt stehenden unvollständigen Beobachtungen eines Kernschmarotzers aus dem Ciliatenkern einer Paramaecienkultur verleiteten ihn zu Analogieschlüssen, die um so bedenklicher waren, als der Beweis für die Mikrosporidiennatur seines *Caryoryctes cytoryctoides* aus dem Ciliatenkern gar nicht erbracht war. Soweit man aus seinen Abbildungen, Tafel 20, ersehen kann, waren diese Ciliatenpräparate anders fixiert und gefärbt als die Pockenschnitte; ihr Vergleich stützt sich also nur auf Größenverhältnisse. In der Beweiskette für die Mikrosporidiennatur der Pockenerreger fehlt aber ein weiteres wichtiges Glied: nämlich die Nebeneinanderstellung echter mit derselben Technik fixierter und gefärbter Nosemainfektionen neben die angeblichen Pockenerreger im Hautepithelkern. Wahrscheinlich hätte schon dieser Vergleich genügt, um zu vorsichtigerer Deutung der bis dahin unbekanntem Pockenkernebilder zu veranlassen.

Den Unterschied zwischen dem Entwicklungsgang des Variola- und des Vaccinerregers glaubte Calkins dahin festlegen zu können, daß letzterem die intranucleäre Phase fehle. Im einzelnen kann auf die Hypothese von der Mikrosporidiennatur beider Parasiten, deren kleinste Formen Calkins auf  $0,7 \mu$  schätzte, nicht näher eingegangen werden. Sie hat dazu beigetragen, die vorsichtigeren Annahme Guarnieris, daß hier ein seiner Natur nach nicht näher definierbarer

Zellschmarotzer vorliege, von vielen Seiten um so schärfer bekämpft wurde. Jedenfalls mußte der Versuch, einen geschlechtlichen Entwicklungsgang von Gebilden zu konstruieren, von denen zunächst nicht einmal feststeht, ob es Kern- und Zelldegenerationsprodukte oder Schmarotzer sind, trotz aller darauf verwendeten Mühe vollständig mißglücken. Das aussprechen zu müssen, ist für den Referenten um so schmerzlicher, als offensichtlich gerade seine eigene kritische Erörterung der Vaccinefrage und sein mit aller Zurückhaltung erfolgtes Eintreten für die Guarnierische Hypothese die Erforscher der Bostoner Pockenepidemie in ihrer Auffassung bestärkt hat.

Wenn aber auch die Deutung, die Calkins den überraschenden, bis zu Councilmans Untersuchungen unbekanntem Bildern von den Kernveränderungen der Pockenhaut gab, entschieden nicht berechtigt war, so bleibt immer noch unentschieden, ob es sich hier ausschließlich um Entartungserscheinungen handelt. Es sei darauf hingewiesen, daß erst kürzlich Böing (1920) und Gins (1922) dafür eintraten, daß gerade die echte Variolainfektion der Hornhaut vom Kern der Epithelzellen ihren Ausgang nehme. Im Kern ist die Unterscheidung von Degeneration und Infektion zweifellos noch schwieriger als im Zelleib. Deshalb wäre gerade heute eine Wiederaufnahme der Zell- und Kernstudien bei Pocken und pockenähnlichen Erkrankungen mit vielseitiger Technik unter eingehender Berücksichtigung der Bostoner Schilderungen dringend erwünscht.

Viel vorsichtiger als Calkins sprach sich der Bostoner Pathologe Tyzzer (1904) über die Befunde bei den von Councilman angeregten Kontrolluntersuchungen mit Vaccine am Kaninchenauge aus. Auch er kam zu der Überzeugung, daß die Guarnierischen Körperchen Organismen und die Erreger der Krankheit seien. Alle anderen Hypothesen erschienen ihm unzureichend, um das Auftreten, die Struktur, die Veränderungen der Größe und die Entwicklung der Körperchen zu erklären. Dagegen hält er es für verfrüht, die Guarnierischen Körperchen genauer in eine bestimmte Schmarotzergruppe einzureihen.

Auch Councilman (1904) spricht sich in einer Epikrise zu den gemeinsamen Veröffentlichungen gleichfalls mit der gebotenen Zurückhaltung aus. Wenn er auch überzeugt ist, die spezifischen Zell- und Kerneinschlüsse seien Parasiten und die primäre Krankheitsursache, so betont er zu der Darstellung des Entwicklungsganges von Calkins: „aber die Deutung vieler Formen, besonders der geschlechtlichen, ist noch sehr unsicher“.

Auf neuen Wegen suchte Ewing (1905) über die Natur der Guarnierischen Körperchen Aufschluß zu gewinnen, indem er von der geimpften Rattenhornhaut Klatschpräparate anfertigte und in den am Glase haftenbleibenden Epithelzellen nach den Erregern suchte. Ewing hatte in Schnitt- oder Zupfpräparaten die Entscheidung über das Wesen der Guarnierischen Körperchen vergeblich angestrebt. Schließlich berührte er sorgfältig gereinigte und durch Abbrennen im Bunsenbrenner entfettete Objektträger mit den Impfstellen der Hornhaut, ohne zu drücken oder seitlich zu verschieben. Am Objektträger blieb ein Abdruck der Epithelverletzung in Form von Einzelzellen oder Zellgruppen haften, die durch das Ödem des Entzündungsprozesses gelockert waren. Wiederholte Abdrücke hoben Lage für Lage der Epithelzellen ab, bis nach 20 oder 30 maliger Wiederholung das kleine Geschwür ganz ausgehöhlt war. Die Abdrücke wurden reihenweise geordnet, trockneten schneller als Blutausrichungen und konnten durch

leichte Hitze sowie nachträglich durch irgendeine Fixierungsflüssigkeit fixiert werden. Ewing hat nach Erhitzung die besten Ergebnisse durch Fixierung in absolutem Alkohol und nachfolgender Färbung in Romanowsky-Nochtlösung (10 Min. lang) erhalten. Farbniederschläge können durch Eintauchen in starken Alkohol (1 Min.) entfernt werden.

Die Hornhaut braucht nicht entfernt zu werden; man kann in oder ohne Narkose die Abdrücke entnehmen, auch von der Schleimhaut der Augenlider, der Nickhaut, ja vom Pustelgrund nach Loslösung der Epidermis. Anfangs wurde das Verfahren an jungen Ratten mit vorstehendem Augapfel angewandt, wo die Vaccinekörperchen größer und gröber als bei Kaninchen sein sollen; aber narkotisierte Kaninchen lieferten gleich gute Präparate.

Ewing hielt diese Präparate den Schnitten gehärteten Gewebes „für unvergleichlich überlegen“. Das Verfahren enthüllte angeblich einige Strukturen, die in Hornhautschnitten nicht sichtbar waren. Seiner Auffassung nach schließt das plötzliche Eintrocknen die Möglichkeit der Entstehung von Kunstprodukten durch Einwirkung der Fixierungsflüssigkeit aus, so daß gewisse Merkmale der Guarnierischen Körperchen in Schnittpräparaten sich sofort als handgreifliche Kunstprodukte ergaben.

Leider hat sich die Hoffnung des Verfassers, daß nun mit dieser Methode Einigkeit in der Beurteilung der allgemeinen Struktur der Guarnierischen Körperchen, ihrer Beziehungen zur Zelle und ihres Schicksals erreicht werden würde, nicht erfüllt. Wir sind heute noch ebenso unklar über ihre Bedeutung wie vor 20 Jahren. Dabei soll nicht verkannt werden, daß das Klatschpräparat nach Feuchtfixierung in der Hand erfahrener Zellforscher manche Einzelheiten des verwickelten Aufbaues der Hornhautepitheliose zu enthüllen vermag. Es bedarf aber besonderer Prüfung, ob tatsächlich alles, was Ewing an Trockenpräparaten als Guarnierische Körperchen beschreibt und abbildet, in deren Entwicklungskreis gehört und ohne weiteres mit den feuchtfixierten Schnitt- und Ausstrichpräparaten vergleichbar ist. Die Hoffnung Ewings, daß das Studium der Klatschpräparate mit der von ihm empfohlenen Technik für die Erforschung von Krankheiten unbekannter Ätiologie, wie Masern, Scharlach und Tollwut, sich brauchbar erweisen werden, ist leider nicht in Erfüllung gegangen.

Bei der Zusammenfassung der Gründe gegen die Entstehung der Guarnierischen Körperchen aus dem Zellprotoplasma infolge einer spezifischen Giftwirkung des unserer Wahrnehmung entzogenen Erregers hob v. Wasielewski (1901) an erster Stelle hervor, daß die Vaccineerreger durch Filter zurückgehalten würden, demnach kein Grund vorliege, ihren Durchmesser als besonders klein anzunehmen. Er stützte sich dabei auf die Versuche von Schulz und Weil (1891), E. Pfeiffer (1895), Guarnieri (1897) und Gorini (1899), die übereinstimmend bekundeten, daß die wirksamen Bestandteile der Vaccinelymphe durch Filter zurückgehalten wurden. Diese Erfahrung wurde auch von Weichselbaum, Strauß und Chambon sowie Foà (1903) bestätigt. Trotz dessen hielt letztere an der von Hückel ausgesprochenen Hypothese fest: kleinste mit unseren optischen Hilfsmitteln nicht nachweisbare Erreger könnten in den Guarnierischen Körperchen enthalten sein. Sie wurde dabei durch die Angaben von Borrel (1903) bestärkt, der über gelungene Filtration des Schafpockenvirus berichtet hatte.

Tabelle 2.  
Eigenschaften der für Variolavaccine als spezifisch beschriebenen Gebilde, zusammengestellt nach Volpino (1909) und Originalarbeiten.

|   | I.<br>Guarnierische<br>Körperchen   | II.<br>Paschens<br>Körperchen  | III.<br>Casagrändig<br>Körperchen   | IV.<br>Volpinos<br>Körperchen   | V.<br>v. Prowazeks<br>Körperchen   | VI.<br>Böings<br>Körperchen |
|---|---|--|---|---|--|-----------------------------|
| Durchmesser:  | 1—4 $\mu$<br>0,25—8 $\mu$ (v. W.)   | 0,2—0,5 $\mu$  | ? ?<br>feinste Filter, selbst<br>Collodiummembran<br>durchdringend            | 0,25—0,5 $\mu$  | 0,25—0,5 $\mu$<br>passieren Bakterien-<br>filter; durch Ultra-<br>filter zurückgehal-<br>ten | unmeßbar klein              |
| Form:   | rundlich, oval, sand-<br>uhrförmig, bandför-<br>mig, dreieckig und<br>völlig unregelmäßig<br>bis amöboid  | kuglig, kokkenähn-<br>lich   | kuglig  | rundlich, ein wenig<br>länger als breit   | rund   | rund bis hantelför-<br>mig  |
| Struktur in fri-<br>schem Zustand:                    | bei kleineren nicht<br>erkennbar; bei grö-<br>ßeren Vakuolenbil-<br>dung angedeutet;<br>wie helle Bläschen  | nicht erkennbar  | nicht erkennbar   | nicht erkennbar   | nicht erkennbar  | nicht erkennbar             |
| Optische Eigen-<br>schaften in fri-<br>schem Zustand: | glänzend, bernstein-<br>ähnlich; weiß-opake<br>Masse mit blaßgelb-<br>lichen Reflexen   | matt, wenig licht-<br>brechend   | im Dunkelfeld sicht-<br>bar   | sehr schwach licht-<br>brechend; im Dun-<br>kelfeld wenig leuch-<br>tend                        | in Kinderlymphe<br>leuchten sie als helle<br>etwa $\frac{1}{10}$ $\mu$ große<br>Punkte auf   | nicht beschrieben           |
| Beweglichkeit:  | langsame amöboide<br>Bewegungen von<br>einer Seite des Zell-<br>kerns zu anderen;<br>konnten von Sal-<br>mon, Hückel,<br>v. Wasielewski<br>nicht festgestellt<br>werden | zum Teil molekulare<br>Bewegung, zum Teil<br>dem Glase anhaf-<br>tend; agglutiniert<br>durch Immuns Serum<br>1: 50 | charakteristisch ak-<br>tiv, wie Staubteile<br>in kochender Fitus-<br>sigkeit | sehr beweglich; akti-<br>viertes Immun-<br>serum immobilisiert<br>sie innerhalb 30 Mi-<br>nuten | nicht festgestellt; in<br>Kinderlymphe<br>Brownische Moleku-<br>larbewegung                  | nicht beschrieben           |

|  |   |  |  |  |
|--|---|--|--|--|
| Sitz:  | im Protoplasma; die kleinsten am Zellrand, größere näher dem Kern, densen umfassend oder Kernrand eindelend; auf oder anscheinend im Kern                                 | intracellular kernförmig um den Kern angeordnet; bei Variola intranuclear  | meist in, selten zwischen den Epithelzellen  | in den G. K. und in Zellkernen der Hornhautepithelien  |
| Vorkommen:<br>a) bei Vaccine<br>b) bei Variola<br>c) bei anderen Läsionen          | a) stets<br>b) meist<br>c) nie  | a) stets (Paschen) auch in Kinderlymphe<br>b) stets (Paschen)<br>c) angeblich nie bei Luës und Pemphigus   | a) stets<br>b) nicht beschrieben<br>c) angeblich nie   | a) stets<br>b) stets<br>c) bisher ausschließlich beschrieben   |
| Zahl und Anordnung:  | in einer Epithelzelle meist 1-3, selten bis 8   | im Pustelinhalt (Kinder, Variola) in ungeheurer Menge  | äußerst zahlreich in den Hornhautepithelien des Kaninchens; einzeln, zerstreut, meist in großen Haufen                             | in G. K. und Zellkernen 1 bis unzahlig   |
| Färbbarkeit:<br>a) vital<br>b) in Essigsäure<br>c) im Ausstrich<br>d) in Schnitten | a) Safranin, Methylenblau<br>b) Methylgrün, KrySTALLVIOLETT<br>c) Hämatoxylin, Romanowski-Giemsa<br>d) Hämatoxylin, Saurefuchsin, Mägentarot, Biondi-Heidenhain, Mal-lory | c) Giemsa 24 bis 48 Stunden; nach Löffler-Beize mit Ziehls Carbofuchsin; gramnegativ; nicht mit Thionin; Löfflers Methylblau färbbar<br>d) verdünnte Giemsa-Lösung 2 mal 24 Stunden; van Krogh | a) mit Azur II und Eosin<br>c) nach Giemsa blau  | c) bei Alkalinisierung schwach mit Brillantkresylblau färbbar; mit Giemsa schwach gefärbt<br>c) Azur I; Loefflers Geißelmethode; grammativ |
| Mikrochemisches Verhalten:   | sehr mannigfaltig dargestellt   | nicht mit Sudan oder Osmiumsäure färbbar; widerstandsfähig gegen Kalilauge; durch Antiformin zerstört  | Reaktionen von Albumin, Fett, Lipoiden, Glykogen nicht nachweisbar<br>Galle und 10 proz. taurocholsaures Natrium immobilisiert sie | widerstandsfähig gegen 2% Kalilauge 2% Essigsäure Chloroform Äther Alkohol schwache HCl  |

Die Weiterentwicklung der Filtrationstechnik wurde in den folgenden Jahren von Bedeutung für die Einschätzung der Guarnierischen Körperchen und lenkte begreiflicherweise die Aufmerksamkeit der Forschung auf kleinere Gebilde im Pustelinhalt und in der Kaninchenhornhaut.

Die Forschung schloß damit an die alten Versuche Chauveaus (1868) an, der in den „Elementarkörnchen“ der Lymphe auf Grund seiner klassischen Diffusionsversuche das Pockenvirus gefunden zu haben glaubte. Mit neuerer Technik versuchte man aus diesem Zelledetritus den wirklichen Erreger darzustellen.

In zahlreichen Veröffentlichungen von Prowazek, Casagrandi, Volpino, Paschen und anderen wurden Versuche beschrieben, aus diesem Gewirr von kleinsten, mit unseren besten optischen Hilfsmitteln eben noch erkennbaren Körperchen im Hell- und Dunkelfeld, ungefärbte und gefärbte Variolavaccinereger abzugrenzen. Es erscheint zweckmäßig, für diese Gebilde die Bezeichnung „Elementarkörnchen“ wieder zu verwenden und zunächst die Eigenschaften derselben nach den Angaben der verschiedenen Forscher zusammenzustellen, die sich der großen Mühe unterzogen, die Technik ihres Nachweises zu vervollkommen (Tabelle 2, S. 14/15).

Zeitlich gingen diesen Bestrebungen Arbeiten von Prowazek (1905, 1906) voraus, größere, nicht filtrierbare Stadien des Pockenvirus zu beschreiben: die sog. Initialkörper. Diese Forschungen standen unter keinem glücklichen Stern. Es wurden von diesem verdienten Parasitologen Fixierungs- und Färbeverfahren sowie Beobachtungsmethoden verwendet, die äußerst vieldeutige Gebilde teils innerhalb, teils außerhalb der Guarnierischen Körperchen zur Darstellung brachten. Bei der Größenbestimmung müssen bedauerliche Irrtümer vorgekommen sein. Die sog. Initialkörper scheinen immer nur in geringer Zahl beobachtet zu sein. Es ist deshalb wohl bisher keinem der Nachuntersucher ge- glückt, überzeugend darzulegen, was v. Prowazek eigentlich für Initialkörper gehalten hat und ob diese Gebilde überhaupt als Entwicklungsstadien des Pockenvirus in Betracht kommen. Es kann — solange eingehendere Nachprüfungen fehlen — deshalb in dieser Übersicht auf diese Arbeiten v. Prowazeks nicht näher eingegangen werden, da eine ausführliche Besprechung derselben zu weit ausholen müßte.

Über die filtrierbaren Stadien des Variola-Vaccinivirus wird in Abschnitt II genauer berichtet. Ihre Gestalt, Größe und Färbbarkeit sind begreiflicherweise noch viel schwerer festzustellen und zu vergleichen als bei den Guarnierischen Körperchen. Soweit greifbare Angaben darüber vorliegen, sind dieselben in Tabelle 2 zusammengestellt. Sie schließt sich nach ihrer Einteilung an eine ähnliche, von Volpino (1909) veröffentlichte Übersicht an, die durch eine Reihe aus späteren Arbeiten ausgezogener Angaben ergänzt wurde. Eine kritische Bewertung aller dieser Angaben erscheint ohne eigene eingehende Untersuchungen unmöglich.

Seine Stellung zur Vaccinefrage, insbesondere seine Auffassung der Guarnierischen Körperchen legte v. Wasielewski (1912) im Anschluß an einen Vortrag von C. Fraenken über Untersuchungen bei Scharlach und Pocken dar. Fraenken hatte sich dahin ausgesprochen, daß die Guarnierischen Körperchen nicht die Erreger sein könnten, weil das Kontagium keimdichte Filter passiere. v. Wasielewski wies darauf hin, daß der für die Kleinheit



der Vaccineerreger ins Feld geführte Filtrationsversuch nicht so überzeugend sei, als es scheinen könne. Die kleinsten Guarnierischen Körperchen könnten bei dem angewandten Druck gleichfalls Berkefeldfilter passieren, da sie nur  $0,25 \mu$  im Durchmesser groß seien.

Wie zurückhaltend Prowazek selbst die Annahme beurteilt, daß die Gebilde die lang gesuchten Erreger der Variolavaccine seien, geht aus seiner letzten Arbeit über das Vaccinevirus (1914) hervor. Er gibt zu, daß die Guarnierischen Körperchen vorläufig das einzig sichere Kriterium des Vaccinationseffektes seien und bespricht die Einwände, daß die freien, nach Loeffler gefärbten Elementarkörnchen auch Lipoid und Eiweißtröpfchen (Cavula, Niederschläge u. dgl.) sein könnten, die mit der Loefflerschen Geißeldarstellungsmethode gleichfalls rotgefärbt würden. v. Prowazek meint aber, daß bei einer gewissen Übung die gleichmäßigen Elementarkörnchen, die scharf abgegrenzt und deutlich dunkelrot sind, an der Farbnuance von den verschiedenen großen Granulationen verschiedener Art zu unterscheiden sind.

„Die Behauptung, daß die Elementarkörperchen Organismen sind, findet ihre Stütze nicht allein in dieser oder jener Färbung, sondern wird abgeleitet aus dem morphologischen Verhalten (gleichartige Gestalt, Art der Vermehrung, Zunahme bei dem Krankheitsprozeß), dem regelmäßigen Vorkommen, dem Verhalten bei den Immunitätsprozessen, bei dem passagenweisen Tierversuch, bei der Ultrafiltration usw. — Immerhin ist sie zunächst nur eine Behauptung, die des Schlußbeweises ermangelt.“

Diese vorsichtige Stellungnahme v. Prowazeks dürfte auch heute noch den Tatsachen gerecht werden. Sie wurden in der Folge von Hallenberger (1917), Rocha - Lima (1920), Paschen (1924) verlassen, die den Beweis für erbracht halten, daß die Elementarkörnchen die Erreger sind, und daß ihr Nachweis die Variola-Vaccinediagnose sichere.

Ihre Beweisführung wurde nicht allgemein anerkannt. Vielmehr sind gerade in letzter Zeit einige Untersucher erneut für die Schmarotzernatur der Guarnierischen Körperchen eingetreten. Zunächst konnten Ungermann und Zülzer (1920) sich bei umfangreichen Untersuchungen mit Zupf- und Schnitttechnik nicht davon überzeugen, daß die Guarnierischen Körperchen vom Zellkern oder Zellprotoplasma abzuleiten wären. Vielmehr halten sie die Annahme für wahrscheinlich, daß die Guarnierischen Körperchen sich aus sich selbst heraus entwickeln, ohne daß geformte Zellbestandteile an ihrem Aufbau sich beteiligen. Ungermann und Zülzer fassen sie als Vielheit des in seiner Einheit unsichtbaren Pockenerregers, gewissermaßen als intracelluläre Kolonien desselben auf, deren Entwicklung durch die besondere Beschaffenheit des Epithelzellplasmas bedingt wird. Auf ihre Stellungnahme zu der Frage der Elementarkörnchen wird bei der Besprechung der morphologischen Pockendiagnose im Abschnitt VII näher eingegangen werden. Auch Böing (1920) glaubt, daß die Guarnierischen Körperchen ein Entwicklungsstadium des Pockenerregers darstellen müßten. Er glaubt mit einer besonderen Färbetechnik den Nachweis von kleinsten Einschlußkörperchen sowohl in Kernen des vaccinierten Hornhautepithels als auch in Guarnierischen Körperchen erbringen zu können und hält diese für wesensgleich mit den von Prowazek und Paschen beschriebenen Erregern.

Noch entschiedener tritt Gins (1921, 1922) für die Schmarotzernatur der Guarnierischen Körperchen gerade auf Grund von Untersuchungen an der variolisierten Kaninchenhornhaut ein. Er nimmt an, daß das Virus bei Impfung der Kaninchenhornhaut zunächst im Kern bestimmter Epithelzellen geeignete Vermehrungsbedingungen findet, vielleicht begünstigt durch beginnende Kernteilung. Die heranwachsenden Parasiten ernähren sich auf Kosten des Kernes und des Protoplasmas. Die Wirtszelle wird hierbei in eine Strahlzelle umgewandelt, d. h. in ein Gebilde, dessen Kern ganz oder bis auf einige pyknotische Körner verschwunden ist, dessen Lage aber durch einen Strahlenkranz stark chromatinhaltiger Körperchen angedeutet wird. Aus diesen Strahlzellen sollen die Parasiten hervorgehen und in Epithelzellen eindringen. Hier erscheinen sie als Guarnierische Körperchen. Diese seien weder Bestandteile des Zellkerns noch des Protoplasmas, sondern selbständige zellfremde Gebilde.

Schließlich hat Groth (1924) auf der Tagung der Vorstände deutscher Impf-anstalten in einer vorläufigen Mitteilung Gebilde beschrieben, die nach intracornealer Injektion verschiedener Kontagien in den Basalzellen des Hornhaut-epithels auftreten. Über die Bedeutung und die Beziehungen der mit dieser neuartigen Technik gewonnenen Zelleinschlüsse zu den früher beschriebenen müssen eingehendere Mitteilungen abgewartet werden.

Auf die Lehre von den Chlamydozoen-Strongyloplasmen, die v. Prowazek und Lipschütz gerade auf Grund der Forschungen über den Pockenerreger aufgestellt haben, konnte nicht eingegangen werden. Meine Stellungnahme zu dieser Lehre habe ich 1913 im Anhang zur Schilderung hygienisch wichtiger Protozoen kurz dargelegt. Inzwischen ist die Berechtigung zur Aufstellung dieses Begriffes zweifelhafter geworden. Die Hypothesen, die dazu führten, haben im letzten Jahrzehnt keine wesentliche Stütze durch exakte Beobachtungen erfahren. Trotz der Bemühungen v. Prowazeks und Lipschütz' bleibt es durchaus unsicher, ob die in diesem Sammelbegriff vereinigten Lebewesen viel mehr als ihre geringe Größe gemeinsam haben. Eine kritische Sichtung unserer Kenntnisse von den sog. Chlamydozoen wäre dringend erwünscht, würde aber im Rahmen der vorliegenden Übersicht nicht möglich sein.

Wenn wir die Eindrücke von der Arbeitsleistung der zahlreichen Pockenforscher zusammenfassen, die seit 1900 an der Erforschung des Pockenvirus gearbeitet haben, so entrollt sich uns ein trübes Bild: Alle zeitraubenden Bemühungen haben nicht ausgereicht, um das Rätsel, das nun seit  $\frac{5}{4}$  Jahrhunderten die wissenschaftliche Welt beschäftigt, zu lösen. Einigkeit herrscht eigentlich nur darüber, daß unsere Technik dieser schwierigen Aufgabe noch nicht gewachsen ist. Wir müssen uns mit dem Gedanken abfinden, daß erst wichtige Vorarbeiten zu lösen sein werden, die uns über den feinsten mit unserer heutigen Optik feststellbaren Bau der Haut- und Hornhautzellen aufklären, ehe wir mit Aussicht auf Erfolg entscheiden können, welches die vielgesuchten Pockenerreger sind. Dabei muß die Frage der Arbeitsorganisation der Pockenforschung kurz berührt werden.

Die Zeiten sind anscheinend vorüber, in denen man hoffen konnte, daß einzelne Forscher durch Fleiß und Ausdauer das Rätsel von der Natur der Pockenerreger lösen könnten. Alle derartigen Bemühungen sind gescheitert an der Größe der Aufgabe. Selbst Forschungsstätten, wie sie das Seals-Laboratory in Boston,

das Tropenhygienische Institut in Hamburg, die Staatlichen Impfinstitute in Hamburg, München und Berlin darstellen, waren bisher dieser Aufgabe nicht gewachsen. Deutschland wird sich überhaupt in Zukunft bescheiden müssen, die führende Rolle, die es eine Zeitlang auf dem Gebiete der Pockenforschung besessen, abzugeben. Es fehlt den deutschen Forschungsanstalten nicht nur an Mitteln zur Ausbildung von Hilfskräften und Ausrüstung der Laboratorien mit Apparaten und Laboratoriumstieren, sondern vor allem an dem menschlichen Pockenmaterial, das bei dem jetzigen Stand der Forschung für die Lösung wichtiger Fragen nicht entbehrt werden kann.

Wir müssen uns deshalb daran genügen lassen, daß die oben angeführten zellmorphologischen und -pathologischen Vorarbeiten auf dem Gebiete der Pockenforschung auch mit bescheideneren Mitteln gelöst werden können, und daß diese Forschungsrichtung immer wieder anregend und befruchtend auf andere Zweige der Mikrobiologie einwirken wird, auch wenn sie zunächst nur bescheidene technische Fortschritte zeitigen wird.

## II. Reingewinnungsversuche.

Rein, d. h. frei von fremden Gewebsbestandteilen und unvermischt mit Bakterien, hat man das Variola-Vaccinevirus bisher nie oder wenigstens nur selten und nur in kleinen Mengen in Händen gehabt. Aus Pusteln lassen sich zwar einige Tropfen bakterienfreier virushaltiger Lymphe gewinnen, meist aber ist man gezwungen, von einer Verreibung von Pusteln oder Papeln (Borken sind schon weniger virulent) auszugehen, will man Menschen oder Tiere impfen oder irgendwelche Variola-Vaccinestudien treiben. Die Nachteile eines derartigen Ausgangsmateriales sind derart mannigfach, daß man seit langem bestrebt ist, den Erreger von Gewebsbestandteilen oder wenigstens von den verunreinigenden Bakterien zu trennen. Zu diesem Zwecke sucht man das Virus entweder mechanisch von den Gewebsbestandteilen und Bakterien zu befreien oder durch elektive, dasselbe im Gegensatz zu den Bakterien nicht oder nur langsam schädigende Desinfektionsmittel, von den Nebenkeimen zu befreien und so rein zu gewinnen. Auf diese letzte Methode soll in dem Kapitel über die Impfstoffbereitung eingegangen werden. Schließlich kann man versuchen, nach Abtöten aller Nebenkeime eine Vermehrung des Virus auf künstlichem oder natürlichem Nährboden zu erreichen.

### 1. Die mechanische Reingewinnung.

Filtrationsversuche des Pockenerregers sind alt, sie wurden besonders zur Größenbestimmung des Virus zu verwenden gesucht. Fast ebenso häufig gelangen sie, wie sie fehlschlügen. So konnten das Virus im Filtrate nicht nachweisen: Chauveau (1868), Casten und Coert (1879), Schulz und Weil (1891), E. Pfeiffer (1895), Frosch (1896), Guarnieri (1896), Gorini (1898), Santori (1904), Vinzent (1905), de Waele und Sugg (1905) u. a. Erfolge hatten dagegen angeblich z. B. Negri (1905), Carini, Rouget (1905), Casagrandi (1905 f.), Remlinger und Osman Nouri (1905), Nicolle und Adil Bey (1906), Zedda (1907), v. Prowazek und Aragao (1908), Green (1908), Jullien (1910),

Paul (1913). Die außerordentliche Unregelmäßigkeit der Ergebnisse fällt auf und läßt an erhebliche Fehlerquellen denken. Die Technik ist auch gewiß nicht immer einwandfrei gewesen. Siegel hatte 1905 bei vielen Versuchen mit Organpreßsaft nur einmal Erfolg, Mühlens und Hartmann (1906) bei Nachprüfungen dagegen nie; Remlinger und Nouri (1905) wollen direkt mit dem Filtrate Eruptionen auch auf der Meerschweinchenhaut, deren Impfung sonst Schwierigkeiten macht, erzielt haben. Casagrandi erhielt anfangs Impferfolge bei Hunden nur dann, wenn auch ein bestimmter pyogener Kokkus im Filtrate vorhanden war. Erst konnte er nur durch Berkefeld-V-, -N-, -W-, Silberschmidt und Chamberland-F-Filter filtrieren, durch Maassen-, Kitasato-, Chamberland-B aber nicht; später gelang ihm auch dies. Jullien (1910) hatte Erfolge mit Chamberland- und Berkefeld-, nicht aber mit Garros-Filtern, obwohl hier Pyocyaneusbakterien hindurchgingen. Die ersten einwandfreien Filtrationen des Vaccinevirus hat Negri (1905/06) vorgenommen; denn er hat mit den gewonnenen Filtraten auf der Kinder- und Rinderhaut typische Pusteln und in der Kaninchenhornhaut die Bildung von Guarnierischen Körperchen hervorrufen können. Er schloß das Material dazu weitgehend auf und brachte es durch besonderen Kunstgriff in langen, innigen Kontakt mit der geritzten Kaninchenhornhaut. Das Schafpockenvirus hat bereits vor ihm Borrel (1903) aus einer stark verdünnten Pustelaufschwemmung durch Berkefeld- und Garros-, nicht aber durch gewöhnliche, sondern nur durch besonders durchlässige Chamberland-Kerzen filtrieren können. Immer aber waren, hatte er die Lymphe mit gewöhnlichem Leitungswasser verdünnt, kleinste bewegliche Wasservibrionen, wie er die nur bei 20° wachsenden Mikroben nannte, mitunter auch andere Bakterien durch das Filter gegangen. Nach den bisherigen Erfahrungen scheint es bei Filtrationen vor allen Dingen unbedingt notwendig zu sein, das Pocken- oder Vaccinepustelmaterial vorher möglichst weitgehend zu zerkleinern. Nur durch Zerreiben ist dies schwer zu erreichen. Carini (1906), v. Prowazek (1908) z. B., schlossen deshalb das Material nach der Methode von Negri (1906) auf, der die Gewebezellen durch Quellen in destilliertem Wasser zerstörte; Carini (1906) verwandte auch hypertonsche Kochsalzlösung, Nicolle und Adil Bei (1906) die Verdauung durch Pankreatin. Weiter darf man das Material nicht konzentriert, sondern nur möglichst verdünnt verwenden. Zwar hatte Nodake (1924) bereits mit Filtraten von 1:100 verdünnter Lymphe und Hodenaufschwemmung keine Cornealinfection hervorrufen können, doch beruhte das, wie er selbst zugibt, nur auf der Benutzung wenig aufgeschlossenen Materiales. Wir konnten Virus aus Lymphverdünnungen von 1:100 bis 1:1000 noch gut durchfiltrieren. Bei Verwendung starker Konzentrationen verstopfen sich die Filterporen leicht. Besonders durch die schleimigen Beimengungen der Lymphe ist die Filtration bisweilen stark erschwert, ja unmöglich gemacht. Paul (1913) entfernte diese auf folgende einfache Weise: Von dem Glycerinrohstoff goß er das Glycerin und damit die in ihm gelösten Schleimmassen ab und ersetzte dasselbe durch Wasser.

Die nun verwendeten Filter müssen das Virus möglichst quantitativ hindurchlassen, alle anderen suspendierten Teilchen aber zurückhalten. Das Virus kann durch sehr dicke Papier-, Asbest-, Berkefeld-V- und -N-, Chamberland-F- und -B- sowie durch Silberschmidt-, Uhlenhuth- und andere Porzellan- und

Kieselgurfilter hindurchgehen, nur ist der Virusverlust verschieden und oft sehr groß, besonders wenn das Material nicht hinreichend verdünnt war. Dazu kommt, daß die einzelnen Filter derselben Sorte nicht gleichmäßig arbeiten. Wichtig ist dabei weiter ein gleichmäßiger, aber nicht zu hoher Druck.

Der Beweis für den Durchgang des Pockenerregers durch das Filter wurde meist mit Hilfe des Tierversuches erbracht. Zum Teil wurde bei diesen Versuchen durch intravenöse oder subcutane Injektion ohne vorherige Krankheitserscheinungen Immunität bei den Versuchstieren (Hunden, Kaninchen, Kühen) erzielt (z. B. Remlinger und Nouri (1905), Rouget (1907), Casagrandi (1907), zum Teil konnte man mit dem Filtrate typische Effloreszenzen auf der Haut und Hornhaut von Kaninchen (z. B. Carini, Casagrandi, Negri und Nodake), oder der Haut von Hunden, Schafen, Ziegen, Eseln [Casagrandi (1905), Zedda (1907)], Rindern [z. B. Negri, de Waele und Sugg (1905)], oder Kindern [z. B. Santori (1904)] hervorrufen. Dieser letzte Weg des Nachweises ist im allgemeinen auch weit feiner und vor allem zuverlässiger als der indirekte durch Immunisierung, bei der unter Umständen auch ein gewisser Grad von Immunität durch gelöste Virussubstanzen erzielt werden könnte. Man darf aber doch nicht wie Green (1914) aus einer wirkungslosen Verimpfung des Filtrates oder einer nicht zur Immunisierung führenden Vorbehandlung von Kälbern mit Filtrat wie de Waele und Sugg (1905) schließen, es sei kein Virus durch das Filter gegangen; dazu sind alle Nachweismethoden nicht zuverlässig genug.

Bakteriell sind die so gewonnenen Filtrate steril, mikroskopisch ließ sich in ihnen zunächst nichts Sicheres nachweisen. Besondere mikroskopische Befunde erhielt man erst, als es gelang, das Virus aus dieser starken Verdünnung anzureichern zu gewinnen. Mit derartigen eingeeengten Filtraten war auch der Keimnachweis durch Verimpfung leichter zu führen.

Casagrandi setzte (1905) spezifisches Immuneserum den Filtraten zu. Im dadurch entstehenden Niederschlag beobachtete er sehr kleine Körnchen. Später (1906) engte er das Material im Exsiccator ein, erhielt aber nur undefinierbaren Detritus. Durch Verdunstenlassen im warmen Luftstrom, Siedenlassen bei 55° im Vakuum kam Gins (1916) nicht zum Ziele. Besser war die Methode von v. Prowazek und Aragao (1908/09). Diese gaben das Filtrat auf ein Kolloidfilter, das in einem mit Agar durchtränkten Papierfilter bestand. In dem darauf zurückbleibenden hauchartigen Rückstande fanden sie kokkenähnliche Körperchen, deren Identität mit den Paschenschen Körperchen v. Prowazek später (1913) behauptete. Daß es sich bei diesen Körperchen um den Variola-Vaccinereger handele, wurde durch erfolgreiche Verimpfung zu erweisen versucht. Paschen, Gins (1914) und Hallenberger (1917/18) bestätigen im wesentlichen v. Prowazeks Befunde. Paul verwendete zur Ultrafiltration einen von ihm angegebenen Apparat. Auch hier filtrierte man durch eine Agarschicht, die man gewinnt, indem man eine Fließpapierscheibe 3—4 mm hoch mit 3proz. Agar übergießt. v. Prowazek und Rocha Lima [zit. Rocha Lima (1920)] haben das stark verdünnte Vaccinmaterial durch de Haensche Membranfilter Nr. 10/05 gegeben und das Filtrat auf einer Membran Nr. 3/300 angereichert. Geißler (1914) versuchte eine Anreicherung, allerdings ohne Erfolg, auf Bechholdschen Ultrafiltern sowie in Diffusions- und Extraktionshülsen. Wir kamen bei Verwendung von Kollodiummembranen nach Bechhold nicht zum Ziele.

Es glückte uns aber die Anreicherung, als wir den de Haenschen Filtrierapparat benutzten und als filtrierende Schicht, wie es Paul tat, einen Guß aus Agar auf Filtrierpapier verwendeten.

Während hier also zur Sammlung des Materiales Kolloidfilter mit Erfolg benutzt wurden, haben im Gegensatz dazu andere Forscher zu zeigen versucht, daß das Virus z. B. Kollodium-, Schilf- und Zellulosesäckchen oder Kollodiummembranen passiert [Schulz und Weil (1891), de Waele und Sugg (1905), Rouget (1905), Zedda (1907), Casagrandi (1908), Süpfle (1909), Levaditi und Nicolau (1923)]. Die meisten Diffusionsversuche haben unserer Ansicht nach keinen Anspruch auf Beweiskraft, denn direkt haben nur Schulz und Weil mit dem Filtrat auf der Haut des Kalbes Pusteln erzielt, die meisten haben das Virus angeblich nur auf indirektem Wege nachweisen können. So nähten z. B. de Waele und Sugg sowie Casagrandi virushaltige Säckchen Tieren subcutan ein oder behandelten sie nach Diffusionsversuchen in vitro [z. B. Zedda (1907), Casagrandi (1910)] mit Filtrat vor, um später den Beweis für den Durchgang des Virus durch die Membranen mit Hilfe von Immunitätsprüfungen am Versuchstiere zu erbringen. Sind solche Prüfungen schon an sich nur vorsichtig zu Schlüssen zu verwenden, so noch mehr, wenn, wie bei Süpfle, nur ca. 50% der Tiere anscheinend immun wurden. Es kann diese Resistenz nämlich auch als eine partielle, hervorgerufen durch dialysable Stoffwechsel- oder Zerfallsprodukte des Virus gedeutet werden. Die Immunisierung beweist hier also nichts für die Passage des Virus durch die Membranen.

Nun haben aber neuerdings Levaditi und Nicolau (1923) durch doppelte, aus 6% Kollodium hergestellte Säckchen, die bei 10–12 mm Quecksilberdruck die Albumine, Ambozeptoren und ähnliches nicht hindurchließen, 7 von 8 Malen das vorher klar zentrifugierte Vaccinevirus filtrieren können. Sie schließen aus diesen Ergebnissen, daß es neben den normalen noch stark reduzierte Formen des Pockenerregers gäbe, die die Größe z. B. eines sog. Bakteriophagen oder von Aminosäuren oder Peptonmolekülen haben müßten; das wären also 20–30  $\mu\mu$ . Nachprüfungen liegen, wie überhaupt andere Versuche einer neueren, wirklich exakten Größenbestimmung des Virus durch Filtration, nicht vor. Nach den Versuchen mit Tonkerzen könnte man auf eine Virusgröße von 0,1–0,2  $\mu$  schließen.

Einen anderen Weg, das Virus aus einer bakterienhaltigen Pustelaufschwemmung rein zu gewinnen, stellt das Ausschütteln mittels verschiedener Adsorbentien dar. Durch Adsorption z. B. an Kaolin kann man also gewissermaßen die Filtration durch Tonkerzen und ähnliches ersetzen. Neben dem Kaolin [Gins (1914)] kann man noch Tierkohle, Quarzsand und Aluminiumhydroxyd [Kraus, v. Eißler und Fukuhara (1909), Gins (1916)] als Suspensoide zur Ausfällung benutzen. Besonders ist es auf diese Weise möglich, aus sehr starken Virusverdünnungen, wie sie z. B. oft Filtrate durch Porzellankerzen darstellen, die Erreger an den adsorbierenden Teilchen zu sammeln und angereichert und bakterienfrei zu gewinnen. Den amphoterer Eiweißcharakter des Virus erkennt man bei diesen Versuchen daran, daß man ebensogut Adsorbentien von basischem wie saurem Charakter nehmen kann.

Auf diesem Wege und auf filtrierenden Kolloidschichten kann man also das Virus „rein“ zu Kultur- und anderen Zwecken gewinnen. Paul rät von der

Filtrierpapierschicht die Kolloidschicht abzuheben und im Exsiccator zu trocknen. Auf die Verwendung daraus hergestelltem Pulvers (Trockenlymphe) ist noch zurückzukommen.

Schließlich hat man auch versucht, Unterschiede im spezifischen Gewicht zwischen Virus und umgebender Flüssigkeit zur Trennung heranzuziehen. Es soll bereits Schulz [nach Tomarkin und Serebrenikoff (1910)] das Sedimentieren empfohlen haben, während L. Pfeiffer und Bonhoff [zit. v. Prowazek (1905)] die ersten waren, die Zentrifugerversuche anstellten. Es waren diese ebenso erfolglos wie die späteren Ausschleuder- (1905) und Sedimentierversuche (1910) von v. Prowazek. Dagegen haben de Waele und Sugg (1905) angeblich mit zentrifugierter, von allen festen Bestandteilen befreiter Lymphe bei Rinderimpfungen keine Eruptionen erhalten. Sie benutzten allerdings auch nur eine Handzentrifuge. Neuerdings berichten MacCallum und Hutzler - Oppenheimer (1922) über neue Zentrifugerversuche. Lymphe vom spezifischen Gewicht 1,1638 wurde zentrifugiert. Es sonderten sich drei Schichten: Zwischen einem festen Bodensatz und der obersten lag eine trübe Flüssigkeitsschicht mit dem spezifischen Gewicht von 1,1638. Nur die oberste klare Schicht (spezifisches Gewicht 1,099) enthielt bei Prüfung an der Kaninchencornea das Virus. Es wurde sodann durch Herstellung verschiedener Verdünnungen und Auszentrifugieren das Optimum des spezifischen Gewichtes der Lymphaufschwemmung für den Vaccineerreger mit 1,12—1,13 bestimmt, in dem also Virus und Suspensionsflüssigkeit im Gleichgewicht sich befanden. In solchen klaren Flüssigkeitsschichten sollen sich die Paschen - v. Prowazekschen Körperchen in großen Massen gefunden haben. Mac Callum und Hutzler - Oppenheimer empfehlen diese Methode zur Gewinnung eines reinen konzentrierten Kuhpockenimpfstoffes. Weitere Erfahrungen über sie liegen noch nicht vor.

## 2. Die biologische Reingewinnung.

### a) Kulturversuche auf künstlichem Nährboden.

Die meisten Kulturversuche, z. B. von v. Prowazek, Gins u. a., sind bisher fehlgeschlagen. Einige Forscher glauben allerdings das Virus gezüchtet zu haben, wie z. B. Siegel (1905); Nachprüfungen hielten aber diese Versuche bisher nicht stand. Nun wird in neuerer Zeit von Fornet (1913), Belin (1913/14), Proescher (1915) und Plotz (1922) über erfolgreiche Züchtungen berichtet, die eine kritische Besprechung verdienen.

Fornet verwendete anfangs zu seinen Kulturversuchen gewöhnliche Fleischbrühe, Pferdeserum, Agar oder Gelatine; darin erhielt er angeblich aerob wie anaerob eine Vermehrung des Virus. Später benutzte er anscheinend nur noch einen Nährboden aus  $\frac{1}{3}$  Serum bzw. Ascites, und  $\frac{2}{3}$  Traubenzuckerbrühe und streng anaerobe Bedingungen unter Beigabe eines Platinschwammes. Seit 1922 hält er seine Kulturen nicht mehr bei 37°, sondern nur noch bei 30°. Nach längerem Bebrüten (Passagen machte Fornet zuletzt alle 7—10 Tage) treten in der nächsten Nähe des Platinschwammes feine wolkige Trübungen auf; Ascitesgelatine soll eine hauchartige diffuse Trübung gezeigt haben. Der Nachweis des Wachstumes erfolgt mikroskopisch und durch Tierversuch.

Die mikroskopische Untersuchung der Kulturen ergab, daß in ihnen im Laufe der Bebrütung mit heißem Karbolfuchsin, Löfflerbeize oder starker Giemsa-lösung färbare runde Körperchen auftraten, die  $0,2-0,5 \mu$  groß waren, oft zu zweien lagen und durch einen zarten Steg verbunden sowie von einem Hofe umgeben waren. Zuweilen will Fornet Sprossungen nach Hefeart gesehen haben. Die Körperchen wurden von spezifischem Serum agglutiniert.

Die Virulenzprüfung der Kulturen hatte recht wechselnde Erfolge. In zwei Drittel der Fälle war sie überhaupt negativ. Die Impfreaktionen waren nur ganz selten normalstark; offenbar verliert das Virus bei den Passagen ganz außerordentlich an Virulenz. Aber es handele sich, so meint Fornet, doch nicht um ein Verdünnungsphänomen, da Lymphe bereits in der Verdünnung 1 : 10 000 (?) unwirksam sei, er aber mit einer Verdünnung des Ausgangsmateriales von 1 : 1000 Billionen gearbeitet habe. Er hat z. B. mit der 8. Passage einer Pocken-kultur ein Kalb mit Erfolg geimpft. Eine 9. Vaccineviruspassage hat er auf ein Kalb, nicht aber auf 4 Kinder mit Erfolg verimpfen können. Auch mit einer 12. Passage soll ihm noch eine Infektion gelungen sein.

Fornet nennt das von ihm angeblich gesehene, gezüchtete und im Tierversuch als virulent gefundene Virus *Microsoma variolae-vaccinae* und räumt ihm einen Platz zwischen den Bakterien und den Protozoen ein.

Er hält die von ihm beobachteten Mikroorganismen wohl mit Recht gegenüber Prioritätsansprüchen Rabinowitschs (1913/14) nicht für identisch mit dessen Streptodiplokokken, da diese leicht auch nach Gram färbbar sind, üppig aerob wachsen und nicht von sterilem Material, sondern von Pockenleichen, Pustelinhalt und Lymphe gewonnen wurden. Gins (1914) macht mit Recht darauf aufmerksam, daß die von Rabinowitsch abgebildeten, durch Impfung mit Kulturen gewonnenen Tierpusteln wenig charakteristisch sind und daß Menschenimpfungen zum Beweis ihrer Erregernatur fehlen.

Aber auch die Abbildungen, die Fornet seinen Arbeiten mitgibt, sind wenig überzeugend. Man sieht darin wohl Gebilde, die den von ihm beschriebenen gleichen oder ähneln, aber ihre Größe ist derart verschieden, daß man sich von einer Reinkultur nicht überzeugen, sie schwer von Niederschlägen trennen kann und, sieht man nur in den kleinsten, Fornets Beschreibungen genau gleichenden Gebilden den Erreger, so fällt die geringe Zahl der Körperchen auf.

Paschen (1913) und mit ihm v. Pro w a z e k und E. F r ä n k e l haben Originalausstriche untersucht. Wegen der ungleichen Größe der Körperchen, der vielen Niederschläge zwischen ihnen und der geringen Zahl lehnen sie Fornets Deutungen ab. Groth (1913) untersuchte eine Originalkultur im Dunkelfelde. Er läßt die Frage nach der Identität mit den Paschenschen Körperchen offen. Er glaubt auch nicht, daß in den Kulturen eine Vermehrung stattgefunden habe, da die Zahl der Körperchen in den Tochterkulturen dafür viel zu gering sei. Seiffert (1914) sah in Originalpräparaten nur vereinzelt neben sonst sehr verschiedenartigen solche Körperchen, die in Form und Größe gleich waren und bisweilen zu zweien lagen. Er teilt die Bedenken der vorgenannten Forscher bezüglich der Identität mit den Paschenschen Körperchen und macht darauf aufmerksam, daß man die wechselnde Größe als Degeneration deuten könne.

Die Züchtung nach Fornet ist bisher Paschen und Jakobstal (1913), Gins (1914), Harde (1916) u. a. noch nicht gelungen. Seiffert (1914) hielt



seine Fornetkulturen außer bei 37° auch bei Eisschranktemperatur und fand, daß darin nach 4 Tagen gleichfalls kleine Körperchen aufgetreten waren, die als identisch mit denen aus den Originalpräparaten und Kulturen Fornets angesehen werden konnten. Sie traten — und das beobachteten Gins und Lentz gleichfalls — auch im unbeimpften Nährboden besonders bei 37° und bei Serumzusatz auf. Diese Beobachtungen ähneln denen von Huntemüller, worauf bereits Friedberger (1913) hinwies. Lentz (1914) ging bei seinen Versuchen von Impfstoff aus, der durch Carbol bzw. Lysol gereinigt war. Er hatte aber nie Erfolge. Der verwendeten Brutschranktemperatur maß er einen Teil der Schuld bei dem Mißerfolge zu.

Die Impfergebnisse mit Original- und eigenen Kulturen waren bei allen Nachuntersuchern der Fornetschen Befunde recht gering. Paschen erzielte 1913 einmal mit einer 6. Kulturpassage bei einem Kaninchen auf der Haut zwei kleine flache Pusteln; sonst hatten Paschen, Chalybaeus, Groth (1913), Gins, Seiffert (1914) u. a. nur Mißerfolge, gleichgültig, ob sie Kaninchen, Kälber oder Kinder mit den Kulturen impften.

Es liegt die Vermutung nahe, daß Fornets Erfolge und Mißerfolge davon abhängen, ob er bei seinen Passagen und Verimpfungen Lymphpartikelchen mitnahm oder nicht [Gins (1914)]. Zum Teil fehlen in seinen Versuchen die Kontrollen, ob die beobachteten geringen Hautveränderungen spezifischen Charakters waren oder nicht. Auch ist die Möglichkeit von Spontaninfektionen, die Friedberger und Gins als Fehlerquelle anführten, nicht ganz von der Hand zu weisen. Am anfechtbarsten sind wohl Fornets Kälberimpfungen, da gleichzeitig dasselbe Tier zur Erprobung des Ausgangsmateriales sowie der 1., 3. und 5. Passage diente.

So ist die Fornetsche Kultivierung noch von keiner Seite bisher bestätigt, Sicher ist, daß selbst in seiner Hand die Methode noch nicht zuverlässig arbeitet.

Gegenüber den Fornetschen Versuchen sucht Belin (1912/14) sich die Priorität zu sichern. Bereits 1903 züchtete er angeblich den Vaccineerreger in Serumbouillon; in versiegeltem Umschlage legte er die Arbeit darüber in der Academie des Sciences nieder. 1912 nahm er seine Versuche wieder auf. Sterile Kaninchenhautstücke, 2–3 mm groß, wurden in Serum getan, mit Lymphe beimpft und bei 37° bebrütet. Mit den Kulturen und ihren Filtraten wurden Kaninchen nach der Methode von Calmette und Guérin geimpft. Dabei zeigte sich nach einer anfänglichen Abnahme eine plötzliche starke Zunahme der Virulenz. Am 10. Tage aber waren die Kulturen meist wieder steril; einmal war eine 14 Tage lang virulent. Auch bei Verwendung von Peptonbouillon, der 2 Teile Eseserum zugesetzt waren und die mit dem Filtrate einer fünftägigen Kultur beimpft war, erzielte er noch nach 8tägiger Bebrütung bei 20–22° konfluierende Eruptionen, nach weiteren 8 Tagen noch vereinzelte Eruptionen bei Kaninchen und auch bei Kindern. Später gab er mit Nelkenöl nach Blaxall gereinigte Lymphe in gelatinisiertes, noch durchsichtiges Eseserum. Nach einmonatlicher Bebrütung bei 37° beobachtete er faden- und schleimartiges Wachstum. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Kultur fand er darin massenhaft Körperchen, die sehr verschiedenartig, aber seiner Meinung nach nur zum Teil Serumbestandteile waren. Die Körperchen leuchteten im Dunkelfelde, von einem feinen Hofe umgeben; sie lagen zu Paaren oder zu dritt, durch zwei feine Fäden verbunden. Seiffert

glaubt, daß Belin die gleichen Befunde gehabt und sie auch in gleicher Weise gedeutet habe wie Fornet.

Pröscher nahm bei seinen Versuchen eine Mischung von Ascites und Schaf- oder Meerschweinchenserum, dem er ein Stückchen Meerschweinchenmilz oder -leber zusetzte. Eine Beigabe von 1% Maltose oder Lactose schien das Wachstum des Vaccinevirus noch besonders zu begünstigen. Die Kulturröhrchen wurden mit Virus, das aus Glycerinlymphe durch Zentrifugieren gewonnen war oder mit frischem, durch Berkefeld-N-Kerzen filtriertem Vaccinematerial beschickt und dann streng anaerob bei 37° bebrütet. Bei Wachstum bildete sich nach 48 Stunden eine leichte Opaleszenz bis Trübung, die sich unter Hinterlassung eines flockigen Sedimentes wieder klärte. In Maltose oder Glykose-Agar sah er Trübungen aus zahlreichen winzigen Kolonien, auf Ascites-Maltoseagar fast unsichtbares Wachstum in kleinen, tautropfenähnlichen Kolonien.

Die mit den gewöhnlichen Anilinfarben in den Urkulturen nur sehr schwach färbbaren Organismen ließen sich in den Subkulturen sehr deutlich färben; größere Formen waren mehr oder minder grampositiv. Die Mikroorganismen waren 0,2—1  $\mu$  groß, rund oder oval, bohnen- oder lanzettförmig; sie lagen isoliert in Doppel-Ketten- oder Haufenform. Im einzelnen waren sie wie Tetragenus-, Pneumo- oder Gonokokken angeordnet.

Pröscher hat mit seinen Kulturen Kaninchenhornhäute infiziert und in den Epithelzellen regelmäßig Guarnierische Körperchen nachweisen können. Es geschah dies mit der 6. Unterkultur des filtrierten Virus nach 25 Tagen und der 1., 5., 11., 14. und 16. des unfiltrierten Virus nach 28, 33, 44 und 48 Tagen.

Nachprüfungen der Pröscherschen Versuche liegen unseres Wissens nicht vor. Der Aufklärung bedarf wohl vor allem die Vielgestaltigkeit des angeblichen Virus.

Auch Gins hat sich verschiedentlich mit Versuchen beschäftigt, die eine Reinkultur des Pockenerregers zum Ziel hatten. Nachdem er 1914 bei Einsaat von steriler Glycerinlymphe, sterilen, von der Subcutis her entnommenen Hautstückchen und von Hornhautstückchen in die verschiedensten Nährböden keine Erfolge gehabt hat, berichtete er 1916 über weitere Versuche. Wiederum verwendete er dazu als Nährboden einen filtrierten, wässerigen Extrakt aus Kaninchenhaut, den er mit 5% Kaninchenserum versetzte. Diesen Nährboden beimpfte er mit steriler Glycerinlymphe oder einem Hautstück, das steril von einem vaccinierten Kaninchen entnommen war. Nach mehrtägigem Aufenthalt bei 37° wurden von den Kulturen Hornhautimpfungen gemacht; aber auch bei dieser Versuchsanordnung hatte sich das Virus nicht vermehrt. In anderen Versuchen verwendete er Rinderserumbouillon, der er nach Tarozzi ein Stück Kanincheniere beigab und die er mit Paraffin überschichtete. Bei diesen Versuchen benutzte er auch noch sterile Corneastückchen zur Einsaat. Auch hier fehlten Erfolge. Nur mitunter ließen sich Reste des alten virulenten Einsaatmaterials in schwach positiven Impfungen noch erkennen. Gins schließt aus seinen Versuchen, daß ein mehrtägiger Aufenthalt bei 37° das Vaccinevirus bereits erheblich schädigt. Allerdings gehen die Meinungen über den schädlichen Einfluß dieser Temperatur sehr auseinander. Es kann, sicher aber braucht die Lymphe nicht abgeschwächt zu werden. Das hängt, wie Carini 1905 zeigte, zum Teil von der Lymphe selbst ab.

Zu erwähnen sind auch die Versuche von Volpino (1921). Von ihm wie von anderer Seite scheint allerdings seitdem nichts mehr darüber veröffentlicht zu sein. Volpino will durch 10 Passagen den Vaccineerreger in einer mit Menschenblut verdünnten Glyceringelatine zusammen mit anderen Organismen (bac. subtil., bact. prot. und verschiedenen Kokken) anaerob gezüchtet haben. Als Ausgangsmaterial benutzte er Glycerinlymphe und filtrierten Impfstoff. Der Virusgehalt wurde nur an der typischen Kaninchenkeratitis geprüft.

Schließlich hat Plotz jüngst (1922) über angeblich erfolgreiche Züchtungsversuche mit Vaccinevirus berichtet. Er impfte Kaninchen cutan in breiter Fläche mit Vaccinepulpa, entblutete die Tiere nach 72—96 Stunden und gab je 2—3 ccm Blut in 10 ccm Smith - Noguchischen Nährboden. Mit dem Blute dieser Kaninchen konnte man auf Haut und Hornhaut von anderen Tieren keine vaccinale Reaktion hervorrufen. Der Nährboden bestand aus 1proz. Traubenzuckerbouillon, in die ein dickes Stück frisch entnommener normaler Kanincheniere gegeben war. Der Nährboden wurde mit einer dicken Schicht Vaselineöl bedeckt und nach Beschickung in einen Brutschrank von 39—40° gestellt. Von dieser Ausgangskultur gab er bei Passagen 1 ccm in 10 ccm eines neuen Nährbodens, der aus einem Teil Kaninchenserum und 3 Teilen einer 1proz. Traubenzuckerbouillon und einem Stückchen Niere bestand. Nach 24 Stunden trat in den Kulturen Opaleszenz, nach 3—5 Tagen wolkige Trübung auf. Mitunter erschien eine deutliche Opaleszenz erst im Laufe einiger Passagen. Bei Zimmertemperatur wurden die Röhren klar, und auf dem Boden setzte sich ein Niederschlag ab. In nach Löffler gefärbten Präparaten dieses Niederschlages sah Plotz kokkenartige, 0,2—0,3  $\mu$  große Gebilde, isoliert oder in Haufen liegend. Er verimpfte eine 5. Passage auf die Kaninchenhaut und erhielt für Vaccine typische Reaktionen. Auch Verimpfungen von Kulturverdünnungen 1 : 100 000 gelangen angeblich. In gleicher Weise gingen Infektionen von Kaninchen- und Meerschweinchenhornhäuten an. Spritzte er Kultur Kaninchen intravenös ein und ritzte er darauf die Haut, so erhielt er dort Vaccinepusteln. Die mit dem Kulturvirus behandelten Tiere waren gegen Vaccinevirus immun, und ihr Serum gab mit Vaccineantigen eine Komplementbindung. 15 Passagen führte Plotz bisher durch, nach 10 Passagen nahm die Virulenz des Virus scheinbar ab.

Es scheint uns kaum möglich, daß es sich hier nur um ein Verdünnungsphänomen handelte. Die mikroskopischen Befunde besagen allerdings nach unseren Erfahrungen nicht viel. Man muß aber, bevor man ein Urteil über diese angeblichen Erfolge abgeben kann, Nachprüfungen abwarten. Die ersten von Yokota (1923) und Paschen (1923) sind ablehnend ausgefallen.

Wenn also vielleicht ein letztes Urteil über die Versuche von Pröscher und Plotz noch nicht gesprochen werden kann, so steht doch so viel heute fest, daß wir noch keine zuverlässige Kulturmethode des Variola-Vaccinevirus haben.

#### **b) Züchtungsversuche in lebenden und überlebenden Geweben.**

Die bisherigen Mißerfolge bei der Züchtung des Pockenerregers sucht man sich vielfach damit zu erklären, daß das Virus ein obligater Zellschmarotzer sei, der auf künstlichem Nährboden überhaupt nicht wachsen könne. Man hat deshalb versucht, ihn in lebendem oder überlebendem Gewebe zur Fortpflanzung zu

bringen. Es könnte allerdings auf diese Weise höchstens gelingen, das Virus frei von Begleitbakterien zu erhalten, auf künstlichem Nährboden und frei von fremdem Zellmaterial, wie wir es von den üblichen Kulturen kennen, hat man es damit noch nicht.

Hierher gehören zunächst die älteren Versuche mit Leukocyten und Hornhaut-epithel von Casagrandi (1910) und Belin (1911). Casagrandi glaubte, als er zu sterilen Leukocyten eine mit zitronsaurem Natron verdünnte und filtrierte Virusaufschwemmung gegeben hatte, eine Vermehrung beobachten zu können. Er sah in seinen Kulturen die von ihm und Volpino beschriebenen beweglichen Körperchen.

Belins „in vivo-Kultur“ bestand darin, daß er über vaccinierten Kaninchenhornhäuten die Augenlider zunähte. In dem sich darunter ansammelnden Eiter will er eine Anreicherung des Virus beobachtet haben. Er sah darin neben vielem anderen auch lebhaft bewegliche Körperchen, die von Immunserum bis zu einer Verdünnung von 1 : 100 agglutiniert wurden. Eine Reinkultur liegt hier natürlich nicht vor. Beide Verfahren sind nicht weiter verwendet und nachgeprüft worden; werden anscheinend auch von ihren Erfindern nicht mehr verwendet.

In vieler Beziehung einwandfreier und für die experimentelle Forschung aussichtsreicher waren Versuche von Steinhardt, Harde, Israel, Lambert und Grund (1913/15).

Diese Forscher versuchten das Virus in Hornhautgewebe zu züchten, das nach der Methode von Harrison und Carrel am Leben erhalten wurde. Dazu excidierten sie entweder vor 24 Stunden vaccinierte Hornhäute und gaben diese in Plasma, oder sie legten normale Hornhautstückchen auf einige Minuten in verdünnte dialysierte Carbolglycerinlymphe. Das Virus blieb (allerdings nur bei 37°) darin bis zu 30 Tagen nicht nur am Leben, sondern vermehrte sich auch scheinbar. Sie werteten den Virusgehalt des Materiales nach der Methode von Calmette und Guérin aus. Auf diesem Wege stellten sie eine stärkere Wirksamkeit des verriebenen Hornhautmateriales nach als vor der Bebrütung fest; sehr stark war die Vermehrung allerdings nicht, jedenfalls nicht zu vergleichen mit der raschen Vermehrung von Bakterien. Guarnerische Körperchen fanden sie in den überlebenden Hornhautzellen nicht.

Nur in lebendem Gewebe konnten sie eine Vermehrung erzielen, nicht in solchem, das durch Gefrieren oder Einlegen in hypotonische Kochsalzlösung abgetötet war. Weiter gelang sie nur in Hornhaut- oder auch in Hodengewebe, nicht bei Verwendung von Leber-, Niere- oder Herzstückchen, auch nicht, wenn die Hornhaut oder das Plasma von einem immunen Tiere stammten.

Gins griff 1916 diese Versuche auf, hielt allerdings die Kulturen nicht bei 37, sondern bei 30–32°. In das Plasma legte er Hornhäute, die vor 5–8 Tagen geimpft waren. In diesen Corneastückchen lebte das Virus noch nach 48 Stunden, je einmal noch nach 7 und 11 Tagen. Nach 5mal 24 Stunden sah Gins, was Steinhardt nie beobachtet hatte, ganz offenbar neugebildete Vaccineeinschlußkörperchen. Der Infektionsprozeß war also weitergegangen und hatte neugebildete Zellen ergriffen. Auch in das Plasma war das Virus übergetreten; 4 Tage lang war es in ihm durch Tierversuch nachweisbar.

Es handelt sich also hier um eine Bestätigung der Befunde von Steinhardt und seinen Mitarbeitern, wenn auch die amerikanischen Erfolge von Gins noch

nicht ganz erreicht wurden und vereinzelte geglückte Versuche noch neben sehr vielen Fehlschlägen stehen.

Hier bedeuten Hachs Versuche 1925 einen Fortschritt. Er verwendete zu Gewebekulturen bakteriell sterile, vaccinekeimhaltige Milz und Hoden von Kaninchen, die mit Hodenpassagevirus infiziert waren. Nach 5—12 Tagen wertete er die Explantate an der Kaninchenhaut aus. Er erhielt starke hämorrhagische Eruptionen. In den Epithelien geimpfter Hornhäute kam es zur Bildung von Guarnierischen Körperchen. Aber Hach konnte doch schließlich nur feststellen, daß das Virus in den kurzlebigen Kulturen — Passagen hat er überhaupt nicht gemacht — bei 37° scheinbar nicht abgeschwächt, sondern am Leben geblieben war. Es war das unabhängig von einer Vermehrung der Gewebezellen.

Vaccinestämme konnte man bisher mit Sicherheit nur so fortzüchten, daß man Haut oder Hornhaut lebender Tiere infizierte und das erkrankte Zellmaterial von da wieder auf andere Tiere brachte. Fast nur zu Immunitätsversuchen hat man die Tiere anders als auf cutanem Wege infiziert. Die inneren Organe erwiesen sich nach Hautimpfung meist frei von Virus, obwohl es bekanntlich vom Infektionsorte aus durch den ganzen Körper verschleppt wird. Am leichtesten schien es sich bisher auf der Haut vermehren zu können. Bei solchen Züchtungsverfahren gewann man aber nie bakterienfreien Impfstoff. Ihn mußte man erst künstlich von den anhaftenden Bakterien befreien.

**Hodenimpfungen.** Eine Reinkultur in vivo durch Züchtung des Vaccinevirus in inneren Organen hat zuerst Noguchi (1915) erhalten, indem er die Testikel von Kaninchen und Kälbern infizierte. Es hatten dies zwar schon andere Forscher, ausgehend von den Syphilisinfektionen von Uhlenhuth und Mulzer, vor ihm versucht, zum Teil aber dabei nur eine septische Orchitis oder wenn ihnen, wie Henseval und Convent (1910), auch einige Passagen gelangen, keine Steigerung der Virulenz erhalten.

Noguchi (1915 und 1918) injizierte mit Äther gereinigte Glycerinlymphe in die Hoden von Kaninchen und jungen Rindern. Die Hoden schwellen daraufhin an, später atrophieren sie. Das Virus vermehrt sich in ihnen, besonders reichlich ist es etwa am 4.—5. Tage vorhanden; nach dem 7. Tage nimmt es meist ab; nach 5 Wochen ist es verschwunden. Noguchi prüfte den Virulenzgrad auf der Kaninchenhaut nach der Methode von Henseval und Convent (1910). Zunächst fand er in den ersten Passagen eine Abschwächung der Virulenz, dann aber bald eine wesentliche Steigerung. Von der 10. Passage ab war die Virulenz konstant hoch. Noguchi erhielt Aufschwemmungen von Kaninchenhoden, die noch in der Verdünnung von 1:10 000 wirksam waren. In einem Jahre führte Noguchi das Virus durch 60 Hodenpassagen. Rinderhodenspassagen ließen sich auch anlegen, doch fand hier eine weit geringere Vermehrung statt.

Dieses Hodenvirus, dessen Virulenz für die Testikel durch die Passagen gesteigert war, zeigte keinen Verlust der Virulenz für die Haut. Auch in seiner Organaffinität zu den Lymphdrüsen war es unverändert.

Die Hoden lassen sich steril herausnehmen; verrieben mit Ringerlösung oder Glycerinwasser erhält man aus ihnen einen keimfreien, wirksamen Impfstoff, mit dem Noguchi auch Menschen erfolgreich impfte.

Von verschiedenen Seiten wurden diese Versuche Noguchis wiederholt, ich nenne nur Harde (1915), Condrea (1922), Nodake (1924) und Hach (1925). Diese hatten Erfolge, wenn sie sterile, besonders Ätherlymphe, verwendeten; sonst gingen die Tiere an Orchitis zugrunde. Sie beobachteten gleichfalls, wie Noguchi, eine allmähliche Zunahme der Virulenz.

Wir selbst haben wiederholt Kaninchenhoden mit keimfreier oder -armer Glycerinlymphe infiziert. Die Tiere starben nach 4—6 Tagen; lebten sie am 7. Tage noch, so wurden sie getötet. Die geschwellenen, blaurot verfärbten Hoden wurden zu einem Brei verarbeitet, dessen Virulenz an der Kaninchenhaut und -hornhaut geprüft wurde. Stets war er virulent, bakteriologisch nur ganz selten nicht steril. Mit dem Hodenbrei wurde ein weiteres Tier infiziert usw. bisher gegen 20 Passagen ohne Virulenzverlust, nur mit einer geringen Zunahme gemacht.

Auch Meerschweinchen hat man auf diese Weise infizieren wollen. Bei 5 Versuchen mit Hodenimpfungen dieser Tiere hatte Harde (1915) nur einmal eine gewisse Anreicherung des Virus beobachtet. Gins und Krause (1923) hatten nur Mißerfolge.

Auch wir haben Meerschweinchen mit 0,2 ccm virulenter Lymphe, die aerob und anaerob steril und 1 : 10 verdünnt war, intratestikulär geimpft. Nach 4 bis 8 Tagen, während deren außer in den ersten Tagen keine Temperatursteigerungen auftraten, wurden die Tiere getötet, die Hoden herausgenommen und mit gleichen Teilen Kochsalzlösung verrieben. Die Aufschwemmungen wurden bakteriologisch untersucht — immer waren sie steril — und dann je 0,2 von ihnen nach Absitzen oder leichtem Abzentrifugieren der größeren Partikel verimpft. Die vaccinale Virulenz der Hodenaufschwemmung wurde an Kaninchenhornhäuten geprüft. Nie erhielten wir auch bei längerer Beobachtung eine Reaktion. Das Virus war also am 4. Tage nach der Infektion bereits aus dem Meerschweinchenhoden wieder verschwunden, oder bis zum 8. Tage hatte es sich in ihm noch nicht vermehrt.

Es ist also möglich, das Vaccinevirus in Kaninchen-, nicht aber in Meerschweinchenhoden rein zu kultivieren und mit den Hodenaufschwemmungen Tiere und anscheinend auch Menschen erfolgreich zu impfen. Auf die Wichtigkeit dieser Methode für die Tropen und die Notwendigkeit, sie dort zu erproben, machte King (1920) aufmerksam. Freilich liegen noch keine praktischen Erfahrungen über die Brauchbarkeit von Hodenlymphe vor. Nach unserer Beobachtung ist ihre Haltbarkeit relativ gering.

**Hirnimpfungen.** Neben dem Hoden wurde zur sterilen Zucht des Vaccinevirus das Kaninchenhirn benutzt. Bereits 1901 hatten Calmette und Guérin Versuche mit Gehirninfectionen gemacht, ohne damit und mit Gehirnpassagen infizierter Tiere Erfolge zu haben. Lipschütz (1908), der das Gehirn pockenkranker Tauben virulent fand, versuchte vergebens, Tauben durch cerebrale Impfung zu immunisieren. Die Versuche von Calmette und Guérin wurden 1920 von Marie wieder aufgenommen. Er injizierte  $\frac{1}{10}$  ccm frischer Vaccine-rohstoffemulsion Kaninchen in das Gehirn. Diese starben darauf unter Fieber und paralytischen Symptomen in 5—8 Tagen. Mit Gehirn- und Rückenmarksemulsionen solcher Tiere, die sich als bakteriell steril erwiesen, konnte er, auch nach Filtration, das Virus auf andere Tiere übertragen. Seit 1921 hat Levaditi zum Teil mit Harvier und Nicolau über die Probleme der Gehirnvaccine-

impfung eine große Reihe von Arbeiten veröffentlicht. Er faßte die Ergebnisse 1923 in einer Abhandlung in den Annales de l'Institut Pasteur und 1924 in dem Journal of state academy zusammen.

Marie hatte Beweise dafür, daß sein Gehirnpassagevirus und die durch dasselbe gesetzten Keratitiden vaccinaler Natur seien, nicht hinreichend erbracht. Levaditi ist zunächst einmal dadurch über ihn hinausgegangen (vgl. Condrea 1922, B. P. 20, 288).

Aus seinen Versuchen interessiert uns zunächst einmal, daß Levaditi anfangs meinte, es müsse eine Anpassung an das Gehirn durch Anzüchtung im Hoden oder Zwischenschaltung von Hodenpassagen geschehen. Seine erste Passage riß bereits nach dem dritten Tiere ab, und er glaubte, zu dem Hodenimpfstoff, von dem er ausgegangen war, zurückkehren zu müssen, um dem Virus seine Affinität zum Gehirn wiederzugeben. Nach Krumbachs (1923), Burnet und Conseils (1924) sowie unseren Erfahrungen ist eine Anpassung aber nicht erst notwendig. Auch Condrea (1922) hat bei seinen Gehirninfectionen keine Unterschiede beobachtet, gleichgültig, ob er von Hoden- oder Kuhpockenvirus ausging. Calmette und Guérin (1901), Condrea (1922) und Levaditi und Nicolau erhielten bei Verwendung von Glycerinlymphe purulente Meningitis. Wir haben das nie beobachtet, wenn wir gewöhnlichen Kuhpockenimpfstoff, sofern er nur steril oder keimarm war, Kaninchen in das Gehirn spritzten; Bachmann und Biglieri, Blanc und Caminopetros (1923) sowie Burnet und Conseil (1924) ebenfalls nicht. Doch ist es vorsichtshalber besser, Äther [Condrea (1922)] oder Hodenimpfstoff oder wie Krumbach Eukupinotoxinlymphe zu verwenden.

Nach der Injektion sollen die Tiere an einer spezifischen Encephalitis erkranken. Mariés Tiere zeigten Fieber, paralytische Erscheinungen, und starben nach 5—8 Tagen. Die von Condrea (1922) geimpften Tiere bekamen bereits nach 24 Stunden Fieber (40—41°), ab 4. Tag Schwäche, Lähmungen und blutigen Harn. Sie starben nach 4—12 Tagen.

Von den Gehirnvaccinietieren Levaditis starben in Prozent:

|                    | am 4.—7. | 4.—6. | 3. | vor dem 4. | nach dem 7. Tag |
|--------------------|----------|-------|----|------------|-----------------|
| vom 1. Hundert . . | 85       | 77    | 4  | 7          | 8               |
| vom 2. Hundert . . | 53       | 52    | 14 | 16         | 1               |

Eine derartige Virulenzsteigerung haben wir, wenigstens in 22 Passagen, bisher nicht beobachtet. Bei einer Gehirnpassagenreihe, die von Kinderlymphe ausging, hat sich die Krankheitsdauer nach der Infektion bis zum tödlichen Ende sogar etwas verlängert. Bei Krumbach zeigten die Tiere 1—2 Tage Resorptionsfieber, erkrankten nach einer Woche und waren nach 3—24 Tagen tot. Von der dritten Gehirnpassage ab verkürzte sich die Inkubationszeit; dann waren die Tiere nach 4 Tagen krank, am 5.—6. starben sie bereits. Die Krankheitssymptome bestanden in Krämpfen und Lähmungen. Temperatursteigerungen außer diesem Resorptionsfieber, wie sie Levaditi beobachtet hat, sahen wir nie. Irgendwelche charakteristische Krankheitserscheinungen zeigten die Tiere nicht. Vor dem Ende trat bisweilen Zähneknirschen, Schreien, Nackensteifigkeit und Opisthotonus auf. Zur Vaccineinfektion des Gehirnes ist eine intracraniale Injektion des Virus nicht unbedingt nötig, da es auch sekundär im Gehirn zur An-

siedlung und Vermehrung kommen kann. So fanden wir einmal das Gehirn 6 Tage nach einer spezifischen Hodeninfektion virulent (geprüft an der Kaninchen-cornea, in der Guarnierische Körperchen nachgewiesen wurden). Aber man kann die Haftung des zirkulierenden Virus, sei es nach einer lokalen oder intravenösen Infektion, auch noch dadurch erleichtern, daß man das Gehirn durch Kochsalzlösung oder Bouilloninjektion verletzt [Levaditi und Nicola u (1922)], desgleichen kann man eine Steigerung der intracerebralen Kultur erreichen, wenn man die Resistenz des Gehirnes durch Chloral, Opium oder Chloroforminhalation vermindert [Burnet und Conseil (1924)].

So ist es also auf verschiedenen Wegen möglich, das Vaccinevirus im Gehirn von Kaninchen zur Haftung zu bringen und durch Impfen von Gehirn zu Gehirn bakterienfrei fortzuzüchten. Dem Gehirn selbst ist makroskopisch meistens nicht viel anzusehen. Krumbach u. a., so auch wir, beobachteten mitunter Adhäsionen der Hirnhäute, eine weichere Konsistenz der geimpften Hirnhälfte und flachere Windungen.

Über die histologischen Befunde an den Vaccinegehirnen liegen nur wenige Beobachtungen vor. So schreibt Condrea (1922), daß er Zelleinschlüsse ähnlich den Guarnierischen Körperchen gesehen habe, dazu Hyperämie der Meningen, mononucleäre Infiltration sowie kleine Hämorrhagien.

Die Virulenz der Gehirnemulsionen soll nach Levaditi außerordentlich hoch sein. So erzielte er noch mit Gehirnverdünnungen bis zu 1 : 100 000 auf der Haut schöne Eruptionen, Gehirninfectionen gingen mit der gleichen Dosis ebenfalls an. Wir haben nie derart virulenten Hirnimpfstoff erhalten. Die bisherigen Auswertungen nach Gins und nach Groth ergaben eine durchschnittliche Virulenz von 1 : 1000—10 000.

Die Haltbarkeit des Virus in den Gehirnaufschwemmungen hat Krumbach systematisch untersucht. Als Glycerinimpfstoff zubereitet, war es nach 6 Monaten noch am Leben, im Trockenimpfstoff bei 37° gehalten, nach 1 Monat, im Eisschrank aufbewahrt, mindestens 4 Monate. Levaditi (1923) bewahrte Gehirnstückchen in Glycerin auf Eis auf und fand das Virus darin nach 205 Tagen cutan und cerebral geprüft nur noch schwach virulent. Je jünger der Impfstoff war, um so kräftiger war er auch. Sein Gehirnvirus nahm also rasch an Infektiosität ab. Wir selbst fanden das Vaccinevirus ähnlich Krumbach nach 1/2jährigem Aufenthalt im Frigo noch annähernd voll virulent.

Derartige Gehirnimpfstoffe wurden auch schon verschiedentlich zu Menschenvaccinationen benutzt. Die Erfolge, die Levaditi und Nicola u (1922) dabei aber hatten, waren absolut nicht gut. Bei Neugeborenen bewegen sich die Zahlen zwischen 71—66%, bei Erwachsenen um 50% Impferfolg. Jancou (1922) berichtet über 70% Erfolge bei Erstimpfungen und 37% bei Erwachsenen. Meist sollen die Pusteln dabei normal gewesen sein, wie herrührend von einem Kuhpockenimpfstoff mittlerer Virulenz. Gegen derartige Impfungen werden aber von verschiedenen Seiten [Camus (1923), Kirstein (1924), Burnet und Conseil (1924)] Bedenken geäußert, da man fürchtet, das Gehirnvirus könne durch seinen Neurotropismus schaden. Die Pusteln treten häufig verspätet auf und zeigen abnormen Verlauf (s. später).

Es dürften aber darüber noch weitere Erfahrungen abzuwarten sein. Zunächst ist jedenfalls als Fortschritt in der Vaccineforschung zu buchen, daß es



gelingt, das Pockenvirus im Kaninchenhoden und Hirn zur Ansiedlung und Vermehrung zu bringen. Diese Organe kann man steril den Tieren entnehmen und aus ihnen in Form einer Emulsion einen Impfstoff in großen Mengen gewinnen, der bakteriell steril ist. Könnte man ihn zur Menschenimpfung benutzen — Krumbach regt zu diesem Zwecke Kälbergehirnimpfungen an —, so würde das einen der bekanntesten Einwände gegen die Schutzimpfung entkräften. Auch zur subcutanen Injektion wäre dieser Impfstoff als steriles Material möglicherweise geeigneter. Aber es bliebe vorher festzustellen, ob seine Affinität zum Nervensystem besonders stark ausgebildet ist, ehe er zu Menschenimpfungen verwendet werden darf.

### III. Abarten des Pockenvirus.

Morphologisch hat man die mutmaßlichen Erreger der Variola und Vaccine, Ovine und der anderen Tierpockenformen noch nicht voneinander unterscheiden können. Wir haben keine Reinkulturen, die uns den Zusammenhang zwischen diesen Viren klären könnten. Und doch ist die Frage, ob es sich um differente Erreger oder um Abkömmlinge eines Urpockenvirus handelt, nicht nur von theoretischem, sondern auch von praktisch epidemiologischem Interesse. In erster Linie interessiert uns das Verhältnis des Variola- zu dem Vaccineerreger, in zweiter der Zusammenhang zwischen Tier- und Menschenpocken.

#### a) Der Menschen- und Kuhpockenerreger.

Wir nehmen in Deutschland im allgemeinen an, daß der Vaccineerreger durch Rinderpassage aus dem Pockenvirus entstanden sei, eine Ansicht, die zwar sehr alt ist, aber auch heute, besonders von französischer Seite, noch nicht allgemein geteilt wird. Viele französische Forscher stehen noch heute unter dem Eindrucke der Experimente der Lyoner Kommission, der infolge technischer Fehler die Umwandlung des Pocken- in das Vaccinevirus nicht geglückt war.

In verschiedener Weise suchen die Dualisten die Dualisten die erfolgreichen Übertragungen und Umwandlungen zu erklären. Die einen meinen, daß gleichzeitig mit dem Pockenvirus zufällig auch das Vaccinevirus in die Impfwunde des Rindes gelange. Nur das Vaccinevirus geht darin an, eine erfolgreiche Übertragung des Variolaeerreger vortäuschend. Solche zufällige Infektionen bei Tieren, die in Lymphgewinnungsanstalten eingestellt werden, kommen allerdings vor, wie z. B. Mevius (1909) es an einem rasierten, ungeimpften Kalbe, Kelsch und seine Mitarbeiter (1909/10) an einem steril geimpften Kalbe sahen. Da diese Fehlerquelle also vorhanden ist, muß man fordern, daß derartige Versuche, sollen sie beweiskräftig sein, in völlig vaccinefreier Umgebung gemacht werden. Andere Dualisten machen als Einwand gegen die Einheit geltend, daß man nie einen Rückschlag des Impflattervirus in den Pockenerreger beobachtet habe, eine Umwandlung bisher also nur in einer Richtung beobachtet sei. Sieht man jedoch in dem Vaccineerreger eine Verlustmutante des Pockenvirus, so ist dieser Einwand hinfällig. Wieder andere Einwände gegen die Einheit des Variolae-Vaccinevirus machten Mercilles (1910), Bachmann (1910) sowie Ashburn,

Vedder und Gentry (1913). Nach Ansicht Mereilles gibt es sexuelle und asexuelle Formen des Pockenerregers. Die asexuelle sei das Vaccinevirus. Sie entstände im Floh, der also der Überträger der Pocken sei. Ashburn und seine Mitarbeiter erklären mit Recht diese Hypothese für unhaltbar, denn man kann Pocken ohne Flöhe auch unter Einschalten von Tierpassagen inoculieren, nie ist aus dem Vaccinevirus bei Flohträgern der Pockenerreger entstanden usw. Bachmann meint, es gäbe nur ein einziges Pockenvirus, das, trifft es in einem Menschen mit gewissen Streptokokken zusammen, zu einer Pockenerkrankung führe; ohne sie könne es nur Vaccine hervorrufen. Er kam zu der Meinung auf Grund gewisser Heilerfolge mit Antistreptokokkenserum bei Pocken. Die Zahl seiner derart behandelten Fälle ist allerdings sehr klein, so daß sie für die spezifische Natur dieser Therapie nicht unbedingt beweisend sind. Mit dem Gedanken an eine synergetische Wirkung von Streptokokken hatten sich schon Paschen und v. Prowazek beschäftigt. Auch Ashburn, Vedder und Gentry nehmen an, daß zwei Virusarten an dem Phänomene der Pocken beteiligt sind. Die Pocken werden von beiden hervorgerufen, die Impfblattern nur von dem einen. Bei Übertragung der Pocken auf Kälber, Kaninchen, Esel usw. findet eine Auslese der Erreger statt, der das eine Virus, das für die Erzeugung von Pocken notwendig ist, verfällt. Ashburn und seine Mitarbeiter müßten zum Beweis ihrer Behauptung die zwei Virusarten in den Pocken nachweisen, sie stützen sich bei ihren Behauptungen aber nur auf die bei den Übertragungsversuchen der Pocken auf Tiere beobachtete Veränderlichkeit.

Bei Anwendung der serologischen Reaktionen in der Pockenforschung, besonders zu diagnostischen Zwecken, hat man bisher wenig beachtet, ob man mit Variola- oder Vaccinematerial arbeitete, sondern nur darauf gesehen, daß das Antigen möglichst reich an dem Virus oder seinen Bestandteilen war. Und doch ist es naheliegend, daß, wenn Pocken- und Vaccinevirus verschiedene Arten sind, ihre antigenen Fähigkeiten gleichfalls verschieden sein können. Es könnte also möglich sein, in Parallel- und Kreuzversuchen mit Variola- und Vaccineantiseren und -antigenen verschieden starke Reaktionen zu bekommen. In den vielen Arbeiten über die serologische Pockendiagnose ist darauf bisher nicht geachtet worden. Nur Ondarra und seine Mitarbeiter (1911) versuchten unter Anwendung der Meiostragminreaktion mit Hilfe je eines alkoholischen Extraktes aus Variola- und Vaccinepusteln und Variolaseren von Menschen und Vaccineseren von Kühen, ob sich irgendwelche Differenzen erkennen ließen. Es war das aber nicht der Fall. Sie schließen daraus auf die Identität der beiden Virusarten. Es dürfte aber ihren Versuchen nicht allzuviel Wert beizulegen sein, da sie weder zahlreich, noch mit den nötigen Kontrollen versehen sind. Auch ist die beobachtete Tropfenzahl viel zu gering, als daß man aus diesen feinen Unterschieden so weitgehende Schlüsse ziehen dürfte.

Vor allem hofft man ja schon seit langem dadurch zu einer Klärung des Problems zu kommen, daß man die Pocken der einen Tiergattung auf die andere überträgt und die immunisierende Wirkung der verschiedenen Pocken gegenseitig prüft.

Einen Beweis für die Identität des Variola- und Vaccineerregers sieht man zunächst darin, daß es unter Umständen gelingt, echte Pocken auf die Kuh und gewisse andere Tiere zu übertragen. Dort verursachen sie die gleichen patholo-

gischen und immunisierenden Eigenschaften wie „originäre“ Kuhpocken, und auch bei Weiterimpfungen auf Tiere und Menschen verhalten sie sich ganz wie diese. Nicht nur aus wissenschaftlichem, sondern vor allem aus praktischem Interesse hat man immer und immer wieder versucht, Pockenmaterial auf Kühe zu impfen, um sich so künstlich Kuhpockenmaterial zur Menschenvaccination zu schaffen. Auf die vielen Versuche älteren Datums, in denen diese Übertragung geglückt ist, brauche ich hier nicht einzugehen. Nur einige der neueren möchte ich erwähnen, in denen meist unter Beachtung und Vermeidung aller Fehlerquellen die Impfung glückte. Das Vermeiden von Fehlern ist hierbei nicht leicht; am einwandfreiesten sind die Ergebnisse, die in einem Gebäude gewonnen sind, wohin seit Jahren kein Vaccinematerial gekommen ist. Diesen strengsten Forderungen entsprechen vor allem die Experimente von Külz (1913), die in Teilen Togos vorgenommen wurden, in denen nie geimpft worden war. Auch die Versuche von Voigt (1909) und Wittich (1912) kann man wohl als einwandfrei betrachten. Weiter gelangen Übertragungen des Pockenvirus auf das Rind Wünn und Jungels (1910), Chaumier (1911/13), Gauducheau (1911 und 1916), hier nur einmal unter 100 Versuchen, Meder und Chalybaeus (1911), Tavares (1912), Paschen (1911 und 1917), Klein (1914), Chalybaeus (1919), Risel, Meder (1920), Barikin (1924) und vielen anderen.

Glückte manchem die direkte Übertragung auf das Rind nicht, so gelang sie ihm doch auf dem Umweg über einen Zwischenwirt. Als solchen benutzten das Kaninchen mit Erfolg: Groth (1908), Freyer (1909/10/12), Voigt (1909 und 1914), Meder, Chalybaeus und Ponndorf (1912), Paschen (1917), Risel, Gins (1919). Auch sonst wird über erfolgreiche Versuche aus deutschen Impfanstalten berichtet (Stettin 1913, Berlin, Halle 1917 usw.).

Mit Verimpfungen von Variolamaterial auf Meerschweinchen hatte Freyer (1912) nur einmal Erfolg; dagegen gelang ihm die Verimpfung auf Hühner und Hähne trotz deren sonstiger Empfänglichkeit für Vaccine nicht.

Boinet und Huon versuchten (1912/13), ob man den Esel zu derartigen Umzüchtungen benutzen könne. Sie erhielten aber auf ihm nur einen pockenähnlichen Ausschlag, der nicht weiter zu verimpfen war. Das Tier blieb auch nach der Erkrankung für Vaccine empfänglich. Mit dem gleichen Virus arbeiteten Chaumier und Belin (1912/13). Sie konnten die Versuch von Boinet und Huon nur bestätigen, und glauben, daß es sich überhaupt gar nicht um Pocken gehandelt habe.

Auch Affen hat man bei der Impfstoffbereitung zwischen Pockenkranken und Kuh eingeschaltet. Voigt berichtet 1912/13 über eine große Anzahl derartiger Versuche; weitere stammen von Chaumier und Belin (1912/13), Wurtz, Teissier und Camus (1912/13), Gauducheau (1916), Blaxall (1923) und vielen anderen. Dabei wurde aber fast immer die Beobachtung gemacht, daß auf dem Affen keine Abschwächung des Pockenvirus eintritt, auch haftet das Affenvirus oft nicht leichter als das vom kranken Menschen auf dem Kalbe.

Für das Angehen des Pockenvirus auf den Tieren sind zum Teil gewisse technische Punkte bestimmend. Die Häufung von Übertragungserfolgen in der

neueren Zeit beruhen darauf, daß nicht nur der Pustelinhalt, sondern in örtlicher Betäubung die ganze Pustel mit ihrem Mutterboden gewonnen und in breiter Fläche auf das Versuchstier übertragen wurde. Stumpf (1912) betont, daß man das Material möglichst von Ungeimpften und solchen, bei denen die Krankheit noch nicht zu weit fortgeschritten sei, nehmen und dasselbe möglichst umgehend verimpfen müsse.

Das Ergebnis der Impfung ist nicht immer ein Pustel oder Papel, sondern in vielen Fällen nur eine ganz geringe Hautveränderung. Diese wurde von vielen Seiten als unspezifisch angesehen und damit die geglückte Übertragung nicht erkannt. Die Reifung dauert anfangs zum Teil länger als in späteren Passagen (Külz). Erst wenn man von den ersten geringen Hautveränderungen weiterimpft, erhält man in den nächsten Passagen bessere, den sonstigen Vaccinepusteln ähnlichere Reaktionen. Andererseits kann es vorkommen, daß ein Variolastamm, übertragen auf das Kalb, dort im Laufe einiger Passagen zugrunde geht, weil man versäumte, ihm einen anderen, günstigen Nährboden zu geben. So ist z. B. Wurtz, Teissier und Camus die Übertragung eines Variolastammes auf das Schwein geglückt (die Tiere waren gegen Vaccination immun), der Stamm aber ging ein, wahrscheinlich weil sie ihn nicht, was doch nahe gelegen hätte, auf das Kalb übertrugen.

Die Anpassung an den neuen Wirt geht verschieden rasch vor sich. Die Umwandlung des Variolavirus in den Vaccineerreger braucht verschieden lange Zeit. Impft man von der ersten Kälberpassage sofort wieder auf das Kind, so kann dies zu einer Pockenerkrankung führen, was nach erfolgter Anpassung nie beobachtet worden ist.

Barikin (1924) fand auf variolainfizierten Rindern zweierlei Eruptionen, große von guter entzündlicher Zone umgebene und kleine trockene ohne solche. Nur bei Weiterimpfung von der ersten Sorte erhielt er einen guten virulenten Impfstoff.

Gerade die so oft beobachtete allmähliche Anpassung an das Impftier, die von Passage zu Passage typischer werdenden Erscheinungen, sprechen unserer Meinung nach dafür, daß es sich bei diesen Übertragungen der Pocken auf das Tier nicht um zufällige Mischinfektionen mit Vaccine handelt. Auch sind ja die frischen Variolavaccinen gerade deshalb gesucht, weil sie virulenter als die alten in den Laboratorien vorhandenen Vaccinestämme, mit denen die zufällige Infektion geschehen müßte, sind.

Uns scheint also heute nicht mehr zweifelhaft zu sein, daß es gelingt, den Pockenerreger auf Kalb und Kaninchen zur Haftung zu bringen und ihn in diesen Tieren so zu verändern, daß er bei Menschen nur noch die Erscheinungen der Vaccine hervorrufen kann. Worauf diese Veränderung beruht, auf Verlieren alter, Gewinnen neuer Eigenschaften oder beidem, das ist heute noch nicht zu entscheiden.

## b) Die Erreger der Tierpocken.

Wie über die Beziehungen des Variola- zu dem Vaccineerreger noch keine allgemeine Klarheit erreicht ist, so auch nicht über das Verhältnis des Virus der verschiedenen Tier- zu dem der Menschenpocken und der Tierpocken untereinander. Ein Weg vom Variola- zum Vaccineerreger scheint, wie wir sahen,

vorhanden, wenn auch nur in einer Richtung gangbar zu sein. Findet sich derselbe ätiologische Zusammenhang zwischen Menschen- und Tierpocken, so würde das die Umwandlungsfähigkeit des Pockenvirus zeigen, die wichtig wäre für seine biologische Erforschung und von praktischer Bedeutung in der Epidemiologie sowie der Bekämpfung der ganzen Gruppe der Blatternerkrankungen. Früher, als die verschiedenen Pocken von Tier und Mensch noch allgemein und gut bekannt waren, glaubte man an ihre Zusammengehörigkeit. So meinte man im Altertum, Pockenepidemien könnten durch erkrankte Hühner hervorgerufen werden, so hielt man im Mittelalter Geflügel- und Menschenpocken für identisch und glaubte Jenner, die Kühe würden durch die Hände der Melker mit dem Erreger der Pferdemaucke angesteckt. So wertvoll oft Volkserfahrungen sind, kritisch sind sie nicht, und bei der allgemeinen Verbreitung der verschiedenen Pockenformen in früheren Zeiten liegen Trugschlüsse sehr nahe. Als die Pockendurchseuchung von Menschen und Tieren später infolge Impfungen und Hygiene zurückgingen, boten vereinzelte, getrennt auftretende Epidemien der verschiedensten Pockenarten gute Studienobjekte; und auch als man experimentell das Problem angriff, schien es einwandfrei lösbar zu werden. So erkannten Raynal (1847) [zit. L. Pfeiffer (1889)], Spinola (1858), Bollinger (1873) angeblich die Unabhängigkeit der Geflügel- von den Menschenpocken. Bollinger (1877) trennte scharf zwei Arten von Pockenseuchen, die Menschen- und die Schafpocken, während die anderen Pocken „gleichsam verirrte Krankheitsformen“ darstellen sollten. Aber die epidemiologischen Beobachtungen und besonders die Versuchsergebnisse waren verschieden. So konnte man auf der anderen Seite nach Bohn (1875) Kuhpocken nicht nur durch das Vaccinevirus, sondern auch durch den Erreger der Menschen-, Schaf- und Pferd-pocken hervorrufen. Die scharfe Trennung, meint Bohn, sei falsch, denn durch die gegenseitige Übertragung und Stellvertretung sei erwiesen, daß die Pocken der Menschen und Tiere, wenn auch nicht identische, so doch auf demselben Boden entsprossene, nahe verwandte Krankheiten seien. Seitdem wurden Versuche über den Zusammenhang der verschiedenen Pockenerkrankungen immer wieder veröffentlicht, da alle bisher vorliegenden Ergebnisse nicht einwandfrei schienen und niemanden befriedigten. So blieb es im Grunde bis heute.

Es ist wichtig, klar zu wissen, auf welche Fragen die epidemiologischen Beobachtungen und die Versuche antworten sollen. Sollen sie nur die Ähnlichkeit oder auch die Verwandtschaft der Erreger klarstellen? Gelingt uns einwandfrei experimentell die Übertragung der Pocken des einen Tieres auf ein anderes, und ist das fremde Virus auf dem neuen Wirt dem spezifischen Erreger seiner „arteigenen“ Pocken dann in bezug auf Krankheitsbild und Immunität völlig gleich, so kann man mit einiger Sicherheit die Verwandtschaft der beiden Krankheitserreger behaupten und schließen, daß ähnlich wie hier unter künstlichen, so einst unter natürlichen Verhältnissen der Weg des Virus gewesen sein mag. Es schlägt dabei nichts, wenn dieser Weg wieder wie bei Variola und Vaccine nur in einer Richtung gangbar ist, da natürlich Verluste des Virus an irgendeiner Eigenschaft oder Fähigkeit uneinbringlich sein können. Es ist auch nicht von Belang, wenn z. B. das Vaccinevirus sich durch Passagen nicht an das Huhn anpassen kann, sondern an Virulenz verliert [Loewenthal (1925)]. Gelingt

die Infektion einer Tierart mit einem Pockenerreger nicht immer, sondern nur schwer und selten, z. B. anscheinend der Taube mit Hühnerpocken, so müssen wir bedenken, daß für eine Erkrankung nicht der Erreger allein ausschlaggebend ist, sondern auch viele Faktoren seitens des infizierten Tieres, und daß die künstlichen Infektionsweisen meist ganz unnatürliche sind. Das gleiche gilt bei den kreuzweisen Prüfungen der durch das Virus einer Pockenart entstandenen Immunität gegen das einer anderen, wobei die Dosierung oft ausschlaggebend, aber vernachlässigt worden ist.

Lipschütz (1912) läßt in seinem Artikel über Geflügelpocken, v. Prowazek in dem über Vaccine und Variola im Handbuch der pathogenen Protozoen die Frage offen, in welchem Zusammenhang die Menschen- und Tierpocken stehen. Auch Tomarkin und Carrière (1913) behandeln diese Seite des Pockenproblems nur kurz und ohne selbst kritisch Stellung zu diesen Fragen zu nehmen. Und doch sind diese nicht unwichtig, einmal praktisch wegen der Ersetzbarkeit der Viren zu immunisatorischen Zwecken, und weiter wissenschaftlich wegen der Einblicke in die Epidemiologie der Krankheiten und die Entwicklungsgeschichte der Krankheitserreger.

Den Zusammenhang von Tier- und Menschenpocken hat man durch epidemiologische Beobachtungen, durch morphologische Virusstudien sowie künstliche Tierinfektionen zu klären versucht.

Aus der Epidemiologie schloß man, wie schon erwähnt, früher nicht nur auf eine gemeinsame Urform der verschiedenen Pocken, auf eine „Urpocke“, sondern direkt auf die Identität der Krankheiten. Heute fehlt uns zu solchen Beobachtungen im allgemeinen das Material, da die gesundheitlichen Verhältnisse besser als früher geworden sind. Gins (1919) schließt jedenfalls daraus, daß die Verbreitungsgebiete von Menschen- und Schafpocken sich größtenteils decken, die Krankheiten müßten in gewissem Grade voneinander abhängig sein. Beiträge zu dieser Frage bringen Roux (1912/13), Reece (1921) und Heelsberger (1923). Roux berichtet von einem gleichzeitigen Auftreten von Menschen- und Pferdepocken in der Nähe von Brest 1882, während Reece in der Umgebung von Bristol wahrscheinlich im Anschluß an dort vorkommende Blatternfälle über 200 Erkrankungen an Kuh- und Pferdepocken sah. An den Tieren steckten sich Menschen an, die unter den Erscheinungen einer Vaccineinfektion erkrankten. Blaxall stellte die Pockennatur dieser Tierkrankheiten fest. Trotzdem z. B. in Deutschland die Schutzimpfung verbreiteter ist als in England, derartige Epidemien bei uns aber nie beobachtet worden sind, glaubt Monckton Copemann in Vaccinationen und nicht etwa in Pockenerkrankungen den Ausgangspunkt dieser Epidemie sehen zu müssen. In Achterwetering erkrankten nach Heelsberger zunächst Pferde an Stomatitis contagiosa pustulosa, dann Rinder und schließlich Melker mit Vaccinepusteln, und im Utrechter Institut ging unbeabsichtigt die Pockenerkrankung von den Pferden in Form der Vaccineinfektion durch die Hand des Melkers auf die Kuh.

Es sprechen also auch neuere epidemiologische Beobachtungen für einen Zusammenhang, zunächst wenigstens der Menschen-, Kuh- und Pferdepocken.

Die pathologisch-anatomischen Befunde ähneln sich bei den verschiedensten Pockenformen in hohem Maße (vgl. Hutyra und Marek).

Auch die morphologischen Virusstudien weisen auf nahe Beziehungen der Krankheitserreger zu einander hin. Die Vira der Tierpocken erwiesen sich in ähnlicher Weise filtrierbar wie das der Menschenpocken. Die Schwierigkeiten waren hier genau so groß wie dort, die Ergebnisse ebenso unsicher. So wurde das Schafpockenvirus z. B. von Borrel (1902/03) und Tsurumi (1922) filtriert, das der Geflügelpocken von Marx und Sticker (1902), Juliusberg (1904), Burnet (1906), Schmid, v. Prowazek und Aragao (1909), Heelsberger (1920), das der Schweinepocken von Poenaru (1913) und schließlich der Pferdepocken von de Jong (1917) und der Ziegenpocken von Zeller (1920).

Auf die gleiche oder ähnliche Resistenz der verschiedenen Pockenvira wurde von vielen Seiten hingewiesen. Die Widerstandsfähigkeit gegen Austrocknen, Glycerin und andere Chemikalien ist sehr ähnlich der des Blatternerregers (z. B. Burnet, Marx und Sticker, Uhlenhuth, Friedberger, Zeller, van Heelsberger).

Ohne hier auf Einzelheiten eingehen zu können, sei auch erwähnt, daß in den Tierpockenprodukten von den verschiedensten Seiten ähnliche Gebilde beobachtet wurden, wie wir sie bei Menschen- und Kuhblättern mitunter sehen. So wurden z. B. bei Schafpocken [Borrel (1904), Paschen (1909), Toyoda (1924)], Geflügelpocken [Borrel, Burnet (1906), v. Prowazek und Aragao (1909), Lipschütz (1908), Hartmann (1910), v. Betegh (1912), Heelsberger (1920/23), Toyoda (1924)] und bei Pferdepocken [Bormans (1909), Heelsberger] sog. Volpino- bzw. Paschensche Körperchen oder ähnliche Gebilde gesehen.

Material von Schaf-, Ziegen-, Pferde- und Geflügelpocken rief zum Teil in der Kaninchen- oder Rattenhornhaut die Bildung Guarnierischer Körperchen hervor: Reischauer (1906), Galli-Valerio (1912), de Jong (1917), Gins (1919), Heelsberger (1923), Toyoda (1924) u. a. Man hat also mit Pockenmaterial der verschiedensten Herkunft auf demselben Tiere (Kaninchen) im gleichen Gewebe dieselben Erscheinungen (Guarnierische Körperchen) erzeugen können. Es kommt auf die Deutung dieser Gebilde an, wieweit man in diesen Versuchen Hinweise oder sogar Beweise der einheitlichen Natur der verschiedenen Pockenerreger sehen will.

Bei diesen und besonders aber bei den folgenden Versuchen muß man immer beachten, daß Fehler durch spontane Infektionen unterlaufen können. Freilich haben wir bei zahlreichen Versuchen, in denen zur Kontrolle Tiere mit steril geritzten Hornhäuten eng zusammengehalten wurden, mit solchen, die vacciniert waren, nie spontane Ansteckungen beobachten können.

In großer Zahl und von vielen Seiten wurden Versuche gemacht, die Pocken der einen Tierart auf eine andere zu übertragen. Gelingt dies, so schloß man daraus auf Verwandtschaft oder Identität der Vira. Einige dieser Versuche, die technisch aber durchaus nicht gleich hoch zu bewerten sind, und ihre Ergebnisse gibt die Tab. 3 wieder. Auf eine Möglichkeit als Erklärung von Unstimmigkeiten der Versuchsergebnisse bei verschiedenen Forschern sei noch besonders hingewiesen. Die Herkunft der Vira war bisweilen dunkel. Sie ist jedenfalls nicht gleich zu beurteilen. Das eine mag schon viele, das andere erst wenige Passagen auf der betreffenden Tierart hinter sich gehabt haben und so die Anpassung, erfolgt sie überhaupt, verschieden stark gewesen sein.

Tabelle 3. Tierpockenübertragungsversuche.

| Ausgangspocken | Übertragen auf | Mit Erfolg von  | Ohne Erfolg von                                   |
|----------------|----------------|---|---|
| Kuhpocken      | Pferd          | Jenner, Sacco [1809 <sup>1</sup> ], Numann [1839 <sup>2</sup> ], Chauveau (1866), Steinbeck [1870 <sup>1</sup> ], Bohn (1875). Warlemonde <sup>4</sup> , Pfeiffer (1889), Bosc(1904), Chalybaeus (1909), de Jong (1917), Heelsberger (1923)     |   |
|                | Esel           | Bohn (1875), Chalybaeus (1909) u. a.  |   |
|                | Schaf          | Jenner, Sacco (1809), Holzmeister <sup>1</sup> , Pinin [1870 <sup>3</sup> ], Koch [1872 <sup>3</sup> ], Fürstenberg [1873 <sup>3</sup> ], Bohn (1875), Bollinger (1877), Voigt (1909), Chalybaeus, Schilling (1911), Gins (1920), Bridré (1921) |   |
|                | Ziege          | Chalybaeus, Voigt   |   |
|                | Schwein        | Jenner, Sacco, Chauveau, Chalybaeus, Voigt, Toeth (1922)  |   |
|                | Huhn           | Casagranti <sup>5</sup> , Loewenthal (1906/24), Heelsberger, Toeth, Levaditi und Nicolau (1923)   | Spinola (1855), Bollinger, Pfeiffer, Arndt (1908) |
|                | Taube          | Loewenthal (kümmerlich) (1909/25), Ponndorf (1912)  | Loewenthal (1906), Pfeiffer                       |
| Pferdepocken   | Mensch         | Jenner, Loy (1802), Hertwig [1803 <sup>1</sup> ], Steinbeck, Bohn, Eggeling u. Ellenberger (1878), Pinkan <sup>4</sup> , de Jong, Heelsberger, Zwick  |   |
|                | Kuh            | Loy, Sacco, Viberg [1805 <sup>1</sup> ], Bohn, Eggeling u. Ellenberger, Friedberger (1879), Bassi (1896), de Jong, Heelsberger, Toeth, Zwick  |   |
|                | Schaf          | Bohn, Eggeling u. Ellenberger, Friedberger, Zwick   |   |
|                | Schwein        | Eggeling u. Ellenberger, Toeth, Zwick   |   |
|                | Hund           | Toeth, Zwick  |   |
|                | Kaninchen      | de Jong, Gins, Heelsberger, Zwick   |   |
|                | Huhn           | Friedberger, Heelsberger, Toeth, Zwick  |   |
| Schafpocken    | Mensch         | Marchetti [1802 <sup>6</sup> ], Sacco, Steinbeck <sup>1</sup> , Bohn, Bevilacqua (1922), Toyoda (1923)  |   |
|                | Pferd          | Berger u. Pécus <sup>1</sup> (?)  |   |
|                | Esel           | Toyoda  |   |
|                | Rind           | Sacco, Reiter [1846 <sup>1</sup> ], Bohn, Zündel <sup>7</sup> , Chaumier (1909), Voigt, Gins, Toyoda  | Peuch (1888) (?), Foth (1907)                     |
|                | Ziege          | Giesker [1834 <sup>1</sup> ], Spinola, Gerlach [1869 <sup>1</sup> ], Bohn, Bollinger, Zündel, Peuch, Chaumier, Foth, Konew (zit. Voigt), Voigt, Bridré, Tsurumi (1922)  | Hering (1858)                                     |

<sup>1</sup>) Zit. nach Bohn.<sup>2</sup>) Zit. nach Bollinger.<sup>3</sup>) Zit. nach Gins.<sup>4</sup>) Zit nach Hutyra und Marek.<sup>5</sup>) Zit. nach v. Prowazek (1912).<sup>6</sup>) Zit. nach Chaumier.<sup>7</sup>) Zit nach Tomarkin und Carrière (1913).



Tabelle 3. (Fortsetzung.)

| Ausgangspocken | Übertragen auf  | Mit Erfolg von  | Ohne Erfolg von                        |                      |
|----------------|-----------------|---|--|----------------------|
| Schafpocken    | Schwein         | Bollinger, Voigt<br>Gerlach <sup>1)</sup> , Zündel, Paschen (1912),<br>Gins, Toyoda             | Peuch (?), Tsurumi                     |                      |
|                | Kaninchen       |   |  |                      |
|                | Meerschweinchen |   |  | Toyoda               |
|                | Ratte           |   |  | Galli-Valerio (1913) |
| Schweinepocken | Huhn            | v. Betegh   | Toyoda                                 |                      |
|                | Kalb            | Koch [1887 <sup>2)</sup> ]  |  |                      |
|                | Ziege           | Gerlach <sup>1)</sup> <sup>2)</sup>   |  |                      |
|                | Kaninchen       | Gins  |  |                      |
|                | Meerschweinchen |   | Poenaru (1913)                         |                      |
|                | Mäuse           |   | Poenaru                                |                      |
| Ziegenpocken   | Tauben          |   | Poenaru                                |                      |
|                | Mensch          | Hauser [1890 <sup>2)</sup> ], Marcone [1900 <sup>2)</sup> ],<br>Hutyra u. Marek (selten) (1920) |  |                      |
|                | Pferd           |   | Zeller (1902)                          |                      |
|                | Rind            |   | Bonvicini (1898),<br>Zeller (unsicher) |                      |
|                | Schaf           | Bonvicini, Marcone, Hutyra u. Marek,<br>Zeller  |  |                      |
|                | Hund            |   | Zeller                                 |                      |
|                | Schwein         |   | Zeller                                 |                      |
|                | Kaninchen       | Gins  | Zeller                                 |                      |
|                | Meerschweinchen |   | Zeller                                 |                      |
|                | Hühner          |   | Zeller                                 |                      |
| Geflügelpocken | Mensch          | Toyoda (nach 1 Kaninchenpassage)  |  |                      |
|                | Affe            | Levaditi u. Nicolau   |  |                      |
|                | Pferd           | Heelsberger   | Zwick                                  |                      |
|                | Kalb            | Heelsberger   | Spinola, Pfeiffer                      |                      |
|                | Schaf           | Toyoda  | Bollinger                              |                      |
|                | Ziege           |   | Bollinger                              |                      |
|                | Hund            |   | Sanfelice (1913)                       |                      |
|                | Kaninchen       | Ponndorf, Heelsberger, Levaditi und<br>Nicolau, Toyoda  | Sanfelice, Loewenthal, Zwick           |                      |
|                | Meerschweinchen | Toyoda, Levaditi und Nicolau  |  |                      |

Aus dieser summarischen und gewiß nicht vollständigen Übersicht geht hervor, daß die wechselseitige Übertragung der Pocken zwischen den verschiedensten Tieren möglich ist. Nur die Geflügelpocken<sup>3)</sup> stehen in gewissem Grade abseits von denen der Kühe, Schafe, Schweine, Pferde und Ziegen, wie auch die Vögel im Tierreiche diesen Säugern fernestehen. Und da nun auch, wie die nächste Tabelle zeigt, die Vira, vielleicht wieder mit gewisser Einschränkung bei den Hühnerpocken, sich in ihrer immunisierenden Wirkung vertreten können, so darf man doch, wenn auch nicht auf eine Identität, so doch auf eine nahe Verwandtschaft der verschiedenen Pockenerreger untereinander schließen. Sie mögen zueinander stehen wie der Typus humanus zum Typus bovinus der Tuberkelbacillen.

<sup>1)</sup> Zit. nach Bollinger.      <sup>2)</sup> Zit. nach Hutyra und Marek.

<sup>3)</sup> Die Geflügeldiphtherie halten wir auf Grund der Versuche von Carnwath (1907), Schmid (1909), Uhlenhuth und Manteufel (1909), Schuberg und Schobotz (1910), v. Betegh (1912), Heelsberger (1920) u. a. für eine Pockenerkrankung.

Tabelle 4. Immunitätsprüfungen bei experimentellen Tierpocken.

| Virus der     |                | Tier            | Immun nach   | Nicht immun nach  |
|---------------|----------------|-----------------|--|---|
| Vorbehandlung | Nachbehandlung |                 |  |   |
| Kuhpocken     | Hühnerpocken   | Huhn            | Loewenthal (1925), Heelsberger (1923) (z. T.)  | Ponndorf (1912) (nur z. T.), Toeth (1922), Levaditi und Nicolau (1922), Toyoda (1924) (nicht vollständig) |
|               |                | Mensch          | Toyoda   |   |
|               |                | Schaf           | Toyoda   |   |
|               |                | Kaninchen       | Toyoda   |   |
|               | Taubenpocken   | Meerschweinchen | Toyoda   | Levaditi und Nicolau  |
|               |                | Huhn            |  | Loewenthal  |
|               | Pferdepocken   | Kalb            | Heelsberger  | Peuch (1888), Voigt (1909), Chaumier <sup>2)</sup>  |
|               |                | Kaninchen       | de Jong (1917)   |   |
|               | Schafpocken    | Schaf           | Holzmeister <sup>1)</sup> , Steinbeck (1837 <sup>1)</sup> ), Voigt (unsicher), (Gins 1920) (mangelhaft), Bridré (1921), Toyoda |   |
|               |                | Mensch          | Toyoda   |   |
|               |                | Kaninchen       | Toyoda   |   |
|               |                | Meerschweinchen | Toyoda   |   |
|               | Schweinepocken | Rind            |  |   |
|               |                | Schwein         | Szende (1913)  |   |
| Pferdepocken  | Kuhpocken      | Kalb            | Toeth, Heelsberger, Zwick  |   |
|               |                | Pferd           | de Jong, Zwick   |   |
|               |                | Schaf           | Zwick  |   |
|               |                | Schwein         | Toeth, Zwick   |   |
|               |                | Hund            | Toeth, Zwick   |   |
|               |                | Kaninchen       | Zwick  |   |
|               |                | Huhn            | Toeth, Zwick   |   |
|               | Mensch         | Zwick           |  |   |
|               | Hühnerpocken   | Huhn            | Toeth, Heelsberger   |   |
|               | Schafpocken    | Kuhpocken       | Rind   | Voigt (unvollst.)   |
| Schwein       |                |                 | Voigt (unvollst.)  |   |
| Affe          |                |                 | Voigt (unsicher)   |   |
| Kaninchen     |                |                 | Voigt  |   |
| Hühnerpocken  | Kuhpocken      | Huhn            |  |   |
|               |                | Schaf           | Toyoda   |   |
|               | Schafpocken    | Kaninchen       | Ponndorf (z. T.)   |   |
|               |                | Meerschweinchen | Ponndorf (fast vollständig)  |   |
|               |                | Mensch          | Toyoda   |   |
|               |                | Schaf           | Toyoda   |   |
|               |                | Kaninchen       | Toyoda   |   |
|               |                | Meerschweinchen | Toyoda (fast vollständig)  |   |
| Taubenpocken  | Kuhpocken      | Huhn            | Toyoda   |   |
|               |                | Huhn            |  |   |

1) Zit. nach Bohn.

2) Zit. nach Hutyra und Marek.

Welche Form wir als „Urpocke“, von der die übrigen sich ableiten, anzusehen haben, wird nicht mehr zu entscheiden sein. Für den Menschen scheinen alle Tierpockenvira abgeschwächt zu sein und im allgemeinen nicht mehr schwerpathogen werden zu können. Deshalb werden z. B. von Toyoda die selbständig vorkommenden Tierpockenformen (Schaf-, Geflügel- und Ziegenpocken) als abgesprengte Varietäten der Menschenblattern aufgefaßt. Bollinger (1877) schied die Seuchen der Menschen und die der Schafe, von denen er die Erkrankung der Kühe bzw. Ziegen ableitete, während Gins (1919) diese beiden Formen nicht trennen möchte, sondern auf die epidemiologische Abhängigkeit der Schaf- von den Menschenpocken hinweist, als deren Abkömmling er diese ansieht. Zwick (1924) sieht in allen Pocken der Haustiere einschließlich der Hühnerdiphtherie Standortsvarietäten eines Virus, wahrscheinlich des der Menschenblattern. Toeth wieder trennt die Schafpocken ab usw. Durch experimentelle Studien über die Erreger wird die Frage des Zusammenhanges und der Einreihung der Schweine- und Pferdepocken, vor allem aber der in manchen Punkten abweichenden Hühnerpocken, wohl nicht völlig zu lösen sein; vielleicht bringen epidemiologische Beobachtungen noch einmal eine Klärung.

Praktisch ist wichtig, daß die immunisierende Wirkung der Pockenerreger verschiedenster Herkunft sehr ähnlich, vielleicht gleich ist oder unter Umständen sein kann.

Das Pockenvirus zeigt sich also außerordentlich plastisch. Es paßt sich den verschiedensten Wirten an, eine Fähigkeit, die nicht nur von allgemeinen mikrobiologischen Gesichtspunkten aus, sondern auch wegen ihrer epidemiologischen Wichtigkeit unser Interesse verdient.

### e) Neuro- und Dermovaccine.

Den verschiedensten Nährböden, mit deren Hilfe man zum Teil die Veränderlichkeit der Bakterien studiert hat, sind vergleichbar die verschiedenen Gewebe bzw. Organe, die man an Versuchstieren mit Vaccine geimpft hat. Entsprechend den verschiedenen Stoffwechselforgängen der Gewebe kann das Virus den mannigfaltigsten Einflüssen unterliegen, Einflüsse, die wohl geeignet sein könnten, es zu verändern. So machten v. Prowazek und Miyaji (1915) auf einen scheinbaren Unterschied zwischen Glycerin- und Corneaimpfstoff aufmerksam. In ihren Versuchen wurde glycerinisiertes Virus durch immunes, aufgeschlossenes Zellmaterial in keinem Falle abgetötet (geprüft an der Kaninchencornea), während das in einer geimpften Hornhaut enthaltene Virus bei gleicher Versuchsanordnung meist die Fähigkeit, das Guarnierische Phänomen auszulösen, einbüßte. Aber diese Versuchsergebnisse sind recht unsicher, denn man weiß nichts über die Quantität des Virus. Auch ist es möglich, daß das Virus in der Hornhaut bereits eine Antikörperbildung veranlaßt hat und diese Antikörper sich an seiner Vernichtung im Versuche beteiligten. An überempfindlichen Menschen gab das Glycerinvirus (käufliche Vaccine sowohl wie glycerinisierte Hornhäute) stärkere allergische Reaktionen als reine, glycerinfreie Corneavaccine oder als 12 Stunden lang dialysierte Lymphe. Wieweit hier tatsächlich Modifikationen des Pockenerregers vorliegen, scheint uns noch völlig ungeklärt. Auf weitere Veränderungen des Vaccinevirus wiesen Unger mann und Zülzer sowie

Gins hin. Ungermann und Zülzer (1920) beobachteten eine allmähliche Anpassung des Variolaerregers an die Kaninchenhornhaut, und Gins (1920) fand sogenannte Strahlzellen nur bei Verwendung von Variola-, nicht vom Vaccinevirus zur Impfung der Kaninchencornea.

Beachtung verdienen auch jene Veränderungen, die das Vaccinevirus erleiden soll, wenn es im Gehirne gewisser Tiere wächst. Levaditi und seine Mitarbeiter Nicolaou und Harvier haben sich besonders mit dieser Frage beschäftigt. Sie wollen beobachtet haben, daß sich auf verschiedene Weise aus der gewöhnlichen „Dermovaccine“ eine mit besonderen Eigenschaften ausgestattete „Neurovaccine“ gewinnen läßt. Levaditi rechnet die Variola zu den Ektodermosen, deren Erreger eine besondere Affinität zu den Abkömmlingen des äußeren Keimblattes haben sollen.

Das im Cerebrum gewachsene Virus soll in zwei Richtungen verändert sein, einmal soll es eine hohe Affinität zu dem Nervensystem erworben, dann aber auch von seiner Fähigkeit, sich in der Haut anzusiedeln, verloren haben (1921). Später (1923) betont Levaditi mehr die Veränderung in der Reaktionsweise auf der Haut. Die Affinität zur Haut soll das Gehirnvirus aber durch einige Hautpassagen wiedererlangen können. Dagegen soll der erworbene Neurotropismus sich auch bei Hautpassagen als absolut fixiert zeigen. Experimentell bewiesen hat Levaditi diese Behauptung allerdings nicht, denn wenn das Virus nach 1–3 Passagen über die Haut von Kaninchen, Hühnern oder Kühen noch neurotrop ist, so besagt das nicht viel.

Der Neurotropismus soll nicht sofort, sondern erst in einigen Gehirnpassagen erworben werden. Es soll sich das daran zeigen, daß die Infektion bei späteren Passagen schneller zum Tode führt als zu Beginn der Versuchsreihen, und weiter darin, daß die tödlich wirkende Infektionsdosis immer kleiner wird. Noch mit 0,2 ccm einer Gehirnemulsion von der Verdünnung 1 : 10 000 000 erzielte Levaditi tödliche Erkrankungen. Auf welche Weise auch immer man dem Versuchstiere das Neurovaccinmaterial einverleibt, immer soll es sich im Gegensatz zur Dermovaccine besonders leicht im Gehirn ansiedeln, wähle man nun den intravenösen, intratestikulären, den cutanen oder cornealen Weg.

Der Neurotropismus müßte am ehesten in Erscheinung treten, wenn man das Virus durch intravenöse Injektion gleichmäßig über den Körper verteilt. Dabei hat sich aber gezeigt, daß das Virus gerade im Gehirn oft nur schwach zur Ansiedlung und Vermehrung kommt, während viele andere Organe reich an Keimen sind [Levaditi und Nicolaou (1922)]. Besonders virulentes Virus soll allerdings auch die Barriere, die das Gehirn schützt, durchbrechen können [Levaditi und Nicolaou (1923)]; also müßte nur ein hoher Grad der Anpassung erfolgt sein, ehe das Virus sich neurotrop zeigt. Nicht jedes Virus habe zu dieser Adaptation die Fähigkeit. Dasjenige Virus, das nach der intravenösen Injektion sich in Levaditis Versuchen nicht im Gehirn ansiedelte, war aber anpassungsfähig und hatte wohl einige hundert Gehirnpassagen hinter sich, auch wurde es von Levaditi selbst als Neurovaccinevirus angesehen. Auf sein Verhalten baute Levaditi den größten Teil seiner Theorie auf.

Die Überwindung der Barriere, die das Gefäßendothel zum Schutze des Gehirnes errichten soll, kann man nach Levaditi und Nicolaou auch dadurch durchbrechen, daß man den intravenös geimpften Tieren Fleischbrühe oder

Kochsalzlösung in das Gehirn einspritzt. Auf diese Weise soll man das Virus mit Sicherheit im Gehirn zur Vermehrung bringen. Bournet und Conseil (1924) verwandten zum gleichen Zwecke Narkosen. Es entspräche das dem Calmette-Guérinschen Versuche an der Haut: an gereizten Hautstellen siedelt sich das zirkulierende Virus besonders leicht an. Die Versuchsanordnung besagt also gar nichts über einen Neurotropismus des Gehirnpassagevirus. Überdies ist uns dieser Versuch nur sehr selten gelungen.

In den Hoden injiziert, soll nach Levaditi das Neurovaccinevirus viel leichter den Weg zum Gehirn finden, besonders wenn es gereizt wurde, als der Erreger der Hautvaccine. Auch dieses können wir nicht bestätigen: Wir fanden sowohl einmal nach Hodenimpfung mit Hodenpassage- wie mit Nervenimpfstoff das Gehirn ohne Reizung virulent. Es war dies aber nicht regelmäßig der Fall. Ähnlich konnten Blanc und Caminopetros (1923) das Gehirn von den Testikeln aus bei der Verwendung von Dermovaccine infizieren. Huon und Placidi (1924) fanden das Gehirn der Kaninchen nur nach einer allerdings sehr ausgedehnten Hautimpfung, an der die Tiere nach 4—5 Tagen eingingen, virulent. Schließlich konnte Biglieri (1924) Gehirn wie Hoden auf subcutanem Wege mit Dermo- wie Neurovaccine infizieren. Auch von der Hornhaut aus soll das Nervenvirus leichter als das Hautvirus in das Hirn gelangen. Levaditi beobachtete weiter, daß nur solche Tiere Gehirnmunität erlangten, die corneal mit Neurovaccine behandelt waren. Auch dem widersprechen Blanc und Caminopetros, sie erreichten dasselbe mit Hoden- und Dermovaccine, und wir müssen uns dem anschließen: Wenn, und das war sehr häufig der Fall, nach einer Corneaimpfung Gehirnmunität eingetreten war, so war es gleichgültig, ob man Dermo-, Neuro- oder Hodenimpfstoff verwendet hatte.

Jedenfalls ist ein ausgesprochener Neurotropismus durch Levaditis Versuche noch nicht bewiesen. Krumbach (1923), der ebenfalls beobachtete, daß sich der Tod der Tiere bei den späteren Gehirnpassagen früher als bei den ersten einstellte, führt die Erscheinung nur auf eine allgemeine Anpassung an den Kaninchenorganismus zurück. Wir halten dieses für möglich, obwohl wir selbst keine Veränderung der Virulenz im Laufe der Passagen beobachten konnten, ganz gleichgültig, ob wir bei den Gehirnimpfungen von einem Kuhpockenimpfstoff, von vaccinierten Kaninchenhoden oder menschlicher Schutzpockenlymphe ausgingen. Es war die Virulenz der Impfstoffe zu Beginn wie im weiteren Verlauf der Gehirnpassagen immer annähernd gleich. In einer Passage, bei der wir von Erstlingslymphe ausgingen, starben die ersten 8 Tiere nach 3—5, die späteren nach 6—7 Tagen. Hier hätte demnach die Virulenz durch die Passagen sogar abgenommen.

Nach den bisher vorliegenden Ergebnissen ist also noch nicht erwiesen, daß es mit Hilfe von Kaninchengehirnpassagen gelingt, dem Pockenvirus einen besonderen Neurotropismus anzuzüchten. Das Virus gedeiht auch ohne besondere Anpassung im Gehirn, der Neurotropismus ist also keine neue, dem Pockenvirus im Laboratorium angezüchtete Erscheinung [Bournet und Conseil (1924)].

Durch die Gehirnpassagen soll weiter nach Levaditi das Virus an seiner Fähigkeit, sich auf der Haut vermehren zu können, einbüßen. Auf gereizten Hautpartien erhielt Biglieri nur nach intravenöser Einspritzung von Dermo-,

nicht aber von Neurovaccine Pockeneruptionen. Vorausgesetzt, daß diese Versuche bestätigt werden, kann man aus ihnen schließen, daß der Gehirnimpfstoff an Affinität zur Haut verloren hat. Die Unterschiede zwischen beiden Viren treten besonders bei der Impfung des Hahnenkammes hervor. Während man mit Dermovaccine kräftige Pustelbildung dort erzeugen kann, gehen Neurovaccineimpfungen nicht oder nur sehr spärlich an [Levaditi (1923), Biglieri (1924)]. Aus eigenen Versuchen können wir das bestätigen. Blanc und Caminopetros (1923) freilich bestreiten das; in ihren Versuchen haftete die Neurovaccine ebenso leicht wie die Dermovaccine auf dem Hahnenkamm. Sie behaupten, es hinge dies nur vom Keimgehalt ab. Nach den Versuchen von Levaditi und Nicolaou kann das aber schwerlich der Grund sein, selbst wenn man bedenkt, daß die Aufschließung des Gehirnes zu einem gleichmäßigen Impfstoff leichter ist als die von Hautpusteln und Borken. Levaditis Neurovaccine erzeugte noch in der Verdünnung von 1 : 10 000 000 auf der Kaninchenhaut 11 Pusteln (nach der Calmette - Guérinschen Virulenzprüfungsmethode). Virulent war sie also, und rief sie in starker Konzentration auf dem Hahnenkamm im Gegensatz zur Dermovaccine keine oder nur spärliche Eruptionen hervor, so mußte das auf irgendeiner Veränderung des Virus beruhen. Auch unsere Impfstoffe, die bei den Virulenzprüfungsmethoden nach Groth und nach Gins keine wesentlichen Unterschiede zeigten, wirkten auf den Hahnenkämmen sehr verschieden. Mit dem Hautimpfstoffe erhielten wir selbst bei Verwendung einer Verdünnung von 1 : 3000 (bezogen auf Rohlymphe) noch eine große Pustel, während Gehirnimpfstoff konzentriert (1 : 1) verimpft werden mußte, wollten wir auch nur einige kleine Pusteln entstehen sehen. Es sind diese durch beide Virusarten erzeugten Eruptionen auch qualitativ verschieden. Die Neurovaccinepapeln waren im Gegensatz zu den durch Dermovaccine hervorgerufenen klein, zum Teil nur stecknadelkopfgroß und entwickelten sich nicht bis zur Pustel.

Auch auf der Kaninchenhaut unterscheiden sich Dermo- und Neurovaccinepusteln in ähnlicher Weise (Levaditi, Guérin, Camus und Burnet und Conseil). Bei Verwendung von Gehirnimpfstoff entwickeln sich nach einem Initialerythem am 3. Tage mehr oder minder stark konfluierende Papeln. Entzündung, Ödem und Infiltration sind stärker und tiefgehend als bei Impfungen mit Dermovaccine, und in der Zeit, in der diese bereits vereiternde Pusteln zeigen, schwellen die Neurovaccinepapeln noch an, um nach vorübergehender Neigung zur Pustelbildung küraßartig zu konfluieren und der trockenen Nekrose zu verfallen. Viel langsamer als bei der Dermovaccine stoßen sich die Krusten ab, und sie hinterlassen auch eine erheblichere Narbe. Es beruht dies angeblich darauf, daß die Gewebeveränderungen tiefer greifen [Levaditi (1923)]. Burnet und Conseil beobachteten bei Verimpfungen von Neurovaccine auf die Kaninchenhaut hämorrhagische Pusteln, Ödem und Nekrosen; nach einer Kälberpassage dieses Impfstoffes war diese Virulenz erloschen.

Levaditi berichtet noch von der schlechten Pustelbildung auf der Färs (bestätigt von Burnet und Conseil sowie Biglieri), während sie bei Menschen normal sein soll. Burnet und Conseil dagegen sahen gerade beim Menschen vielfach verspätete und atypische Reaktionen.

Im übrigen sind die Affinitätsunterschiede beider Virusarten für Säuger wesentlich schwächer als für Hühner, also am besten an der Hühnerimpfung zu

erkennen. Die Virulenz der Neurovaccine für die verschiedenen Tierarten zeigt die folgende Tabelle Levaditis (Ann. de l'inst. Pasteur 1923).

|                           | Wirkungskraft der Neurovaccine                    |  |
|---------------------------|---|--|
|                           | auf dem Hautwege<br>(ektodermische Hautaffinität) | auf dem Gehirnwege<br>(neurotrope Affinität) |
| Kaninchen . . . . .       | +   | +  |
| Meerschweinchen . . . . . | +   | +  |
| Ratte . . . . .           | +   | —  |
| Maus . . . . .            | +   | —  |
| Katze . . . . .           | 0   | +  |
| Färse . . . . .           | +   | —  |
| Huhn . . . . .            | 0   | 0  |
| Affe . . . . .            | +   | 0  |

Nachprüfungen hierüber liegen bisher noch nicht vor, scheinen uns aber sehr notwendig, denn Levaditi berichtet z. B., daß Meerschweinchen 2 Tage nach intracerebraler Infektion starben; aber weder der auffallend schnell eingetretene Tod noch die erfolgreiche Virulenzprüfung des Gehirnes dieser Tiere am Kaninchenauge beweisen etwas für die Infektiosität der Neurovaccine für das Meerschweinchen. Unsere Meerschweinchen starben nicht an solchen Infektionen, und töteten wir sie nach 5—8 Tagen, so war ihr Gehirn avirulent. Eine cerebral geimpfte Katze blieb am Leben.

Das Gehirnvirus ist aber nach Levaditi noch in anderen Punkten vom Hautvirus verschieden. So soll es hitzeempfindlicher sein. In Levaditis Versuchen vertrug der Hautimpfstoff die Temperatur von 55° eine Stunde lang, ohne avirulent zu werden, nicht so die Gehirnemulsion. Auch wir hatten das gleiche Ergebnis. Und ebenso zeigte sich nicht die Dermo-, wohl aber die Neurovaccine abgeschwächt, wenn Levaditi sie gemischt mit 1 oder 2 Teilen Galle je 24 Stunden bei Zimmer- und Eisschranktemperatur stehen ließ. Man wird aber auf solche Versuche zunächst kein großes Gewicht legen dürfen, weil ganz allgemein die Aufschließung der Vaccine- und Variolarohstoffe von der Haut sehr verschieden hochgradig, und zumal die der Gehirnvaccine besonders leicht und fein ist.

Das Wesen des Vaccinevirus ist durch die Gehirnimpfungen nicht wesentlich klarer geworden. Wieweit die Ansicht Levaditis zu Recht besteht, man könne dem Pockenerreger eine besondere Affinität zum Nervensystem anzüchten, müssen weitere Arbeiten klären. Die bisherigen Versuche dürften nur so viel ergeben haben, daß die Neurovaccine auf der Haut zu kümmerlicheren (Huhn) oder auch andersartigen Prozessen führt als die Dermovaccine, das Pockenvirus also durch Züchtung in bestimmten Geweben eine Veränderung seiner Eigenschaften erfahren kann.

#### d) Leichte Pockenformen.

Seit einigen Jahrzehnten werden fast in allen Gegenden der Erde blatternähnliche Epidemien beobachtet, deren Krankheitsbild und Letalität so verschieden sind von denen echter Pocken, daß man diesen Krankheiten andere Namen gegeben und als ihren Erreger mitunter ein besonderes Virus angenommen hat. So nennt man sie Alastrim in Brasilien, Amerika und England, Samoapocken

in Samoa [Schwesinger (1900)], in Ostafrika spricht man von weißen Pocken, in Südafrika von Amaas, Milch- oder Kaffernpocken und in Kamerun von Sanagapocken [Plehn (1902)]. Jorge (1924), der jüngst ausführlich über dieses Thema schrieb, möchte ihnen den Namen Paravariola oder Variola-Alastrim geben. Etwas Neues scheinen diese neuen Epidemien allerdings nicht darzustellen, denn schon Syderham, Nothnagel, Hufeland, Junker u. a. berichten über Pockenausbrüche mit geringer Sterblichkeit. Handelt es sich hierbei nun um echte Blattern? Ist dies der Fall, so wäre zu untersuchen, ob der Grund für den abgeänderten Krankheitsverlauf in einer Veränderung des Virus oder der erkrankten Menschen zu suchen sei. Sind diese leichten Epidemien von dem Erreger der echten Pocken verursacht, so muß die Seuchenbekämpfung gegen sie in gleicher Weise vorgehen wie gegen schwere.

Das Krankheitsbild weicht in einigen Punkten von dem der Pocken ab, besonders ist der Verlauf ein rascherer, gleichsam ein überstürzter. Meist fehlt das sekundäre Fieber und der typische Geruch. Die Pusteln sind einkammerig und zeigen keinen Nabel; sie vereitern nicht und hinterlassen, da das Corion nicht zerstört wird, keine Narben [z. B. Plehn (1902), Vorwerk, Aragao (1911), Rudolph (1911), Loughnan (1922), Branch und MacDonald (1923)]. Es kommen aber auch natürlich variolaähnlichere, ja pockengleiche Bilder vor. Außerdem ist die Inkubationszeit vielfach länger, das Fieber nicht so hoch, das Allgemeinbefinden nicht schwer gestört. Der Ausschlag verbreitet sich nicht in einem Zuge über den Körper wie bei den Pocken. Der Krankheitsverlauf scheint also einen milden Charakter der Infektion anzuzeigen. So ist auch die Letalität sehr gering. Bei einer Epidemie in Sidney verlief unter 4043 Pockenfällen einer tödlich, der aber zu dem nicht dieser Krankheit zur Last fällt [King (1920)]. King sah 1916 in Porto Rico von 502 Kranken nur 2 sterben, Plehn beobachtete in Kamerun nur sehr selten Todesfälle. Auch Aragao (1911) in Südamerika nur in 0,5–2%, Mac Callum und Moody (1921) in Jamaika in 0,4% der Erkrankungen. In England starben 1924 13 von 3784 Pockenkranken, in New Orleans 1917–1919 0,5% von 520 Kranken [Stulb (1923)].

Auch die Immunität solcher, die von leichten Pocken genesen waren, war besonderer Art. Zunächst hinterließ die Erkrankung bei Menschen und Tieren (Aragao) vielfach nur eine ungenügend kurzdauernde oder auch gar keine Immunität gegenüber einer Vaccine-Nachimpfung [Ribas (1910), Aragao, Rudolph, Carini (1911), Goldsmith und Loughnan (1921), Loughnan (1922), King (1922), Chauvet (1923), Jorge (1924)]. Es konnte Plehn z. B. nach 6 Monaten 36 von 40 Erkrankten mit Erfolg impfen. Die durch die leichten Pocken erworbene Immunität ist also entweder wenigstens zum Teil eine andersartige als die nach gewöhnlichen Blattern oder nach Vaccination oder, was wahrscheinlicher ist, sie ist nicht so kräftig. Weiter ist aber auch verschiedentlich beobachtet worden (z. B. von Mac Callum und Moody, Goldsmith und Loughnan, King, Chauvet), das Vaccinierte, ja Geblatterte, bei denen man einen kräftigen Schutz voraussetzen müßte, noch an leichten Pocken erkranken können, was nicht nur auf einen quantitativen, sondern auch einen qualitativen Unterschied in der Immunität hinweist. Häufig freilich sind diese Beobachtungen nicht. Meist zeigt sich, daß Pocken und Vaccination einen kräftigen Schutz gegen Amaas, Alastrim usw. bilden, wie auch Genesene häufig



gegen Kuhpocken immun waren [z. B. King, MacCallum und Moody, Moody (1922), Mariante (1922), Garrett (1923), Baujean (1923), Branch und Mac Donald, Jorge, Stiner (1924)]. Mitchell (1922) meint, daß das gelegentliche Versagen des Vaccineschutzes in Südafrika an der Verwendung von fremden (europäischen) Impfstämmen gelegen haben könne. Die von diesem Autor vermuteten Unterschiede wären natürlich nur durch Verschiedenheiten unter den Pockenstämmen auf der Erde erklärbar.

Gegen eine völlige Gleichheit oder wenigstens eine Unveränderlichkeit der Pockenviren scheint aber auch das gleichzeitige Vorkommen von harmlosen leichten neben schweren Pockenepidemien zu sprechen. Nicht nur, daß zu gleichen Zeiten, wo in anderen Ländern die leichten Pocken herrschen, z. B. in Dresden 1918—1919 [Plange (1920)] Epidemien mit 14,1%, in Baden 1912 mit 12,5% Letalität auftreten, auch innerhalb der einzelnen Länder und im Laufe der einzelnen Jahre kann sich der Charakter einer Epidemie außerordentlich ändern. So bestanden in der Schweiz gleichzeitig nebeneinander eine schwere und eine leichte Pockenepidemie: in Basel starben von 46 Kranken 8, im Kanton Zürich von 3000 zwei [Hunziker (1923)]. In England herrschten 1922 zwei Epidemien, eine große im Norden mit einer Letalität von 0,36% und eine kleinere in London und Umgebung, bei der von 74 Fällen 32,4% starben [Blaxall (1923)]. Nach MacClenahan (1924) bestanden 1924 in Windsor zwei Pockenformen nebeneinander, eine milde, die von Detroit eingeschleppt war, und eine schwere unbekanntes Ursprunges mit einer Letalität von 50%. Dasselbe wurde z. B. auch in Südafrika [Mitchell (1922)] beobachtet. Hier herrschen dauernd milde Pockenepidemien, schwere Formen aber treten im Anschluß an Einschleppungen von außerhalb auf. Und aus den Vereinigten Staaten von Nordamerika und ähnlich aus Canada [Leake und Force (1923), MacVeil (1923), Berger (1924)] wird berichtet, daß die Sterblichkeit der Pockenkranken von 0,2% im Jahre 1920 auf 28,4% im Jahre 1922 stieg, vermutlich infolge einer Einschleppung aus Mexiko. In den Publ. health reports Bd. 38. 1922 wird berichtet, daß in Colorado (außer in Denver) von 1916—1921 von 5919 Pockenerkrankungen nur 0,3% tödlich verliefen. Auch in Denver war die Seuche zunächst sehr mild, als sie plötzlich im November 1921 bösartig wurde und von 766 Erkrankten 261 daharraffte. Bemerkenswert ist auch die Beobachtung von Carini (1911), nach der in Brasilien eine Epidemie mit dem Fortschreiten immer bösartiger wurde; die Letalität stieg von 2 auf 14,4%.

Auch die Verteilung der Seuche über die Altersklassen spricht dafür, daß diese Krankheiten echte Pocken sind. Stiner (1924) z. B. zeigt an den Schweizer Zahlen, wie unter den erkrankten Nichtgeimpften die Seuche als Kinderkrankheit auftritt, Geimpfte aber fast nur in höherem Alter von ihr befallen werden.

Danach scheinen also einerseits schwere und leichte Epidemien nebeneinander vorkommen zu können, andererseits aber auch mitunter Virulenzschwankungen bei ein und derselben Epidemie einzutreten.

Auch das Virus der echten Kuhpocken scheint bei epidemischem Vorkommen nicht immer von gleich schwacher Virulenz zu sein, sondern gewissen Schwankungen unterliegen zu können. Viel freilich ist darüber anscheinend nicht bekannt, zumal Kuhpockenepidemien jetzt sehr selten sind. Bonnigal (1912/13)

berichtet über eine derartige schwere Epidemie, bei der von 12 Kühen eine starb, alle aber schwere Allgemein- und Lokalerscheinungen zeigten.

Virusstudien an infektiösem Krankheitsmaterial haben zur Klärung dieser Beobachtungen nicht viel beitragen können. Nur daß es sich bei diesen leichten Erkrankungen tatsächlich um Pocken handelt, das steht danach heute fest. v. Prowazek und Aragao (1911) sahen bei Alastrim, auch wenn sie das Material filtrierten, die sog. Paschenschen Körperchen, die sich aber durch eine leichtere Färbbarkeit von denen unterschieden, die Rudolph beobachtet hatte. v. Prowazek und Aragao, Hunziker, Hoffmann (1923) u. a. impften mit Material, von leichten Pockenfällen Kaninchenhornhäute und fanden darin Guarnierische Körperchen, Carini (1910) dagegen allerdings nur ähnliche Gebilde, Rudolph (1911) überhaupt nichts Bemerkenswertes.

Die Verschiedenheiten zwischen den schweren und leichten Blattern in bezug auf ihr Krankheitsbild, ihre Immunitätserscheinungen und ihre Letalität hat man auf zweierlei Weise zu deuten versucht. Die einen, die sog. Dualisten, meinen, es handele sich um zwei ätiologisch verschiedene Krankheiten (Loughnan, Plehn, Vorwerk, Horst, Godoy u. a.), die anderen, die Unitarier, dagegen, sind der Ansicht, daß trotz der verschiedenen Krankheitsbilder die Erreger doch die gleichen seien, der der milden Formen nur abgeändert durch irgendwelche äußere Einflüsse [Carini (1911), Mariante, Hoffmann, Garrett, Mitchell, Baujean, Leake und Force, Gins, Jorge, sowie Neufeld, Kraus und Sobernheim auf der Tagung der Deutschen Vereinigung für Mikrobiologie 1924]. Die erwähnten Erfahrungen sprechen sehr zugunsten der Unitarier, nur die Ursache dieser Modifikation liegt noch im Dunkeln. Zu den Unitariern kommen, das sei wenigstens kurz vermerkt, heute noch die Neunitarier [z. B. Sahli und Meder (1925)], die auch die Varicellen in den Verwandtschaftskreis der Pocken einbeziehen wollen.

Aragao meinte, daß die Krankheitserscheinungen bei Alastrim deshalb so milde seien, weil die Erreger sekundärer Eiterungen fehlten. Plehn und Mitchell äußerten bezüglich der Pocken in den Tropen ähnliche Ansichten. Dagegen spricht das Vorkommen der milden Pocken in der gemäßigten Zone. Auch Mitchells Meinung, das Virus sei vielleicht durch das Klima, die Rasse der Erkrankten oder schnelle Passagen abgeschwächt, ist aus gleichem Grunde nicht haltbar. Ebenso denkt Baujean (1923) an eine Abänderung unter dem Einfluß von Klima und Rasse. Beyer (1922) macht die ozon- und sauerstoffreiche Luft der Urwälder für die Abschwächung verantwortlich; Garrett (1923) die Passagen des Virus durch die Krätzemilbe als Zwischenwirt. Anders steht es mit der von Mitchell, Gins und vielen anderen geäußerten Ansicht, daß eine frühere Durchseuchung eines Volkes, sei sie nun natürlich oder künstlich hervorgerufen durch Schutzimpfungen, zu einer Modifikation des Pockenvirus führen könne. Die nach Deutschland von Osten eingeschleppten Blattern haben, wie Gins (1925) zeigte, bei wiederholtem Passieren Geimpfter keine Abschwächung erfahren. Diese Leute waren allerdings erkrankt, und es könnte sich wohl anders verhalten, geht das Virus durch eine Reihe gesunder Zwischenträger. Heute ist diese Frage noch nicht zu entscheiden. Umgekehrt ist in der Schweiz die Epidemie nicht schwerer geworden, obwohl 93% der Kranken ungeimpft waren [Lensch (1923)]. Die Tatsache starker Virulenzschwankungen

steht jedenfalls fest und mahnt zur Vorsicht auch bei scheinbar harmlosen Pockenepidemien.

Die jüngste Forschung über den unbekanntem Pockenerreger ist demnach zu der Vorstellung gelangt, die zum Teil freilich nur eine wiedererrungene ist, daß das Virus kein unveränderliches Lebewesen ist, sondern anpassungsfähig an die verschiedensten Wirte und beeinflusbar durch heute noch nicht übersehbare Faktoren.

Es stehen Untersuchungen darüber noch aus, ob wir diese Variabilitätserscheinungen als Mutationen, Dauermodifikationen oder Modifikationen zu deuten haben. Der Begriff der Mutation scheidet allerdings noch aus, solange wir weder Träger der Erbanlagen noch Sexualakte bei Bakterien kennen. Sehen wir in den Blattern der Menschen die „Urpocke“, so sind alle Tierpocken als Dauermodifikationen aufzufassen, die wenigstens praktisch den Mutationen sehr nahe, vielleicht gleichkommen, da Rückschläge trotz unzähliger Möglichkeiten bisher nicht sicher beobachtet worden sind. Über das Verhältnis der Tierpocken zueinander läßt sich in dieser Beziehung noch nichts sagen. Das Virus der milden Pockenformen müssen wir wohl ebenfalls als eine Dauermodifikation ansehen.

#### **IV. Der Infektionsweg bei den Blattern und das Kreisen des Variola-Vaccine-Virus im Körper.**

##### **a) Der Ansteckungsweg.**

Für die Krankheitserscheinungen und die Immunität ist es oft von außerordentlicher Wichtigkeit, auf welchem Wege der Krankheitserreger in den Körper gelangt. Bei Pocken wies kürzlich Plehn (1912) wieder auf die Wichtigkeit der Eintrittspforte des Blatterngiftes hin, und Morawetz (1922) sieht bekanntlich hierin den Grund für den Unterschied zwischen der Variola- und Vaccineimmunität. Vor allem aber ist es für die Seuchenbekämpfung ungemein wichtig zu wissen, auf welchem Wege das Pockenvirus vom Kranken zu dem gesunden Menschen kommt, wie es ausgeschieden, verbreitet und aufgenommen wird.

Die allgemeine Vorstellung war lange Zeit die, daß besonders Pustel- und Borkenmaterial meist in eingetrockneter oder verstäubter Form direkt oder verschleppt durch Gegenstände oder Mittelspersonen vom Kranken auf die Haut des Gesunden gelangt. Dies ist aber, wie wir heute wissen, nur sehr selten der Ansteckungsweg. Schon die Beobachtung, daß auch exanthemlose Pocken anstecken, hätte darauf aufmerksam machen müssen, daß der Pockenerreger nicht nur auf dem Wege über Pusteln und Borken den Kranken verläßt. Auch der Umstand, daß die Pusteln gewöhnlich nicht vor dem 8. Krankheitstage aufgehen, die Patienten aber schon früher anstecken, läßt noch andere Ausscheidungswege vermuten. Daß der Geruch mit der Ansteckungsfähigkeit in Verbindung gebracht wurde, daß Greding (1796) [zit. Gins (1924)] an eine Entwicklung des Kontagiums in der Lunge glaubte, das z. B. sind unklare Vorläufer moderner Anschauungen. Denn heute mißt man den Krankheitserscheinungen, die sich auf den Schleimhäuten der oberen Luftwege abspielen, für die Übertragung der Pocken eine besondere Bedeutung zu. Dies fußt auf Experimenten, in denen man das Virus dort nachwies.

Zwar hat bereits 1894 Monti bei Pockenkranken das Variolavirus in der Schleimhaut des Pharynx und Larynx gefunden, aber er hat die epidemiologische Bedeutung seiner Beobachtung übersehen. Sodann beschrieb Paschen (1917) in den Effloreszenzen der Rachenschleimhaut seine Körperchen; ferner zeigten 1919 Händel sowie Ungermann und Zülzer (1920) mit Hilfe des Paulschen Versuches, daß das Sputum von Pockenkranken infektiös sein kann. Besonders aber haben Friedemann und Gins (1917) den Gehalt der erkrankten Schleimhäute von Nase, Rachen und Mund an Blatternkeimen systematisch mit Hilfe der Reaktion auf der Kaninchencornea untersucht und ihre Aufmerksamkeit insbesondere darauf gerichtet, wie lange das Virus dort zu finden sei. Diese Versuche, die noch dringend einer Ergänzung bedürfen, haben zunächst ergeben, daß im allgemeinen bei Vorhandensein von Krankheitserscheinungen auch Virus in den oberen Luftwegen sich aufhält, von da aus also mit Hustentröpfchen in die Außenwelt gelangen kann.

Epidemiologisch ist nun aber besonders die Frage wichtig, von wann ab und wie lange finden sich die Krankheitserreger dort. Über den Beginn wissen wir nichts oder zunächst nur so viel, daß sehr frühzeitig, bereits im Initialstadium der Erkrankung Halsschmerzen und Schluckbeschwerden auftreten und daß die Krankheitserscheinungen der Schleimhaut denen auf der Haut um einige Tage voraus sind oder sein können. So sahen Hunziker und Reese (1921) einmal am Gaumen eine bereits offene Pustel, während auf dem übrigen Körper sich erst die Anfänge eines Exanthems zeigten. Wohl wegen ihrer schweren Erfassung sind Frühstadien auf ihren Keimgehalt bisher nur sehr selten untersucht worden. So fand Paschen (1921) in Rachenpocken, die ebenfalls vor Ausbruch des Allgemeinexanthems bereits ausgebildet waren, massenhaft seine Elementarkörperchen. Besser steht es mit dem Virusnachweis bei Genesenden. Hier machten Friedemann und Gins besonders auf die oft langsam heilenden Naseneffloreszenzen aufmerksam, in denen sie noch 4 Wochen nach dem letzten Fieber wiederholt Pockenvirus nachwies. Auch Scott (1924) untersuchte Nasen-Rachenschleim von Genesenden. Der Paulsche Versuch fiel dabei noch 23 und 31 Tage nach Verschwinden aller Hauterscheinungen positiv aus. Das zeigt, wie falsch es ist, schematische Quarantänezeiten für Pockenranke vorzuschreiben, und wie angebracht, jeden, der nach einer Erkrankung zur Entlassung kommen soll, vorher auf seinen Keimgehalt der oberen Luftwege zu untersuchen.

Es ist also vielleicht möglich, daß bereits im Inkubations- und Prodromalstadium Virus von den oberen Luftwegen aus nach außen gelangt [Gins, Paschen, Hunziker und Reese, Silberschmidt (1923)]. Schon Huguenin (1898) hat ja bekanntlich die Ansteckungsfähigkeit dieses Stadiums betont. So hat auch der deutsche Bahnpostbeamte, der anscheinend die Pocken nach Basel brachte, dort wahrscheinlich einen Mann angesteckt, als er nach vorausgegangenen Kopfschmerzen eben erst einen Initialausschlag bekam.

Fast sicher besteht eine Virusausscheidung durch die Luftwege während der Zeit des Ausschlages, und sie bleibt unter Umständen noch lange bis in die Rekonvaleszenz hinein bestehen.

Das virushaltige Material kann aus den Luftwegen in Form von Tröpfchen in die Umgebung des Kranken gelangen und dort direkt oder nach Antrocknen an einem Zwischenträger (Staub, Wäsche, Geschirr, Speisen usw.) zu neuen

Infektionen führen. Heute wird besonders auf den Weg der Tröpfcheninfektion hingewiesen (Gins, Paschen u. a.). Und doch kann auf diesem Wege schließlich nur die Ansteckung solcher Personen erfolgen, die mit dem Kranken in nähere Berührung kommen. Sehr viel infektiöses Material streut der Kranke auch um sich durch Platzen der Pusteln, abgefallene oder abgekratzte Borken usw. Für die nächste Umgebung des Kranken sind viele Übertragungsmöglichkeiten gegeben. Durch Gegenstände usw., mit denen der Kranke direkt oder indirekt in Berührung kam, also natürlich auch solche, auf die Hustentröpfchen fielen, können die Pockenerreger in die weitere Umgebung verschleppt werden. Es sind das bekannte Tatsachen.

Neben den toten Gegenständen können aber auch Menschen und Tiere als Zwischenträger in Frage kommen. Versuche, den Menschen betreffend, sind unseres Wissens bisher nur von Friedemann und Gins gemacht, und sie betrafen auch nur die Frage, ob Pflegepersonal bei gesundem Befinden das Virus im Rachen tragen könne. Abstriche von 20 Personen fanden sie mit Hilfe des Kaninchencorneaversuches nicht infektiös.

Anders als mit Menschen ist es vielleicht mit Tieren, die nicht nur als Zwischenträger, sondern auch als Zwischenwirte auftreten sollen. Meirelles (1910) glaubte, Flöhe spielten die Hauptrolle bei der Pockenübertragung, und wir erwähnten auch bereits, daß Garrett (1923) in der Krätzemilbe einen Zwischenwirt des Pockenvirus sieht. Es fehlen diesen Ansichten allerdings stichhaltige Begründungen. Beachtenswerter ist die Meinung, Fliegen, die durch den intensiven Geruch der Kranken besonders angelockt würden, könnten zur Verbreitung der Pocken beitragen. Diese Ansicht ist alt, z. B. schon von Sachs (1834) geäußert, auch Wawrinski (1888) erwähnt diese Übertragungsmöglichkeit. Schließlich vermutete Veninger (1906) eine solche Übertragung auf einen Säugling. Dieser bekam am inneren Augenwinkel, wo Fliegen sich angeblich besonders gern niederlassen, eine Pockenpustel. Da ein Pockenspital in der Nähe lag, glaubt er, daß Fliegen von dort den Ansteckungsstoff hergeschleppt hätten. Schließlich beobachteten Hunziker und Reese (1922), wie in der Nähe, und zwar fast nur im Umkreis von 1 km von dem Baseler Pockenspital Blatternfälle ohne nachweislichen Zusammenhang mit den isolierten Kranken auftraten, und sie glaubten ebenfalls Fliegen für die Verbreitung der Seuche verantwortlich machen zu müssen. Experimente über diesen Verbreitungsweg des Virus haben Terni und Merk angestellt. Terni (1907/10) fing Fliegen aus variolainfizierten Räumen. Nicht nur, daß Verreibungen von diesen infektiös waren, er will auch aus Darm und Faeces wirksame Impfstoffe hergestellt und im Darmepithel und in den Malpighischen Schläuchen Guarnierische Körperchen beobachtet haben. Merk (1910) setzte Fliegen Glycerinlymphe als Futter vor oder brachte sie mit frischen Kälbervaccinepusteln zusammen. Nach 1—2 Tagen starben sie; ein Brei aus ihnen war, geprüft an der Kaninchencornea, nicht virulent. Auch bei anderen Versuchsanordnungen, bei denen die Tiere länger am Leben blieben, fand er mikroskopisch in ihnen nie etwas, was sich auf eine Vaccineinfektion hätte zurückführen lassen können. Immer waren Impfungen mit Fliegenbrei negativ. Merk arbeitete allerdings nur mit Kuhpockenmaterial.

Wenn bisher aus den Experimenten mit Fliegen auch noch keine Schlußfolgerungen gezogen werden können, so lassen epidemiologische Beobachtungen

immerhin die Verbreitungsmöglichkeit durch diese Insekten offen [Paul (1914), Hunziker, Gubler (1923)].

An welche Übertragungswege man unter Umständen auch denken muß, geht aus den Beobachtungen von Bleyer (1922) in Brasilien hervor. Dort ging eine zunächst leichte Pockenepidemie von Indianern auf Affen über. Unter diesen war die Sterblichkeit ganz außerordentlich hoch. Die kranken Tiere wurden von Fliegen und Stechmücken belästigt, die gestorbenen von Aasgeiern, Füchsen, verwilderten Hunden, Wespen, Ameisen und Fliegenlarven aufgefressen. So waren unzählige Möglichkeiten der Ausbreitung der Pockenseuche durch diese Tiere gegeben. Hesse (1915) glaubt, daß bei der Pockenepidemie in Detmold vielleicht auch eine Katze zu der Verbreitung beigetragen habe. Sie war mit Kranken öfter zusammengekommen und hatte von übriggebliebenen Speisen genascht. Auch Schweine erkrankten in diesem Spital an pockenartigen Ausschlägen. Ihre nähere Untersuchung wurde leider scheinbar versäumt.

Vom Kranken, aus seinen Pusteln auf der Haut und den Atmungswegen, gelangt also das Virus direkt oder durch leblose oder auch lebende Zwischenträger an den Gesunden, und es bleibt nun die Frage, wo es in diesen eindringt.

Bei der Inokulation setzen wir eine Hautpustel, deren Entwicklung in wenigen Tagen ein allgemeiner Ausschlag folgt. Kennen wir bei Pocken auch einen solchen primären Herd auf der Haut oder Schleimhaut, in dem das Virus sich zunächst vermehrt, oder gelangt es durch eine Eintrittspforte, die reizlos bleibt, in die inneren Organe des Menschen, um später nach Vermehrung dort in die Haut zu gelangen und die charakteristischen Symptome hervorzurufen? Für diese letzte Ansicht, auch für eine Infektion von dem Verdauungswege aus, haben wir keinen Anhalt, desgleichen aber auch dafür nicht, daß das Virus sich primär meist auf der äußeren Haut ansiedelt. Plehn (1922) betont, bei großen Epidemien nie einen primären Hautherd gesehen zu haben. Und es ist ja bekannt, daß Inokulationen meist nur zu leichten Erkrankungen führen. Bei Impfungen, die ein schwarzer Mediziner in Kamerun mit Pockenvirus vorgenommen hatte, kam es höchstens zu varioloisartigen Erkrankungen, nie zu vollausgebildeten Pocken. So scheint die äußere Haut vor der Infektion zu schützen oder das Virus wenigstens abschwächen zu können (Plehn).

Viel häufiger scheinen dagegen die Schleimhäute der oberen Luftwege die Eintrittspforte des Virus zu bilden [Meirelles (1910), Paul (1914), Friedemann und Gins (1917), Sobernheim (1919), Plehn, Groth (1922), Chauvet (1923)]. Auch Hühner, die man mit pockenkranken Tieren zusammengesetzt hat, zeigen auf Mund- und Rachenschleimhaut die ersten Krankheitserscheinungen [Schmid (1909)]. Über primäre Rachenerscheinungen bei Menschenpocken ist von verschiedenen Seiten berichtet worden. Wir nennen nur Huguenin, Walkow, Hunziker und Reese sowie Leuch. Letzterer schreibt, daß bei früh eingelieferten Kranken katarrhalische Rötung von Gaumen und Pharynx kaum jemals gefehlt haben. Alb. Müller (1923) sah dagegen nie ein Erythem vor Auftreten des Exanthems. Beobachtungen über primäre Rachenerscheinungen sind vielleicht deshalb so selten, weil Kranke meist erst in späteren Stadien in ärztliche Behandlung kommen; auch ist auf sie früher wenig geachtet worden. Vor allem scheint uns die Untersuchung der Nasenschleimhaut in den ersten Stadien der Erkrankung noch vernachlässigt zu sein. Primäraffekte auf

der Augenbindehaut sahen Wagenman (1895) und Veninger (1906). Trotzdem erste, dem allgemeinen Ausschlag vorausgehende Krankheitserscheinungen auf der Haut und den Schleimhäuten nur außerordentlich selten zur Beobachtung gekommen sind, glauben wir doch einen „Primäraffekt“ annehmen zu müssen. Bei der Inokulation schuf man einen solchen künstlich auf der Haut. Wenige Tage nach seinem Aufgehen erschienen die Eruptionen auf dem ganzen Körper. Man ist wohl zu der Annahme berechtigt, daß das Virus sich zunächst am Inokulationsorte vermehrt habe. Auch bei der Vaccination findet zunächst eine Vermehrung des Virus am Impforte statt. Später, nach einer Vermehrung dort, kreist es dann im Blute und ist in den inneren Organen zu finden, wie wir noch sehen werden. Es wäre wohl möglich, daß bei Pocken die Virusvermehrung in irgendwelchen inneren Organen ohne Pustelbildung am Invasionsorte stattfindet; aber da die Ansteckung gewöhnlich durch Einatmung von Staub oder Tröpfchen, also in den Luftwegen erfolgt, so werden wir wohl auch dort einen Primäraffekt zu suchen haben. Desgleichen sprechen die Differenzen in der Inkubationszeit und der Zeit bis zum Ausbruch des Exanthems bei Pocken und Inokulation (13—14 zu 7—8, und 16—17 zu 9—10 Tagen) in diesem Sinne. So meint denn auch Groth (1922/23), daß wir im Hinblick auf die Verschiedenheiten in der Inkubationsdauer bei Variola vera und inoculata von einer hypothetischen Protopustel, wie L. Pfeiffer sie bekanntlich schon angenommen hatte, nicht absehen könnten. Auch Sobernheim und Gins suchen eine solche in den Luftwegen.

### b) Die Generalisation des Variola-Vaccine-Erregers.

So einleuchtend es auch scheinen mag, daß der Variolaeerreger von einem Primäraffekt aus in den Kreislauf gelangt, weil er ja nur so gleichmäßig über den ganzen Körper verteilt werden kann, so war das Virus auf diesem Wege doch nur schwer zu verfolgen. Besonders aber war bei der Vaccination eine Verständigung über das Kreisen des Vaccinevirus lange Zeit nicht möglich, und es war unklar, wieso sich an die Bildung einer lokalen Pustel eine allgemeine Immunität der Hautdecke anschließen könne, ohne daß das Virus den ganzen Körper durchdringt und, wo es hingelangt, Krankheitserscheinungen hervorruft. Vom primären Herde aus gelangt das Virus auf dem Lymphwege oder auch direkt in den Kreislauf. Levaditi (1923) denkt auch u. U. an eine Ausbreitung entlang der Nerven. Für das Verständnis der Immunitätsvorgänge ist es wichtig, wie nach den verschiedensten, nicht nur den cutanen Impfmethode das Virus sich im Körper verhält, ob und in welchen Organen es sich vermehrt, latent bleibt oder auch vernichtet wird. Es sollen deshalb im folgenden auch diejenigen Versuche berücksichtigt werden, die sich mit diesen Fragen beschäftigen. Als Beweis für das Kreisen des Virus kann nur sein direkter Nachweis angesehen werden, nicht ein indirekter durch Immunitätsprüfungen, weil dann erst feststehen müßte, daß Immunität nur durch das Eindringen des Virus in das jeweils geprüfte Organ eintreten kann.

Bei Variola hat man die Infektiosität des Krankenblutes seit Zülzer (1874) mit Hilfe von Affen- und Kaninchenimpfungen immer und immer wieder gezeigt [Roger und Weil (1902), Magrath und Brinkerhoff (1904), v. Prowazek

und Aragao (1908), Kyrle und Morawetz (1915), sowie Ungermann und Zülzer (1920)]. Bis in das Stadium der Austrocknung hinein gelangen diese Verimpfungen. Seltener fand man das Pockenvirus in den inneren Organen [Monti (1894), Neisser (1906), v. Prowazek und Aragao (1909)]. Immerhin besteht wohl über die Generalisation des Virus bei *Variola vera* kein Zweifel mehr.

Nur wenige Versuche sind am vaccinierten Menschen gemacht worden; so Blutuntersuchungen, und zwar mit Erfolg durch Reiter (1872) 18 Tage nach der Impfung, und durch L. Pfeiffer (1895) 7 Tage danach; ohne Ergebnis blieben die von Hiller (1876). In Achseldrüsen und Femurmark eines Erstimpflings fand Paschen (1910) kein Vaccinevirus. Durch zahlreiche Versuche an geimpften Tieren werden diese wenigen Ergebnisse am Menschen aber in eindeutiger Weise ergänzt.

Bei geimpften Kälbern fanden L. Pfeiffer (1895), Freyer und Vanselow (1896), sowie Ishigami (1902) das Virus im Blute; Freyer, Frosch (1896) und Ishigami in fast jedem Organe. Paschen (1909) und Jonesco Mihajesti, Ciuca und Dragoin (1916) dagegen haben Organbreie vergebens auf Kaninchenhornhäute oder auf Kälber verimpft.

Wechseln hier schon die Ergebnisse, so sind sie bei den zahlreichen Untersuchungen über das Kreisen des Vaccinevirus im Kaninchenkörper noch ausgesprochener. So haben Calmette und Guérin (1901), Jürgens, Hartmann und Mühlens, Haaland, Ohly (1905), Nobl (1906), Süpfle (1909), sowie Paschen (1911), nachdem sie Kaninchen cutan und corneal, ja selbst subcutan, intravenös oder intraperitoneal vorbehandelt hatten, nach 24 Stunden bis einigen Monaten mit Verimpfungen von Blut und inneren Organen auf Kälber- oder Kaninchenhaut oder -hornhaut keine Erfolge gehabt.

Dem stehen aber besonders aus neuerer Zeit viele erfolgreiche Verimpfungen gegenüber. So haben z. B. 1905 v. Wasielewski und Hauser, indem sie Nierenbrei corneal geimpfter Tiere untersuchten, das erste Mal den Virusnachweis 5 Tage nach der Infektion in diesem Organ geführt. Den Nierensaft konnten später noch Aldershoff und Boers (1906) und das Knochenmark und einen Extrakt aus Milz und Niere Mulas und Casagrandi (1909) mit Erfolg auf die Kaninchenhornhaut verimpfen. Wechselnd sind die Ergebnisse, die v. Prowazek und seine verschiedenen Mitarbeiter hatten. Es ist das ein Zeichen dafür, daß es wohl nur eine Frage der Technik ist und mit der Unsicherheit aller biologischer Komponenten bei diesen Versuchen zusammenhängt, wie sie ausfallen. Hatte er 1905 und 1907 nur über Fehlresultate berichten können, so gelang es ihm 1909 mit Yamamoto, 1 Stunde nach intravenöser Injektion das Virus mittels Corneaversuches im Blute, nach 2 Stunden noch im Knochenmark, in Leber und Milz und bei entsprechender Aufschließung auch in der Haut nachzuweisen. Casagrandi fand es im Knochenmarke sogar noch nach 5, 10 und 20 Tagen. 1911 haben Halberstädter und v. Prowazek bei Verimpfungsversuchen von Milz, Knochenmark und Niere infizierter Affen keine Erfolge gehabt. Sion und Radulesco (1913) impften Kaninchen mit einem durch Kaninchenpassagen angeblich besonders virulent gewordenen Virus und konnten dasselbe dann nach 4—7 Tagen in Milz, Drüsen, Knochenmark, Humor aqueus, selten im Blute nachweisen. Diesen Befund hält Camus (1913) nur für



eine Ausnahme. Kürzlich haben Ungermann und Zülzer (1920) selbst nach cutaner Vorbehandlung Herzblut und Milzpulpa infektiös gefunden.

In letzter Zeit häufen sich solche Versuche, die zeigen, wie der Kaninchenorganismus nach so gut wie jeder Form der Vorbehandlung von dem Virus durchseucht wird, zumal wenn man Impfstoffe nimmt, die ihm im allgemeinen (Lapine) oder in einer noch spezielleren Form (Neurolapine) angepaßt sind. Auch sind die Keime in gewissen Organen eher nachzuweisen, wenn man ihnen Zeit läßt, sich dort erst zu vermehren, wie es Sion und Radulesco taten. So konnte auch Watanabe (1924) erst vom 4. bis 5. Tage ab den Vaccineerreger in Haut und Schleimhaut, selten in Milz, Leber oder Niere wiederfinden, ganz offenbar also erst dann, wenn er sich dort vermehrt hatte.

Viele Beiträge zur Frage des Kreisens des Vaccinevirus im Kaninchenkörper bringen die ausgedehnten Versuche Levaditis und seiner Schüler mit Neuro- und Dermovaccine. Über deren Ergebnisse und ihre Bestätigung oder Berichtigungen haben wir bereits oben berichtet. Es scheint aus ihnen als sicher hervorzugehen, daß nach jeder Art der Impfung das Virus in den Kreislauf gelangt, und daß es in fast allen Organen des Kaninchens — nach Levaditi besonders in den Abkömmlingen des Ektoderms — wiederzufinden ist. Auch wir haben das ja im allgemeinen bestätigen können, und haben besonders nach cornealer und cutaner Impfung Gehirn und Nebenniere der Tiere wiederholt positiv gefunden. Erwähnt sei hier auch noch der Virusnachweis Yokotas (1923) im Harn hautgeimpfter Kaninchen. Watanabe (1924) gelang dieser Versuch mit einer allerdings etwas anderen Technik nicht.

Während man bis zum Jahre 1900 nur durch Blut und Organverimpfungen entscheiden wollte, ob das Virus den ganzen Körper durchdringt und wo es verbleibt, suchten Calmette und Guérin (1901) auf anderem Wege nach einer Antwort auf diese Fragen. Bei Pocken werden alterierte Hautpartien von dem Exanthem bevorzugt. Calmette und Guérin suchten diese Verhältnisse bei Kaninchen nachzuahmen, rasierten oder depilierten zu diesem Zwecke die Haut und schlossen sie durch Reiben mit Sandpapier auf. Erfolgte die Hautreizung innerhalb der ersten 24 Stunden nach der intravenösen Vorbehandlung, so erhielten sie auf den gereizten Hautpartien typische Vaccineerscheinungen, nach 48 Stunden aber bereits nichts mehr. Diese Versuche konnten zwar von de Waele und Sugg (1905), Mühlens und Hartmann (1906), Paschen und Kelsch (1909), sowie Watanabe (1924) nicht bestätigt werden, auch Nobl (1906) fand — allerdings bei vaccinierten Menschen und erst 10—20 Tage nach der Impfung — diese Erscheinung nicht. Andere hingegen konnten die Angaben von Calmette und Guérin bestätigen, z. B. v. Prowazek und Yamamoto (1909), die mit dieser Technik 30 Minuten bis 4 Stunden nach der Impfung deutliche konfluierende, nach 24 und 48 Stunden geringere Hautaffektionen erhielten. Auch Süpfle (1909) und von der Kamp (1914) berichten über positive Calmette-Guérinsche Versuche. Im gleichen Jahre schreibt v. Prowazek von gelegentlichen Mißerfolgen, desgleichen 1916 Gins. Krumbach (1923) hatte 10 Stunden bis 5 Tage nach intrakranieller Infektion ganz vereinzelte Erfolge, und neuerdings gelang Biglieri (1924) dieser Versuch mit Dermovaccine, nicht aber mit Neurovaccine.

Der Wert des Calmette-Guérinschen Versuches für den Nachweis des Virus in der Haut ist diesen wechselnden Ergebnissen nach nicht sehr groß. Zu einem positiven Ausfall müssen mehrere günstige Umstände zusammentreffen. Einmal muß der Vaccinekeim lebend und vermehrungsfähig in die Haut gelangen. Dort kann er sich aber nur dann entwickeln, wenn er zufällig auf die gereizte Hautpartie trifft, und zwar nach Levaditi und Nicolau (1922) auf Epithel der Haarpulpa oder der Malphigischen Schicht, das sich im regenerativen Proliferationsprozeß befindet. Virulenz und Menge des Virus spielen für das Zustandekommen der Hauteruptionen natürlich auch eine große Rolle. Gelang es doch z. B. Camus (1916/17) durch Injektion entsprechend hoher und virulenter Dosen bei Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden, Katzen, Kühen und Affen sogar Bilder von generalisierter Vaccine hervorzurufen. Durchschneidung eines Nerven begünstigte die Entwicklung eines Ausschlages in dem Gebiete, das er sympathisch versorgte. Bei Kaninchen, Meerschweinchen und Affen waren besonders die Schleimhäute befallen. Auch von Levaditi (1923), Watanabe, Huon und Placidi (1924) und uns wurden Schleimhautveränderungen, insbesondere Pustelbildung auf der Zunge bei den Vaccinekaninchen beobachtet. Die Schleimhäute sind wohl am leichtesten Verletzungen und Reizen aller Art ausgesetzt und neigen deshalb zur sichtbaren Erkrankung.

Den Anwendungsbereich des Calmette-Guérinschen Versuches erweiterte 1920 Gins. Er behandelte Kaninchen und Meerschweinchen mit großen Dosen Vaccinevirus intravenös vor und konnte dann nach 3—7 Tagen, also zu einer Zeit, in der der Calmette-Guérinsche Versuche an der Haut nicht mehr positiv ausfällt, und in der die Haut bereits immun zu werden beginnt, durch Ritzung auf der Hornhaut typische Vaccinereaktionen erhalten. Der Ausfall dieses Versuches besagt zweierlei, erstens daß man auch hier wie bei dem ursprünglichen Calmette-Guérinschen Hautversuche für das in die Hornhaut verschleppte Virus an den geritzten Stellen in den sich vermehrenden Zellen einen für das Virus günstigen Nährboden schaffen kann, so daß es hier nun zu sichtbaren Krankheitserscheinungen kommen kann; und zweitens daß anscheinend entgegengesetzt den Verhältnissen in der Haut, in der Hornhaut noch nach 7 Tagen vermehrungsfähiges Virus existiert. Gins führt dieses übrigens auf das Fehlen von Leukocyten in der Hornhaut zurück. Uns gelang 1923 der Virusnachweis in der Cornea bereits am Tage nach der intravenösen Injektion, wenn wir die Hornhaut zur Erhöhung des Säfteaustausches mit Dionin behandelten.

Am leichtesten scheinen noch nach einer intrakraniellen Vaccineinfektion Keime in die Cornea gelangen zu können, wie auch das Virus leicht einen Weg von der Cornea in das Gehirn findet. Bei Krumbach (1923) fiel der Calmette-Guérinsche Versuch an der Hornhaut am 2. Tage nach der cerebralen Impfung positiv aus, bei uns vom 2.—6. Tage.

Schließlich hat man das Prinzip des Calmette-Guérinschen Versuches auch dazu verwendet, um in inneren Organen das Virus zur Ansiedlung und Vermehrung zu bringen. Levaditi und Nicolau (1923), Bournet und Conseil (1924) reizten nach intravenöser Lymphinjektion, wie bereits oben erwähnt, das Gehirn der Tiere und fanden es danach öfter virulent als ohne die Verletzung. Wir haben diese Versuche außer am Gehirn, wo sie uns nur selten

gelangen, auch an der Leber angestellt, haben aber diese danach nie virulent gefunden.

Das Ergebnis dieser zahlreichen Versuche über das Kreisen des Variola-Vaccine-Erregers ist, daß das Virus in der Regel den ganzen Organismus durchdringt. Seine Anwesenheit, die sich sonst nur selten kundtut, läßt sich durch Verimpfen von Brei der betreffenden Organe sowie u. U. mit der Methode von Calmette und Guérin feststellen. Die Frage, in welchen Organen das Virus die besten Lebensbedingungen findet und in welchen es rasch zugrunde geht, ist noch offen, da die hierüber vorliegenden Versuche im Einzelnen noch zu gering an Zahl und ihre Ergebnisse auch noch absolut nicht einheitlich sind.

## V. Impfstoffbereitung.

Impfte man früher ausschließlich mit humanisierter Kuhlymphe, so bürgerte sich später der Gebrauch von Vaccine immer mehr und mehr ein. Seit 1899 durfte im Deutschen Reiche Menschenlymphe nur in Ausnahmefällen verwendet werden. Die Bundesratbeschlüsse vom 23. März 1917 verbieten auch das jetzt. Der Aufgabe, den zu den Vaccinationen notwendigen Impfstoff herzustellen, dienen die Lymphgewinnungsanstalten.

Die Anforderungen, die an einen guten Impfstoff gestellt werden müssen, sind folgende:

I. Er muß haftsicher sein, einen Schnitterfolg von 100% geben, ohne dabei zu kräftig zu wirken, den erforderlichen Grad von Immunität erzeugen und seine Virulenz möglichst lange bewahren.

II. Er darf keine menschenpathogenen Keime enthalten, sondern muß möglichst steril sein.

III. Er darf nicht zu teuer sein.

IV. Er muß sich leicht verimpfen lassen.

Das Hauptgewicht bei diesen Forderungen ist auf die gute Wirksamkeit und die Unschädlichkeit, also Freiheit oder geringen Gehalt von Begleitbakterien, zu legen. Zur Lösung dieser Aufgaben haben Arbeiten der letzten Jahre einige neue Ergebnisse und Aussichten gebracht.

Für die Brauchbarkeit eines Impfstoffes ist zunächst die Art seiner Gewinnung maßgebend.

### a) Gewinnung des Impfstoffes.

Daß die humanisierte Lymphe bei dauernder Impfung von Mensch zu Mensch an Kraft einbüßt, war schon in der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts von verschiedenen Impfarzten beobachtet worden. Diese haben auch bemerkt, daß durch solches „späteres, oft verzagtes Zünden der Lymphe“ die Empfänglichkeit für Pocken nur zum Teil und auf beschränkte Zeit getilgt wird. Gins (1924) hat uns Einblicke in diese Verhältnisse durch Veröffentlichung von Impfbereichten an die Berliner Lymphanstalt gegeben. Als z. B. 1844 wieder ein neu gefundener originärer Kuhpockenimpfstoff von der Anstalt verschickt wurde, lauteten die Berichte über den Impferfolg zufriedener als vorher. Im allgemeinen aber unterließ man in Preußen jegliche künstliche Auffrischung, während man in Bayern

die Lymphe wenigstens von Zeit zu Zeit auf Kühe übertrug. Aber zwischen Frühjahr und Herbst degenerierte der Impfstoff jedes Jahr weiter, wie Wärme auch bei Tierpassagen und in Epidemien besonders in den Tropen eine virulenzvermindernde Wirkung zeigen soll. Man durfte deshalb damals nicht mehr nur mit einem Stiche impfen, sondern mußte 6 bis 12 Impfwunden setzen, um wenigstens 1 oder 2 Pocken zu bekommen. So wurde durch mangelhaften Impfschutz die Pockenepidemie von 1870/72 vorbereitet. Diese Annahme von Gins, daß die Wiederausbreitung der Pocken nicht so sehr durch eine mangelhafte Durchimpfung des Volkes, sondern vor allem durch den Gebrauch degenerierter humanisierter Lymphe bedingt gewesen sei, scheint wohl berechtigt zu sein. Böing (1924) möchte, daß man nicht von Degeneration, sondern nur von Abschwächung spräche, denn eine Degeneration sei qualitativer Natur, betreffe materielle Eigenschaften der Lymphe, wie Fäulnis, die Abschwächung aber sei eine Keimverminderung. Es ist aber wohl sehr fraglich, ob es sich hier um eine solche handelt. Viel näher liegt es, die Degeneration der Lymphe, die wir aus ihrer schwachen infektiösen Wirkung ersehen, mit einer biologischen Änderung der Keime zu erklären.

Nicht nur bei der Impfung des Vaccinevirus von Mensch zu Mensch, sondern auch bei der von Kalb zu Kalb tritt meist bald eine Degeneration der Lymphe ein. Nur ausnahmsweise soll sie dabei ihre Virulenz behalten. So beobachtete Stumpf (1912) 7 Kälberpassagen ohne Dekadenz, King (zit. Paschen-Jochmann) konnte Lymphe 10 Monate hindurch von Kalb zu Kalb ohne Virulenzabnahme fortzüchten. Gauducheu (1916) tat dasselbe Jahre hindurch. Ob für diesen Erfolg, wie er glaubt, maßgebend war, daß er immer nur Tiere zur Passage verwendete, die bisher der Lymphanstalt ferngeblieben waren, erscheint uns recht fraglich. Als Grund oder wenigstens mitbedingende Ursache der Virulenzabnahme wird von einigen Seiten, z. B. Chaumier (1912/13), Seiffert (1916) und Harvey (1920), das Verhalten der Nebenkeime in der Lymphe angegeben. Bei den Impfpassagen würden auch jedesmal dieselben Nebenkeime mitverimpft; diese paßten sich dem Wirte immer mehr und mehr an, so daß es ihnen immer leichter würde, den Kuhpockenerreger zurückzudrängen, der deshalb nur immer spärlicher angehen könne.

Als Ausgangsmaterial benutzt man jetzt meistens eine Lymphe, die von einem vaccinierten Kinde auf das Kalb zurückgeimpft wurde. Mit dieser sog. Retrovaccine 1. Ordnung infiziert man weitere Tiere, und erst mit der 2. oder 3. Kälberpassage werden dann wieder Menschenimpfungen vorgenommen. So wird z. B. in Berlin in dem Zyklus Kind-Kalb-Kalb-Kind geimpft. In fast allen deutschen und in vielen ausländischen Impfanstalten (z. B. Amsterdam, Woreneche, Brüssel, London) gebraucht man jetzt nach französischem Vorbilde auch Lapine zur Animpfung, verwendet also den Turnus Kalb-Kaninchen-Kalb-Mensch oder ähnliche. Nijland impfte vom Kalbe auf Stiere, deren Ernte er zu Kaninchen- und Menschenvaccination benutzte. Die Methoden sind außerordentlich verschieden, die Hauptsache ist ein Wechsel des Nährbodens. Dazu können die verschiedensten Zwischenwirte mit Erfolg dienen, so Esel, Pferde, Schafe, Ziegen, Hunde, Schweine, Affen, Lamas, Dromedare, Meerschweinchen, Kaninchen, Hasen und Hähne, [Voigt (1912/13), Amand und Huon (1916) u. a.]. Meerschweinchen, Hunde und Hühner fand Voigt allerdings praktisch wenig geeignet, besser Schafe, Ziegen, Pferde, Esel, Dromedare und Lamas. Besonders wurden Esel sehr viel

benutzt, z. B. von Chaumiers (1911/12), Boinet und Huon, Degive, Baiskay (1911/12), de Blasi (1913/14) u. a. Man kann die Gefahr einer spontanen Abschwächung der Lymphe auch dadurch vermeiden, daß man den Rohstoff bei  $-5$  bis  $10^{\circ}$  eingefroren aufbewahrt und so unnütze Passagen vermeidet. In Deutschland ist dieses Verfahren jetzt weit verbreitet, auch im Auslande, z. B. Brüssel und Amsterdam, wird es verwendet [van der Berg (1913), Degive (1913/14), Dornseiffen und Köster (1914) u. a.]. Daneben sucht man sich dauernd neue Stämme durch Impfung von Kühen mit echtem Pockenmaterial zu verschaffen.

Die Impfung der Tiere selbst geschieht meist durch einzelstehende Schnitte mit Lanzetten. Wiederholt sind andere Methoden vorgeschlagen worden; so von Chaumiers (1911/12) eine Vaccination en nappe, die außer in Frankreich z. B. in Rotterdam von Halbertsma (1915) und bei großem Bedarfe auch in Deutschland, z. B. Metz, Straßburg und Hamburg benutzt wurde. Das italienische Notenschnittsystem, das dem japanischen Verfahren der Vaccination mittels Impfkämmen ähnlich ist (in Halle benutzt), hat anscheinend keine weitere Verbreitung gefunden. Morosoff (1913/14) in Woroneche arbeitete mit dem japanischen Instrumente. Da aber die dabei entstehenden flächenhaften Eruptionen eine Beobachtung der Entwicklung von einzelnen Pusteln unmöglich machten, setzte er noch einige Einzelschnitte. Eine punktförmige Impfung gab Degive an (1913/14). Mit Hilfe eines besonderen Apparates (eines gestielten Blockes, an dessen einer Fläche zahlreiche verstellbare Nadeln hervorragten) kann er unzählige Stichverletzungen gleichmäßig dicht nebeneinander setzen. Praktischer im Gebrauch scheint noch die mit Nadeln besetzte Rolle zu sein, die Camus (1912) angibt mit der man rasch auf einer großen Fläche stichförmige Verletzungen setzen kann. Bei Gebrauch dieses Instrumentes sollen auf einer Fläche von 4 qcm 51 einzelne Pusteln zur Entwicklung kommen können. Die Ernte aus derartigen einzelstehenden Eruptionen soll bakteriell weniger verunreinigt sein. Aber einmal stehen die Pusteln, wenn alle Impfstiche angehen, doch so dicht, daß bei virulentem Impfstoff eine Konfluenz die Regel sein wird oder, ist der Ausgangsimpfstoff nur schwach, so ist die Abimpfung von den einzelstehenden Pusteln wesentlich schwieriger als von Impfstichen. Es hat sich dieses Instrument in die Impfpraxis anscheinend nicht eingeführt. Später gab Camus auch einen Impfkamm an.

Die Impffläche selbst, als welche man die Bauchwand und z. T. die Innenflächen der Oberschenkel, aber auch den Rücken oder die Seitenflächen des Rumpfes [z. B. Chaumiers, Risel (1919)] benutzt, wird jetzt vielfach durch einen Tegminverband nach Paul oder eine Drellweste (Hamburg) vor Verunreinigung und Infektion geschützt. Mit den gleichfalls üblichen, von Risel (1913) eingeführten Mastisolverbänden hat man in Kassel und anderswo keine guten Erfahrungen gemacht. Auch die Überpinselung des Impffeldes mit Sterilin, einem organischen Säureester der Cellulose in Aceton, die 1916 z. B. in Weimar und Halle gemacht wurde, hat sich nicht einbürgern können. Den in Berlin üblichen Verband beschreibt Weber (1923). Degive hatte keimarme und größere Ernten, wenn er die Impffläche 2 bis 3 Tage vor der Ernte mit einer pastenartigen Mischung von Lanolin und Glycerin bedeckte. Der Nachteil aller dieser Bedeckungen ist, daß die Reifung der Pusteln verzögert wird (Chalybaeus).

Nach Säuberung werden um den 5. Tag die Pocken mittels scharfen Löffels oder ähnlicher Instrumente [vgl. Degive (1913/14)] abgekratzt. Tötet man das Tier vor der Ernte, so ist das Verfahren humaner, die Ausbeute größer und mit weniger Blut verunreinigt. So gewonnene Lymphe soll auch virulenter sein, vielleicht da das Virus nicht den viruliciden Kräften des Blutes ausgesetzt ist (v. Einsiedel). In Halle und anderswo [Risel (1919), Rauh (1924) u. a.] hat man den Impfstoff auch mit gutem Erfolge von der abgezogenen Haut gewonnen. Degive in Brüssel und de la Guardia in Havana raten, 2 Tage nach der ersten, eine zweite Abschabung an demselben Tiere vorzunehmen. Die Menge des geernteten Rohstoffes vergrößert sich so zwar, aber wohl fast ausschließlich durch die Beimengung von Blut- und Serumbestandteilen.

Die Lösung der weiteren Aufgabe, aus dem so gewonnenen Rohstoff einen virulenten, haltbaren, keimarmen oder -freien Impfstoff herzustellen, sucht man auf den verschiedensten Wegen. Dabei ist z. T. bestimmend, ob der Impfstoff sofort, in einigen Wochen oder noch später verbraucht werden soll. Gewöhnlich wird der Rohstoff mit der zwei- bis fünffachen Menge wasserhaltigen Glycerins (20 Teile Wasser zu 80 Teilen Glycerin) versetzt und sofort oder nach einiger Zeit kühlen Lagerens in den bekannten Lymphmühlen zu einer feinen Aufschwemmung verrieben. Die weitere Aufbewahrung erfolgt im Kühlraum oder im Frigo, in dem er sich mitunter jahrelang virulent erhält (Paschen). So oder ähnlich wird in Berlin, München, Darmstadt, Oppeln, auch in London, Rotterdam, Kopenhagen, Weltervreden und anderswo verfahren. Meder (Kassel) hebt die Lymphe verrieben mit nur einem Teile Glycerin in Pastenform bei  $+2^{\circ}$  auf, ähnlich geht Degive vor. Risel hatte die besten Erfolge mit einem Mischungsverhältnis von 2 Teilen Rohstoff und 1 Teil Glycerin. Dieser Brei bewahrte seine Virulenz in Salzlake bei einigen Grad Kälte gut. Es sollen aber die Frostlymphnen nach Beobachtungen von Risel (1919) u. a. den Nachteil haben, daß sie, in höhere Temperaturen gebracht, besonders leicht verderben.

Die Methode der Pariser Lymphanstalt beschrieb Camus (1916). Der Rohstoff wird unter Serumzusatz verrieben, sodann durch Sieben, Sedimentieren und Zentrifugieren von Gewebsschollen und Haaren befreit. Darauf wird Kohlensäure durchgeleitet und diese im Vakuum wieder entfernt. Dieser Impfstoff wird mit 50 bis 60% Glycerin versetzt, so daß eine 5- bis 10proz. Endverdünnung der Rohlymphe entsteht.

### b) Impfstoffbereitung in den Tropen.

Besonderen Schwierigkeiten steht bekanntlich die Impfstoffbereitung und -erhaltung in den tropischen und subtropischen Ländern gegenüber. Gerade hier aber spielen die Pocken noch eine außerordentliche Rolle. So berichtet Ruge (1912), daß z. B. in Java und ebenso in Algier 1904 die Pockenmorbidity noch an erster Stelle stand, sowie daß 1903 noch 1% der Bevölkerung Togos den Blattern erlag.

Zum großen Teil beruhen diese Schwierigkeiten der Pockenbekämpfung auf der leichten Verderblichkeit der Impfstoffe in der Tropenhitze. Besonders verderblich soll trockene, aber auch hochgradig mit Wasserdampf gesättigte Atmosphäre wirken. Solange nicht die Verkehrsverhältnisse dieser Zonen sich gebessert

haben, muß die Lymphbereitung möglichst in der Verbrauchsgegend selbst stattfinden. Aber bei der Wahl des Ortes für die Lymphanstalt darf man sich nicht nur nach den Verkehrsmöglichkeiten richten, sondern muß besonders auch die Temperatur- und Feuchtigkeitsverhältnisse des Ortes berücksichtigen. Unter Umständen muß die Anstalt in den heißen Monaten in eine abseitige kühlere, bergige Gegend des Landes verlegt werden [King (1920)], wie es auch Harvey (1920) aus Pundschar berichtet. Aber auch sonst stößt man in den Tropen bei der Impfstoffherstellung auf in Europa unbekannte Schwierigkeiten, die ihren Grund z. T. in den dortigen Rinderrassen und den besonderen Mühen bei ihrer sauberen und kühlen Haltung haben. Die Entwicklung der Pusteln geht besonders im tropischen Tieflande rascher als im gemäßigten Klima vor sich [Ziemann, Helm (1910) u. a.]. Paschen beobachtete 1912 in Togo nach einer etwas rascheren Pustelentwicklung in  $4 \times 24$  Stunden einen wesentlich geringeren Lymphhertrag von dem Tiere als in Hamburg. Es ist deshalb nötig, in den tropischen Lymphgewinnungsanstalten immer mit einem besonders kräftigen Stamme zu arbeiten; zumal das Virus auch später im Impfstoff meist schnell einer sehr starken Abschwächung unterliegt.

Als Zwischenwirte nimmt man, wo die Kaninchenzucht auf Schwierigkeiten stößt, Kinder, Esel, Büffel, Dromedare, Lamas (Carini), Ziegen oder Schafe [Ziemann (1910)]. In Weltevreden hat sich der seit längerer Zeit von Nijland eingeführte Zyklus: Kaninchen-Kalb-Kind weiter bewährt [Noordhoek-Hegt (1920), Poudman (1921)]. Fisher (1920) verwandte nach Blaxalls Vorgang in Belgium Büffel zur Auffrischung. Zur Anzucht neuer Impfstämme kann man in den Tropen neben den Kaninchen (Freyer und Voigt) und Rindern (Külz, Gauducheau) auch Affen, von denen man dann auf Kälber geht, benutzen [Blaxall (1923)]. Affen eignen sich gleichfalls zur Virulenzprüfung; Schöbl (1920) z. B. verwendete sie.

Für die Verarbeitung des Rohstoffes empfiehlt Paschen (1906), daß man ihn zunächst mit gleichen Teilen Glycerin übergieße und ihn in dieser Form im Frigo, der in den Tropen ganz unentbehrlich ist, aufbewahre. Ähnliche Methoden — die Verdünnungen sind etwas anders — werden in Niederländisch-Ostindien von Nijland, Noordhoek-Hegt (1920) und Poudman (1922) angewandt. Calmette versandte von Lille Impfstoff, der nur mit wenig Glycerin durchgeknetet war [Camus (1909)]. Erst im Bedarfsfalle wird dieser Glycerinrohstoff dann verrieben und mit den weiteren nötigen Mengen von Glycerinkochsalzlösung verdünnt. Wie schon der Transport aus Europa in die Tropen in den Kühlräumen der Schiffe die Lymphen oft schädigt, da der Impfstoff den Übergang aus der Kälte in die Wärme außerordentlich schlecht verträgt (Bondesen, Voigt u. a.), so ist ebenfalls jede Verschickung der Lymphe innerhalb warmer Zonen nur unter besonderen Maßnahmen ohne Schaden möglich. Man hat dazu die Lymphcapillaren, -tuben usw. in Korkstoffpackungen versandt oder in Früchte gebracht, die durch ihre Wasserverdunstung an der Oberfläche innen kühl blieben. Die zu diesem Zwecke gebrauchten wasserreichen Kürbisse, Melonen und Gurken verfaulten zu rasch; besser bewährten sich mit Butterstechern angebohrte Kartoffeln [Bondesen (1906)]. Nijland verwendete Bananenstengel in durchlöchernten Blechhülsen, so daß ihr Mark verdunsten konnte. 1911 empfahl Paschen zur Aufbewahrung braune Gläser. Diese sollen beim Transport mit Watte umwickelt und in ein durch-

löchertes Blechgefäß getan werden. Zwei- bis dreimal täglich ist das Ganze in Wasser einzutauchen. Rodenwald (1914), der mit derartig verschickter Lymphe keine guten Erfahrungen gemacht hat, schlägt statt dessen Bananenstengel als Behälter vor, die er mit Äthylchlorid zweimal täglich abkühlt. Die Temperatur soll sich in ihnen auf diese Weise wochenlang auf 24° halten. In Belgium hat Harvey (1920) nasse Baumwolle und Binsenkörbe und Entrican (1920) in Meiktila (Burma) kleine laubumwickelte Bambusköcher benutzt. Schilling gebrauchte 1909 Thermosflaschen mit Kühlmischung aus Ammoniumnitrat und Wasser, Bouffard (1921) am oberen Niger solche, die mit Eisgrus gefüllt waren. Doch haben die Thermosflaschen den Nachteil, daß sie leicht zerbrechlich sind.

Schon wegen dieser Transportschwierigkeiten hat man sich bemüht, Methoden zur Herstellung eines tropenfesten Impfstoffes zu finden. Da das Glycerin das Vaccinevirus in der Wärme rasch abtötet — in Tomarkin und Serebrenikoffs Versuchen 1910 z. B. bei 37° in 14 Tagen —, so hat man nach anderen Desinfektions- und Verdünnungsmitteln gesucht.

Fornet (1913) glaubt, da er mit seiner sterilen Ätherlymphe auch noch nach monatelangem Aufenthalt derselben bei 37° Impferfolge gehabt hat, diese für die Tropen empfehlen zu können. Ihre Haltbarkeit bei 37° wird allerdings von verschiedenen Seiten stark bezweifelt (z. B. Gins u. a.). Sodann hat man die Chloroformlymphe, auf deren Herstellung im Abschnitte über die Desinfektion des Impfstoffes eingegangen wird, für Tropenzwecke heranziehen wollen. Doch hatten z. B. Dornseiffen und Voigt (1906) mit ihr nur schlechte Erfahrungen gemacht; trotzdem empfiehlt Harvey (1920) wieder eine solche, und zwar nach seiner Methode hergestellte Vaccine.

Vor allem glaubte man in dem Vaseline (Layet) und dem Lanolin (King) brauchbare Desinfektions- und Verdünnungsmittel für Tropenimpfstoffe gefunden zu haben. Aber nach den Versuchen von Voigt (1906/09/11) und Tomarkin und Serebrenikoff (1910), die sich allerdings in manchen Einzelheiten widersprechen, sind beide Fette zu diesen Zwecken nicht brauchbar. Einmal wirken sie nicht oder nur wenig baktericid — stieg doch in der Vaseline-lymphe bei Voigts Versuchen die Keimzahl sogar an —, sodann aber beeinträchtigen diese Mittel die spezifische Virulenz, und zwar meistens mindestens ebenso stark wie das Glycerin. Ein Nachteil der Lanolinlymphe ist neben dem Mangel der Selbstreinigung noch die Schwierigkeit ihrer Herstellung und Verimpfung infolge ihrer Zähigkeit. Mit Vaseline-lymphe hat man z. B. in Ostindien 1903/04 nur schlechte Erfahrungen gemacht; sie scheint jetzt ganz fallen gelassen worden zu sein. Anders steht es mit dem Lanolinimpfstoff. Mit ihm sind in Kamerun [Voigt (1911)] und Ostafrika [King (1917)] gute Impfergebnisse erzielt worden. Auch 1920 berichtet King über gute Erfolge. Er hält für wichtig, daß das verwendete Lanolin wasserfrei und neutral ist. Doch soll der hohe Keimgehalt dieses Impfstoffes nicht selten zu nekrotischem Zerfalle der Pusteln führen. Fisher, Entrican (1920), Cunningham und Cruickshank (1924) sahen deshalb von ihrem weiteren Gebrauche ab. Aus gleichem Grunde verwerfen King und Harvey die Vaseline-lymphe.

Da das Vaccinevirus, wie wir sahen, trockene Wärme relativ gut verträgt, hat man Trockenimpfstoff zu gewinnen versucht. Die Aufbewahrung des Vaccinevirus in trockener Form ist bekanntlich eine der ältesten Methoden. Reissner



(1881) empfahl sie wieder. Bei Verwendung seines Impfstoffes zu Kinderimpfungen in Deutschland gab es freilich so viel Versager, daß man von dem weiteren Gebrauche absah. Aber später und anderswo hat Trockenlymphe sich bewährt. Die benutzten Herstellungsmethoden sind recht verschieden; von ihnen wie von der Abstammung des Rohstoffes und der Art des Impfstoffverbrauches mögen die Erfolge sehr stark abhängen.

Während die einen (Carini, Tomarkin und Serebrenikoff, Wurtz, Camus, Blaxall u. a.) auf chemischem Wege der Lymphhe das Wasser entzogen, benutzte z. B. Degive nur einen warmen Luftstrom. Trockenheit und Wärme sollen den Impfstoff sehr bald keimarm machen. Die Verreibung zu einem feinen Pulver erfolgte bisweilen unter Gummi-arabicum- und anderen Zusätzen; die Staubentwicklung dabei ist lästig und reizt die Schleimhäute. Das Pulver selbst wird in luftleeren, möglichst braunen Gläsern aufbewahrt und kurz vor Gebrauch mit Glycerinwasser sorgfältig verrieben. Häufig wird über bröckelige Beschaffenheit des Impfstoffes geklagt.

Zunächst haben neuere Experimente gezeigt, daß das Vaccinevirus in dieser trockenen Form Wärme besser verträgt als in Gegenwart von Glycerin oder Lanolin [Wurtz (1903)], Blaxall (1902), Carini (1906), Achalme und Phisalix (1907), Nijland (1910), Tomarkin und Serebrenikoff (1910), Voigt (1911), King (1920)]. In den Tropen aber bewährte sich dieser Impfstoff nicht immer. Seine Dauerhaftigkeit war gewiß groß, doch waren die Lymphhen auffallend unsicher in ihrer Kraftwirkung, selbst wenn man von stark virulentem Material bei ihrer Herstellung ausgegangen war (Voigt). Über wirklich schlechte Impfergebnisse wird aber doch nur sehr selten berichtet, z. B. von Leger (1912), während Roß (1911), Camus (1912), Degive (1913/14), Ringenbach (1914), Kersten (1914), Noordhoek-Hegt (1918) und Schöbl (1920) aus den verschiedensten tropischen Gegenden berichten, daß der Trockenimpfstoff sich selbst unter ungünstigsten Verhältnissen gut bewährt habe.

Von Paul (1913) und Krumbach (1923) werden noch zwei Trockenimpfstoffe besonderer Art vorgeschlagen, die hier erwähnt seien. Paul zermahlte Agarschicht mit Rückstand seines Ultrafilters, auf dem er das Vaccinevirus angereichert hatte, und Krumbach hat Gehirne von Vaccinekaninchen getrocknet und zu einem Pulver verarbeitet, das wenigstens 1½ Monate lang virulent geblieben war.

So viel Arbeit und Mühe auch der Frage der Bereitung eines wirksamen Tropenimpfstoffes gewidmet worden ist, dem Ziele ist man nicht wesentlich näher gekommen. Die Lymphhe wird am besten in den Tropen selbst gewonnen, wie besonders die alten Erfahrungen der Engländer und Holländer zeigen. Lanolin- und Trockenimpfstoffe scheinen vor der Glycerinlymphe gewisse Vorzüge zu haben.

### c) Die Resistenz des Variola-Vaccinevirus.

Spielte die Wärmeempfindlichkeit des Vaccinevirus bei der Impfstoffversorgung der Tropen die entscheidende Rolle, so ist ganz allgemein seine Resistenz bei der Bereitung eines virulenten Impfstoffes und bei seiner Befreiung von den zahlreichen Nebenkeimen von ausschlaggebender Bedeutung. Auch daß die Widerstandsfähigkeit des Pockenvirus sowohl bei der Desinfektion in Krank-

heitsfällen wie bei der Epidemiologie eine Rolle spielt, ist einleuchtend, und da schließlich Unterschiede oder auch gleiches Verhalten von Bakterien, Protozoen und dem Variola-Vaccinevirus bei Resistenzprüfungen unter Umständen zu systematischen Schlüssen verwendet werden können, so sollen deren Ergebnisse in weiterem Umfange, als es vielleicht für die Impfstoffbereitung allein von Belang wäre, kurz zusammengestellt werden.

**a) Resistenz gegen physikalische Einflüsse.** Die Widerstandsfähigkeit des Variola-Vaccinevirus gegen Wärme und Kälte unterscheidet sich anscheinend nicht grundsätzlich von derjenigen bekannter Organismen, besonders nicht der der Protozoen (v. Prowazek [1905]). Es verträgt niedrigste Temperaturen ( $-180^{\circ}$ ) monatelang (Blaxall und Fremlin); langdauerndes Einfrieren und Wiederauftauen, auch Wiederholungen dieser Prozeduren sollen es wenig schädigen. Gegen höhere Temperaturen dagegen ist es ziemlich empfindlich. Und zwar verträgt es in getrocknetem Zustande  $100^{\circ}$  fünf bis zehn Minuten lang [Green (1905)], auch mäßige Temperaturen schädigen es, wie die Tropenerfahrungen zeigen, nur langsam. In Pulverform aber strömendem Wasserdampf ausgesetzt, stirbt es bereits in 5 Minuten [Heerwagen (1893)]. Auch als Glycerinlymphe auf Uhrschälchen über strömenden Dampf gehalten, ist es nach 5 bis 10 Minuten nicht mehr virulent. In flüssigem Medium ist es von Wärmegraden, die um  $60^{\circ}$  liegen, in einer halben bis einer Stunde abgetötet [Geuns (1889)], Janson (1891), Tedeschi (1901), Carini (1906), Power (1907), Süpfle (1909), Henseval (1919), Groth (1921/23) u. a.]. Die Angaben darüber stimmen zwar nicht ganz überein, doch sind Abtötungsversuche sehr vielen Fehlerquellen ausgesetzt — wir erinnern nur an den Grad der Aufschließung und die Schwierigkeit beim Nachweis durch Tierversuch — so daß Differenzen der Ergebnisse sich daraus leicht erklären lassen. Körpertemperatur verträgt das Virus in Pulverform nach Carini wenigstens 35, nach den Versuchen von Tomarkin und Serebrennikoff sogar 92 Tage lang. In einem flüssigen Medium aber, in dem sich der Vaccineerreger nicht vermehrt, bleibt er auch bei  $37^{\circ}$  nur relativ kurze Zeit am Leben, wie schon die vielen vergeblichen Kulturversuche gezeigt haben. Da Geißlers (1914) bakterienfreie Lymphe 8 Tage hindurch im Brutschrank voll virulent blieb, meinte er, eine Virulenzabnahme hätte ihren Grund nur im Wachstum der Nebenkeime. Am widerstandsfähigsten gegenüber Kälte und Wärme soll das Virus in unzerkleinerten Borken sein, so daß man es mit Erfolg in dieser Form durch die heiße Jahreszeit hindurch aufbewahrt und mit ihm dann ausnahmslos erfolgreiche Impfungen vollzogen hat.

Setzt man das Virus einem Drucke von z. B. 3000 Erg aus [v. Prowazek (1905)], so wird es nicht zerstört. In Santoris Versuchen vertrug es einen Druck von 300 bis 400 Atmosphären. Diffuses Tageslicht soll das Virus nur sehr langsam schädigen; doch fehlen hierüber noch eingehende, völlig exakte und vergleichbare Untersuchungen. Green fand auch blaues, gelbes und grünes Licht ohne nachteilige Wirkung. Anders ist scheinbar sein Verhalten gegenüber ultravioletten Strahlen. Hierüber stammen die ersten Versuche von Finsen und Dreyer (1903), in denen die Pocken vaccine außerordentlich rasch durch Bogenlampenlicht avirulent wurde. Mayerhofer (1912) arbeitete mit einer künstlichen Höhensonne als Strahlenquelle. Die Abtötung des Virus erfolgte wieder außerordentlich rasch, z. B. selbst aus 1 m Entfernung bereits in 5 Minuten. Durch Ge-

brauch verschiedener Filter wies Mayerhofer nach, daß diese starke Empfindlichkeit besonders gegenüber den Strahlen kurzer Wellenlänge bestand. Begünstigt wird die Abtötung durch die gute Durchlässigkeit des Glycerins für diese Strahlensorte. Auf die Versuche von Friedberger und Mironescu (1914) über Impfstoffdesinfektion mittels ultravioletter Strahlen wird später eingegangen. Ihre Ergebnisse stehen in auffallendem Gegensatz zu denen von Finsen, Dreyer und Mayerhofer, indem die mit Wasser 1 : 10 verdünnte Lymphe hier 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>-stündige Bestrahlung aus 25 cm Entfernung vertrug.

Die keimtötende Wirkung der Tageslichtstrahlen kann man durch Beigabe gewisser Farbstoffe außerordentlich verstärken. v. Prowazek (1906) benutzte Eosin; er konnte das Vaccinevirus durch 1 proz. Eosin und Sonnenlicht in 12 bis 24 Stunden vernichten. In Versuchen mit Miyaji (1915) gab er zur Lymphe gleiche Teile 1 : 10 000 verdünnten Neutralrotes. Belichtete er das Gemisch 1 Stunde, so war das Virus tot. v. Prowazek glaubt, diese keimtötende Wirkung käme dadurch zustande, daß das Virus, resp. die Zellen durch Einflüsse des Farbstoffes befähigt werden, die langwelligen roten Strahlen aufzunehmen. Diese erhöhen dann die Oxydationsfähigkeit derart, daß das Kontagium, sonst auf die geringe Sauerstoffspannung in den paraplastischen Hohlräumen der Zellen abgestimmt, vernichtet wird. Jedenfalls ist diese photodynamische Wirkung auf das Virus bisher nur bei fluoreszierenden Farbstoffen beobachtet worden, abnehmend mit dem Grade ihrer Fluorescenz (Tappeiner). Dabei ist weder das Fluorescenzlicht das wirksame Agens, noch irgendein durch die Strahlen entstehendes Zersetzungsprodukt. In Tappeiners und Jodlbauers Versuchen (1904) waren Paramaecien bedeutend empfindlicher als Bakterien und Schimmelpilze. Der Wirkungsgrad der verschiedenen Farbstoffe auf die einzelnen Mikroorganismen ist aber so außerordentlich verschieden, ohne daß man für diese Unterschiede bisher überzeugende Gründe gefunden hätte, daß man sie zu Klassifizierungsversuchen des Variola-Vaccinevirus nicht verwenden kann. Mit dem gemeinsamen Einfluß von gewissen Farbstoffen und Licht auf das Vaccinevirus haben sich noch besonders Friedberger und seine Mitarbeiter Yamamoto und Mironescu (1909/14) beschäftigt. Methylenblau und Sonnenlicht schädigten in Friedbergers Versuchen weder allein noch gemeinsam die Virulenz der Lymphe im Verlaufe von 3 Stunden. Eosin in der Verdünnung 1 : 2000 tötete das Virus, jedoch nur bei Mitwirkung der Sonnenstrahlen. Äußerst kräftig erwies sich aber die photodynamische Wirkung des Neutralrotes, das noch in der Verdünnung 1 : 10 000 000 und bei siebenstündiger Bestrahlung das Virus abtötete. Bei diesen Versuchen fiel das Maximum der Wirkung nicht mit der maximalen Konzentration zusammen. Zu ihrem Gelingen war die Anwesenheit von Sauerstoff notwendig. Bestrahlung der Farblösung vor der Zugabe zum Impfstoffe war ohne Wirkung; die Wirkung beruhte also nicht etwa auf einer Zersetzung derselben.

**β) Resistenz gegen chemische Einflüsse.** Die Empfindlichkeit des Virus gegen Desinfektions- und Heilmittel ist am eingehendsten von Friedberger und Yamamoto (1915) untersucht worden. Sie mischten fallende Mengen der Chemikalien mit verdünnter Glycerinlymphe und prüften das Gemisch nach einer halben Stunde und nach 18 Stunden an der Kaninchencornea auf seine Virulenz. Die Wirkungsweise dieser Desinfektionsmittel ist an sich schon außerordentlich

verschieden; in bezug auf das Vaccinevirus ist sie aber noch dadurch kompliziert, daß dieses einmal außerordentlich klein ist, also eine enorme Oberfläche hat, dazu aber sich in einer Glycerin-, zellen- und eiweißhaltigen Suspension befindet. Mitunter schädigte in Friedbergers und Yamamotos Versuchen das Desinfiziers die zur Virulenzkontrolle benutzten Hornhäute so stark, daß sie 3 bis 4 Tage lang Entzündungserscheinungen zeigten. Dadurch wird natürlich auch der vaccinale Prozeß beeinflußt. So haben die Versuche dieser Forscher nur einen bedingten Wert. Aus ihnen ist hervorzuheben, daß das Vaccinevirus anscheinend gegenüber Formalin empfindlicher ist als Bakterien, nicht ganz so leicht wie Bakterien von Sublimat und Silbernitrat abgetötet wird und resistenter scheint als diese dem Phenol und Antiformin gegenüber. Seine relative Unempfindlichkeit gegen Chinin- und Arsenpräparate spricht angeblich gegen eine Protozoennatur.

Wie Neufeld und v. Prowazek (1907) versucht haben durch Resistenzprüfungen gegen Galle und Saponin die Systemstellung der Spirochäten zu entscheiden, so hat man mit gleicher Absicht auch das Verhalten des Vaccinevirus gegenüber diesen Mitteln geprüft. Diese Substanzen wirken ausgesprochen zelllösend (taurocholsaures Natron) oder abtötend (Sapotoxin) auf tierische Zellen, auf pflanzliche Zellen wirken sie (Pneumokokken ausgenommen) nicht. So fanden auch v. Prowazek (1906) und Neufeld und v. Prowazek, daß das Vaccinevirus in einer halben Stunde von verdünnter Galle zerstört wird. Aber durch Vaccine, die 6 Stunden der Einwirkung von Kaninchengalle ausgesetzt war, konnten subcutan Affen noch immunisiert werden. Danach scheint es also fraglich, ob das Virus in dieser Zeit bereits abgetötet war. In Friedbergers und Yamamotos Versuchen wurde 1 : 10 verdünnte Lymphe durch gleiche Teile Galle in 18 Stunden avirulent. Sie fanden, daß nicht das Mucin, sondern ätherlösliche Bestandteile und gallensaure Salze das keimtötende Agens waren. v. Prowazek und Miyaji (1915) brachten in 0,5 ccm verdünnter Galle einen Tropfen Lymphe: nach 24 Stunden war diese bereits abgetötet. Da auch Saponin nach v. Prowazek erst in 1 proz. Lösung und 20 Minuten, nach Friedberger und Yamamoto in der Verdünnung 1 : 2000 erst in 18 Stunden das Variola-Vaccinevirus abtötet, Arndt (1908) aber überhaupt negative Ergebnisse bei solchen Versuchen hatte, die Resultate sich also stark widersprechen, und da auch die Prüfung der Virulenz der Saponinlymphemischung an der Kaninchen-cornea durch Reizwirkung fast unmöglich wird, so tragen derartige Versuche wohl wenig zur Klärung der Frage der Stellung des Vaccinevirus bei. Weiter haben v. Prowazek und Miyaji die Wirkung des Trypsins und Pepsins auf das Vaccinevirus untersucht und dabei, frühere Behauptungen korrigierend, gefunden, daß die Widerstandsfähigkeit gegen Pepsin geringer ist als gegen Trypsin. Sie gaben z. B. infizierte Hornhäute je 24 Stunden bei Zimmertemperatur in ein Pepsinsalzsäuregemisch oder in Trypsin und verimpften die verdauten Massen auf Kaninchenhornhäute. Nur nach Trypsinverdauung gingen die Infektionen an.

Aus all den angeführten und den noch sonst von Arndt, v. Prowazek u. a. gemachten Beobachtungen kann man praktisch recht wenig schließen. Das Material, das die einzelnen Forscher untersucht haben, war außerordentlich verschieden, bald Glycerinvirus, bald Borken- oder Pustelinhalt oder infizierte Hornhäute. Nach Unterschieden zwischen Variola- und Vaccinevirus ist nicht gefahndet worden. So gelten jegliche Schlußfolgerungen im allgemeinen nur für den gerade

vorliegenden Fall und haben noch wenig allgemeine Bedeutung. Sind die Versuche untereinander schon schwer und nur mit Vorsicht zu vergleichen, so scheint es uns heute noch sehr gewagt, aus den beobachteten Unterschieden in der Empfindlichkeit gegenüber keimschädigenden Einflüssen des Vaccinevirus, der Bakterien und Protozoen irgendwelche Schlüsse auf eine Systemstellung zu ziehen.

Was schließlich die elektiv schwache abtötende Wirkung des Desinfiziens auf das Virus betrifft, wie wir sie brauchen zur Herstellung bakterienfreier Impfstoffe, so ergeben diese Versuche auch hierfür wenig praktisch Verwertbares. Ohne sich auf die Resistenzversuche des Vaccineerregers zu stützen, ist man in den Experimenten, die sich mit der Herstellung keimfreien Impfstoffes befassen, praktisch vorangekommen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen aber, daß unsere Desinfektionsmaßnahmen bei Erkrankungsfällen (Formalin, Sublimat) wirksam sein können.

#### d) Bakteriologische Untersuchung der Lymphe.

Man ist sich im allgemeinen heute dessen bewußt, daß für den Verlauf der Impfblattern, ihre stärkeren oder geringeren Entzündungserscheinungen der Bakteriengehalt des Impfstoffes nicht maßgebend ist, wie es z. B. Landmann (1895) annahm. Dreyer (1898) impfte Reinkulturen der Bakterien aus einer Lymphe auf den menschlichen Arm und erhielt dabei nur geringe Reizerscheinungen. Die Entzündungen am Arme des Impflings sind vielmehr der Ausdruck des spezifischen Reizes des Pockenvirus. Und doch muß eine bakteriologische Kontrolle der Lymphe stattfinden, weil nur auf diese Weise unglückliche Zufälle vermieden und ungerechtfertigten Beschwerden seitens der impfenden Ärzte und des Publikums über ihre schlechte Beschaffenheit entgegengetreten werden kann.

Die Keime, die man in der Lymphe gefunden hat, gehören meistens völlig harmlosen Arten an. Es sind Staphylococcus albus, Sarcinen, Tetrigenus, Coli und Paracoli, Pseudodipteriebakterien, Bacillus megatherium und mesentericus sowie Heubacillen und verschiedene Schimmelpilzarten gefunden worden. Lesieur und Magnin (1913) haben die Kuhpockenimpfstoffe besonders auf Hefen untersucht. Sie fanden Torula und andere Arten; diese waren z. T. gegen Kälte wenig empfindlich, waren tierapathogen und wurden in den Eruptionen der Impflinge nicht wiedergefunden. Von Keimen, die unter Umständen pathogen sein könnten, fand man Staphylococcus aureus, citreus, Streptococcus longus, Tetanus-, Gasbrand-, Rauschbrandbacillen und die Bacillen des malignen Ödems.

Bedenklich können auf den ersten Blick die Beimengungen von Staphylo- und Streptokokken sowie der pathogen Anaerobier scheinen. Doch bedeutet ein Keim bekanntlich nicht gleich eine Infektion, und besonders für die Anaerobier liegen die Entwicklungsverhältnisse in den oberflächlichen glatten Impfstrichen sehr ungünstig. Infektionen mit Gas- oder Rauschbrand und malignem Ödem sind unseres Wissens auch noch nie beobachtet worden. Mit Tetanusbacillen verhält es sich im allgemeinen nicht anders. Und doch hat man auf ihren Nachweis immer besonderes Gewicht gelegt. Carini (1904) fand sie in 50 Lymphproben bei 400 Einzeluntersuchungen 5 mal. Er meint, man könne die Infektionsgefahr vermeiden, wenn man nicht durch Stich impfe und keinen festen Verband anlege. Morosoff (1912/13) fand Tetanusbacillen sehr selten, Anderson (1915) nie, obwohl er sich besonders eingehend mit dieser Frage beschäftigt hat. 1904/13

wurden in Nordamerika 31 Millionen Lymphportionen verimpft, und nur 41 Tetanusfälle bei Impfungen beobachtet. In 19 von diesen Fällen konnte Anderson Lymphreste untersuchen, fand aber nie Tetanusbacillen darin. Dieser negative Befund, dazu die enorme Seltenheit der Tetanusfälle und schließlich noch die bei diesen Fällen beobachtete hohe Letalität, die mit der langen Inkubationszeit, gesetzt, die Infektion geschah bei der Impfung, im Widerspruch stand, sprechen seiner Meinung nach dagegen, daß ein Zusammenhang zwischen der Schutzimpfung und diesen Tetanuserkrankungen besteht. Künstlich mit Tetanus versetzte Lymphe ging auf Meerschweinchen und Affen an, ohne daß die Tiere Wundstarrkrampf bekamen. Einen ähnlichen Befund haben auch Lentz und Fürst (1923) erhoben. So hat wohl die Tetanusfrage mehr eine theoretische als eine praktische Bedeutung. Die heutige fortgeschrittene Technik der Anaerobenzüchtung hat uns überdies gezeigt, wie außerordentlich verbreitet die pathogenen Arten sind im Gegensatz zu der Seltenheit der durch sie verursachten Krankheiten. Die Art der Lymphuntersuchung auf Tetanusbacillen wird noch recht verschieden gehandhabt, und man wird gut tun, ihre Technik wegen der dauernden Fortschritte auf dem Gebiete der Anaerobenzüchtung in den staatlichen Richtlinien nicht festzulegen. Gins und Kirstein (1923) verwenden Traubenzuckerbouillon, die sie mit Paraffin übersichtigen (Kirstein) oder nach Burri verschlossen anaerob bebrüten (Gins). Kirstein erhitzte die Lymphe vorher eine halbe Stunde auf 70 bis 80°, Gins nur auf 65°. Aber die Hauptsache ist die Verwendung eines geeigneten Nährbodens; Leberbouillon scheint hierbei brauchbarer als Traubenzuckerbouillon [Jakobsthal (1923)]. Wieweit die in der Lymphe gefundenen Staphylo- und Streptokokken eine pathogene Bedeutung erlangen können, darüber gehen die Ansichten noch sehr auseinander. Es sind alle Methoden, mit denen man ihre Pathogenität zu prüfen sucht, sehr unsicher, besonders auch in der Beziehung, als sie sich immer nur auf diese oder jene Tierart und nicht auf den Menschen beziehen. Summarisch könnte man, so meinen z. B. Morosoff sowie Paschen und v. Wasielewski (Kassel 1923) das Vorhandensein pathogener Keime durch Prüfung der Lymphe an der Kaninchen-cornea feststellen, wo diese starke Entzündungserscheinungen hervorrufen. Schon Gorini (1892) benutzte die Kaninchenhornhaut zur Prüfung der Lymphe auf Reinheit. In der Fähigkeit zur Hämolyse sehen wir heute kein Kriterium der Pathogenität mehr; daß menschenpathogene Staphylokokken auch anaerob wachsen können, stimmt ebenfalls nicht mehr. Groth (1923) erhofft sich von Bürgers Virulenzbestimmungsmethode einen Fortschritt.

Heute kann man die Frage der Menschenpathogenität also nicht exakt lösen; vielleicht wird man es nie können. Unseres Erachtens ist diese Frage auch praktisch nicht sehr wichtig für die Lymphbereitung. Nur selten und in geringer Zahl findet man Keime, die den Verdacht, pathogen zu sein, erwecken können; Gins z. B. fand überhaupt nie solche. Die allermeisten Bakterien in der Lymphe sind völlig harmlos, vielleicht auch deshalb, weil, wie Meder meint, pathogene Keime in der Glycerinlymphe schneller als harmlose vernichtet werden. Ein Zusammenhang zwischen einer Infektion der Impfpusteln und dem Bakteriengehalte der Lymphe hat sich noch nicht erweisen lassen. Umgekehrt fand Meder (1912) wohl in der Lymphe, aber nicht in den von dieser hervorgerufenen Pusteln Streptokokken. Man hat die Zahl der zulässigen Keime auf 20 000 im ccm festgesetzt

und damit unseres Erachtens reichlich hoch gegriffen, denn die meisten Impfstoffe, so wie sie von den Impfanstalten abgegeben werden, enthalten nach unseren und vieler anderer Untersucher Erfahrungen wesentlich weniger Keime, viele nicht mehr als ein gutes Trinkwasser, nicht wenige sind überhaupt bakteriologisch steril. Ist die Keimzahl einmal sehr hoch, so genügt es meist, den Impfstoff liegenzulassen und in einigen Wochen wieder bakteriologisch zu prüfen. Eher wird man eine Glycerinlymphe wegen ihrer geringen Virulenz als wegen ihrer hohen Keimzahl vernichten müssen.

Die Bestimmung der Keimzahl kann nur annähernd genau sein bei Austitrierung (Gins), nicht bei der groben Tropfmethode, wie sie z. B. Wurtz und Camus (1913/14), Groth u. a. verwenden. Für grobe Orientierungen reicht sie freilich aus. Einsaat und Aussaat desselben Materiales geben mitunter recht verschiedene Resultate [vgl. die Tabellen von Tomarkin und Serebrenikoff (1910)], so daß unter Umständen zur gleichzeitigen Anwendung beider Methoden zu raten ist. Auf Agar erhält man höhere Keimzahlen als auf Gelatine. Für die Praxis ist es wohl das einfachste, die Keimzahl auf 1 ccm Gebrauchslymphe der und der Verdünnung anzugeben, nicht auf den Rohstoff. Bei der Unsicherheit der Methode ist es unnötig, eine Art Keimtiter einzuführen, wie es Jacobsthal (1923) vorschlägt. Mit 1 will dieser 20 Keime in cmm bezeichnen, mit 0,5 10 Keime usw. Die Bestimmung soll 8 Tage nach der Fertigstellung (Meder 14 Tage) erfolgen, am besten noch einmal kurz vor der Abgabe. Ein Vermerk auf der Impfstoffpackung über die Keimzahl erscheint uns nicht angebracht, höchstens die Aufschrift „bakteriologisch geprüft“, da der praktische Arzt mit der Angabe der Keimzahl meist nichts anzufangen weiß. Viel wichtiger aber als das letzte, vielleicht unter Umständen pathogene Bacterium in der Lymphhe unschädlich zu machen, ist es, eine Verschmutzung der Pusteln des Impflinges zu verhindern.

### e) Die Desinfektion des Impfstoffes.

Den Gehalt des Impfstoffes an Nebenkeimen sucht man zunächst durch sorgfältigen Schutz des Impffeldes vor Verunreinigungen niedrig zu halten. Da die Keime hauptsächlich in den Pockenschorfen sitzen sollen, hat man verschiedene Verfahren angegeben, diese besonderen Träger der Nebenkeime vor der Impfstoffernte zu entfernen. Freyer konstruierte zu diesem Zwecke ein ösenförmiges Messer. Andere suchten durch Vaseline und anderes die Schorfe vor der Ernte zu erweichen, so daß sie sich beim Waschen ablösten.

Da der Impfstoff nicht bakterienfrei gewonnen werden kann, muß er desinfiziert werden. Unter Desinfektion der Variolavaccine versteht man allgemein nur ihre Befreiung von Nebenkeimen.

Wir hatten bereits den Gebrauch des Glycerins bei der Impfstoffherstellung erwähnt. Es wurde 1866 von E. Müller eingeführt, einmal um die Lymphhe zu strecken, dann aber auch, weil durch Glycerinzusatz ein leicht verimpfbarer und lange Zeit haltbarer und wirksamer Impfstoff entstand. Später entdeckte man auch seine desinfizierende Wirkung. Eine Erklärung für dieselbe ist bis heute noch nicht gefunden. Auf einer Wasserentziehung scheint sie nach Versuchen von Steinhart und Grund (1915) nicht zu beruhen, denn die Widerstandsfähigkeit der Bakterien gegen Glycerin und Eintrocknen decken sich nicht.

Je mehr Glycerin man dem Rohstoff beigibt, und bei je höherer Temperatur man es auf ihn wirken läßt, um so schneller ist es imstande, die vegetativen Formen der Bakterien zu vernichten [Paul und Galasso (1912)]. Besonders resistent erwiesen sich in Steinhardts und Grunds Versuchen Tuberkelbazillen. Wie deren Wachshülle sie anscheinend vor der Einwirkung des Glycerins schützt, so ist es vielleicht auch die Lipoidhülle, die von einigen Forschern auf Grund seiner Färbbarkeit und seines physikalischen Verhaltens dem Pockenvirus zugeschrieben wird, die es der abtötenden Kraft des Glycerins entzieht. Auch gegen Antiformin zeigt es sich ja gleich den Tuberkelbacillen resistenter als andere Mikroben [Friedberger und Yamamoto (1914)]. Staphylococcen und Colibakterien waren in den Versuchen von Steinhardt schon wesentlich weniger widerstandsfähig gegen Glycerin. Sporen gegenüber ist seine Wirkung sehr gering, häufig findet man deshalb Sporenbildner in den käuflichen Lymphpräparaten. Aus dem Glycerin selbst konnten Paul und Galasso neben Heubazillen auch gasbrandähnliche, nicht-Meerschweinchen-pathogene Keime züchten. Es ist deshalb angebracht, das bei der Lymphbereitung verwendete Glycerin nach dem Vorschlage von Paul und Galasso zu sterilisieren. Dazu genügt aber nach deren Versuchen eine einstündige Einwirkung des strömenden Dampfes wenigstens zur Vernichtung von Heubacillensporen nicht; in 80 proz. Glycerinwasser werden sie erst nach drei Stunden abgetötet. Kartoffelbazillensporen erst nach 4 Stunden (Neidhardt).

Auf das Vaccinevirus selbst wirkt das Glycerin relativ wenig ein, besonders bei niedriger Temperatur. Mit Glycerinlymphe, die 7 Jahre alt war, erzielten v. Prowazek und Miyaji (1915) auf der Kaninchenhornhaut noch eine kräftige Reaktion mit zahlreichen Guarnierischen Körperschen.

Ein Nachteil des Glycerins ist es aber, daß seine desinfizierende Wirkung nur schwach ist, so daß stärker bakterienhaltige Lymphe erst in 1 bis 2 Monaten keimarm, selten ganz keimfrei wird. Man ist also gezwungen, abgelagerte Impfstoffe zu verwenden, deren Wirksamkeit aber nicht mehr die einer frischen Vaccine ist. Weiter wirkt besonders außerhalb des Kühlraumes, zumal in wärmeren Jahreszeiten und Gegenden das Glycerin dauernd keimtötend weiter, und zwar nicht nur auf die Begleitbakterien, sondern auch auf den Vaccineerreger selbst; und diese Dauerwirkung ist unaufhaltsam und nicht auszuschalten.

Seit langer Zeit sind deshalb Versuche mit dem Ziel eines keimfreien, haltbaren Impfstoffes im Gange. Man hat verschiedene Wege zu diesem Zwecke eingeschlagen:

1. sucht man ein elektives Desinfiziens für Rohlymphe, das Begleitbakterien rasch abtötet, den Vaccineerreger aber unberührt läßt, und das nach der Desinfektion des Impfstoffes wieder entfernbar ist, so daß es keine Nachwirkung entfalten kann. Hierher gehören die Versuche mit a) Äther, b) Chloroform, c) Toluol, d) Chloräthyl, e) Wasserstoffsperoxyd, f) Phenol.

2. sucht man die Wirksamkeit des Glycerins durch Zusatz gewisser Desinfizienten sowohl zu verstärken wie zu beschleunigen, so daß man bald nach der Rohstofferte einen keimfreien Impfstoff abgeben kann. Zu diesem Zwecke wurden Zusätze von a) Eukupinotoxin und b) Brillantgrün empfohlen, die man wieder zu neutralisieren suchte, außerdem c) Nelkenöl, d) Chinosol, e) Karbolsäure, f) Trypaflavin, g) Rivanol, h) bakteriophages Lysin angegeben.



3. Hat man versucht, auf physikalischem Wege eine Reinigung der Lymphe zu erreichen. Hier wären besonders die Filtrationsversuche sowie die Arbeiten über die ultravioletten Strahlen zu nennen.

Außer diesen Mitteln sind noch eine ganze Reihe andere geprüft, aber von vornherein als unbrauchbar wieder verworfen worden. Es seien nur genannt: Iproz. Formalin, 0,5 proz. Novasurol, Iproz. Atoxyl [Babes und Bobes (1920)], Vuzin und Eukupinum hydrochloricum [Kirstein (1919)], Alkohol, Sublimat, Argentum nitricum, Kalilauge, Jod, Chinin, Chlor, Jodtrichlorid (Geißler) Kaliumcyanid (Gaylord) u. a. m.

1. a) **Äther.** Fornets Lymphreinigung durch Äther (1913 und 1922) geschah mittels folgenden „Grundversuches“: 1 g frische Rohlymphe wird in einem Pulverglase mit 30 ccm Äther — ohne sonstige Zusätze, die die Ätherwirkung nur hemmen — 24 Stunden lang kräftig geschüttelt. Darauf wird der Äther rasch bei 37° oder in Vakuum verdunstet. Bisweilen ist die Lymphe schon nach 10<sup>1</sup>/<sub>2</sub> stündiger Ätherbehandlung steril, mitunter aber auch erst nach 120 Stunden. 1922 gab Fornet einen besonderen Apparat an, in dem angeblich die Sterilisierung der mit NaCl-Lösung verdünnten Lymphe durch Ätherdämpfe in dem hundertsten Teile der Zeit, d. h. in 5 bis 10 Minuten möglich war. Außer Äther hat Fornet auch Petroläther, Benzol, Schwefelkohlenstoff und Trichloräthylen verwendet. Während es ihm früher (1913) gelang, durch 120 stündige Ätherbehandlung selbst Sporenbildner abzutöten, sieht er jetzt in solchen ein Hindernis für die völlige Sterilisierung. Diese Keime müßten durch Stallhygiene ausgeschaltet werden. Mit seiner Methode hat Fornet meistens völlige bakterielle Sterilität seiner Lymphen erreicht, ohne daß durch diese Behandlungsweise auch die spezifische Virulenz des Materiales verlorengegangen wäre, wie Impfungen auf Kaninchenhaut und -hornhaut zeigen.

Der Fornetsche „Grundversuch“ konnte von einigen Seiten wie Paschen, Groth (1913), Pissin (1914) bestätigt werden.

Lentz (1914) hatte in Versuchen mit Weber und Hesse bei der Äthersterilisierung wechselnde Erfolge. Er führt diese Beobachtung auf den Säuregehalt des Äthers zurück. Ähnliche Mißerfolge hatte Geißler (1914). Auch Seiffert (1914) erhielt nach 24 stündiger Ätherbehandlung zwar nur Wachstum vereinzelter Keime, aber schon waren die Impferfolge auf der Kaninchenhaut schwach oder zweifelhaft. Eingehend hat sich Voigt (1915) mit der Ätherdesinfektion beschäftigt. Er hält die Methode für umständlich und unrentabel, ganz abgesehen davon, daß die mit Äther geschüttelten Impfstoffe, verriebe wie unverriebe, nur kurze Zeit ihre Virulenz behielten. Gins (1914 und 1916) betont vor allem die Unzuverlässigkeit des Verfahrens; während die einen Proben mit oder ohne Schütteln steril wurden, waren die anderen auf keine Weise zu desinfizieren. Eher als die Begleitbakterien abstarben, verloren die Proben ihre Virulenz. Auch Krumbachs (1922) Ätherlympphen waren zwar nach 11 bis 30 Stunden steril, dafür aber auch am Kaninchen meist wirkungslos.

Für die Praxis scheint uns nach den vorliegenden Nachprüfungen dieses Verfahrens nicht brauchbar. Zu wissenschaftlichen Versuchen aber kann man es unter Umständen, braucht man keimfreien Impfstoff, verwenden.

b) **Chloroform.** Auch mit Chloroform wurden, nachdem dieses schon von Green (1903/04) als 0,5 prozentiges Chloroformwasser und in Dampfform bei

18° bis 23° verwendet und von Carini (1905), Voigt (1906), Nijland (1906) und Meder (1913) abgelehnt war, wieder von Camus (1913), Geißler (1914), Harvey sowie Fischer (1920) Desinfektionsversuche gemacht.

Camus und Geißler hatten dabei allerdings wieder keine brauchbaren Ergebnisse; Harvey aber rühmt die Vorteile einer Chloroformlymphe sehr. Er leitet mit Chloroform gesättigte Luft durch Glycerinlymphe hindurch und entfernt das Chloroform darauf durch Erwärmen und Durchleiten von Luft. 1906/08 hatte man mit solchen Vaccinen angeblich 99% Impferfolg, später wird darüber nicht mehr berichtet. Fisher aber, und ähnliche Erfahrungen hatten nach seiner Mitteilung Blaxall und Hutschinson, mußte bei der Chloroformsterilisation sehr vorsichtig vorgehen, damit die Virulenz der Lymphe nicht allzu sehr litt. Er leitete deshalb nur so lange Chloroform durch die Lymphe hindurch, bis in einem ccm des Impfstoffes nur noch bis zu 15 Keime waren. Sterile Lymphe war auch bald wirkungslos. Fisher, Blaxall und Hutchinson empfehlen diese Art der Sterilisation, wenn es gilt, schnell keimfreien Impfstoff, der auch umgehend verbraucht wird, herzustellen.

c) **Toluol.** Toluol, mit dem schon Carini (1905) Versuche angestellt hatte, erprobte Gins (1916) wieder. Es bewirkte zwar eine rasche Keimverminderung, nie aber eine völlige Sterilisierung, besonders wenn Sporen in dem Material vorhanden waren. Sein Vorteil bestand darin, daß es sich schonend und rasch wieder entfernen ließ. Die Virulenz schien unter dem Mittel nicht gelitten zu haben.

d) **Chloräthyl.** Das von Camus (1913) verwendete Chloräthyl desinfiziert angeblich rascher als Äther und ist auch wegen seines niedrigen Siedepunktes leichter als dieser wieder entfernbare. Camus tötete die vaccinierten Kaninchen, reinigte die Impffläche von Krusten und Haaren und legte das geimpfte, excidierte Hautstück in Äther oder Chloräthyl 24 Stunden lang bei 16° bis 18°. Nach Abwaschen erntete er in der üblichen Weise, aber steril vorgehend, die Impfpusteln und verarbeitete sie weiter. Über Bakterienzahlen und Virulenz der so gewonnenen Vaccinen sagt Camus nichts. Nachprüfungen des Verfahrens fehlen noch. Praktisch scheint es uns nicht brauchbar.

e) **Wasserstoffsperoxyd.** 1914 gab Geißler eine Methode an, Lymphe mit 2 proz. Wasserstoffsperoxyd zu sterilisieren und das Mittel darauf wieder zu entfernen. Um die Lymphe möglichst fein zerkleinern zu können und so dem Desinfektionsmittel leicht zugänglich zu machen, verrieb er den Rohstoff in destilliertem Wasser (1 : 10), so daß die Zellverbände gesprengt wurden, und schüttelte sie 4 Tage lang bei 18° mit Glasperlen. Darauf trieb er sie noch durch ein feines Bronzesieb. Er gab gleiche Mengen einer stets frisch hergestellten Wasserstoffsperoxydlösung hinzu, die zur Erhöhung ihrer Wirksamkeit mit Kohlensäure angesäuert war. Das Gemisch schüttelte er 3 bis 4 Stunden hindurch bei 37°. Darauf setzte er eine Lösung des Katalasepräparates Hepin hinzu, die das Wasserstoffsperoxyd bei 37° zerlegte. In der Wärme wurde auch die Kohlensäure ausgetrieben. So zerstörte z. B. der Zusatz einer 1 proz. Wasserstoffsperoxydlösung in 30 Minuten sämtliche Bakterien, die Lymphe aber blieb, geprüft an der Kaninchenhaut und -hornhaut angeblich wirksam. Menschen und Kälber impfte Geißler nicht, auch wertete er die Lymphe nicht aus und prüfte nicht ihre Haltbarkeit. Er sah selbst seine Versuche noch nicht als abgeschlossen an.

Das Verfahren ist umständlich, wie auch Krumbach (1922) bemerkt, und zu kostspielig, als daß man es in der Praxis anwenden könnte. Es ist bisher nur in einigen Versuchen von Gins (1921) nachgeprüft worden. Dieser verwandte allerdings nur eine 2 proz. Wasserstoffsperoxydlösung als Zusatz, d. h. eine 1 proz. Endverdünnung. Er prüfte in gleicher Weise wie Geißler und fand die verwendeten Vaccinen und Lapinen entweder steril und avirulent oder nicht steril und abgeschwächt. Mit diesem Versuche ist aber über die Methode, die wenigstens wissenschaftliches Interesse verdient, ein letztes Urteil wohl noch nicht gesprochen.

f) **Phenol.** Phenol hat sich als gutes Konservierungsmittel für Heilsera, Impfstoffe und anderes seit langem bewährt, kein Wunder, daß man es auch immer wieder zur Desinfektion der Pockenlymphe heranzog. So wird es z. B. in England und in Tokio benutzt, und nach diesem Vorbilde hat Chalybaeus (1913) in Dresden es eine Zeitlang verwendet und dabei ein rasches Verschwinden der Nebenkeime bei guter Erhaltung der Virulenz beobachtet. Weiter bemerkte Lentz (1914) in zwei Diskussionen über Lymphsterilisation, daß er mit einem 1 proz. Phenol- oder auch Lysolzusatz gute Erfahrungen gemacht habe. In 2 bis 3 Tagen, bei Anwesenheit von Schimmelpilzsporen in 8 bis 14 Tagen, von Subtilis in 5 Wochen seien derartige Lymphproben steril gewesen im Gegensatz zu den mit Glycerin angesetzten Kontrollen. Diese Lymphe wurde noch nach  $2\frac{1}{2}$  Monaten mit gutem Erfolg auf ein Kleinkind verimpft.

Ausgehend von diesen Erfahrungen hat Gins verschiedene Methoden angegeben, Vaccineimpfstoffe mittels 1 proz. Phenols rasch von Begleitbakterien zu säubern (1916, 1921 und 1923). Zum Zwecke einer Vorreinigung schüttelte er unzerkleinerten Rohstoff in einer großen Menge 1 proz. Phenollösung und befreite ihn danach durch mehrmaliges Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung wieder von dem Desinfiziens. Der Impfstoff wurde sodann auf einem Filter aufgefangen und weiter verarbeitet. Da die derart vorbehandelte Lymphe keimarm oder fast keimfrei war, bedurfte es nur noch eines konservierenden nicht mehr eines sterilisierenden Zusatzes. Er nahm deshalb eine nur 40 proz. Glycerinlösung. Um die Viscosität zu erhöhen, setzte er noch geringe Mengen ( $2\text{‰}$ ) Agar zu. Mit dieser Methode ist Gins imstande, binnen 3 bis 4 Tagen nach der Impfstoffabnahme vom Kalbe keimarme Lymphen zu versenden. Bei Erstimpfungen hatte er mit diesen Vaccinen stets 100% persönlichen Erfolg.

Aber der Keimgehalt seiner 30 derartig hergestellten Proben schwankt doch außerordentlich: 10 waren steril, 4 hatten eine Keimzahl unter 1000, 11 eine über 10 000 und 5 noch höhere. Den Grund dafür müssen wir in der nur äußerlichen Desinfektion der unverriebenen Lymphpartikel sehen. Das Verfahren von Gins ist deshalb in dieser Form unzuverlässig; da dazu noch ein Rohstoffverlust von 10 bis 15% tritt, so ist es auch unrentabel und wird sich deshalb in der Praxis nicht einführen. In Oppeln und Halle hat man 1921 nach Rauhs Bericht (1924) Phenollymphe hergestellt. Der Impfstoff war keimärmer als solcher ohne Phenol. Da aus Halle aber über geringere Reizerscheinungen bei seinem Gebrauch berichtet wird, war er vielleicht auch schwächer virulent.

Gins hat später (1923) bessere Erfolge gehabt, als er gefrorenen Rohstoff verwendete, denn dieser ließ sich wesentlich feiner verreiben. Die Virulenzhaltung dieses dann meist keimfreien Impfstoffes war gut, — gemessen mit der

Ginsschen Methode am Meerschweinchen. Einmal war die Impfwirkung 11 Monate hindurch unvermindert; aber im allgemeinen nahm doch die Virulenz der Phenollymphn früher als die der Glycerinlymphn ab. Parallel laufende Eukupinotoxinlymphn wurden nicht so schnell unwirksam. Sein Verfahren empfiehlt Gins besonders für solche Fälle, in denen aus eingefrorenem Rohstoff zu raschem Verbrauch ein Impfstoff schnell hergestellt werden soll.

Groth und Arnold (1922) prüften die erste 1921 von Gins angegebene Methode nach. Sie verrieben aber den Impfstoff vor der der Desinfektion folgenden Sterilitätsprüfung und erhielten dabei durch Freilegen der Bakteriennester in den Lymphpartikeln erheblich höhere Keimzahlen als Gins. Sie waren zweimal etwas höher, zweimal aber erheblich niedriger als die der parallel laufenden Glycerinlymphn. Auch die Virulenz ging bei diesem Verfahren deutlich herab, nicht immer parallel den Keimzahlen. Groth und Arnold verneinen eine elektive Wirkung des Phenols. Auch Kirstein (1924) lehnt diese Methode ab.

Von Babes und Bobes (1920) ist gleichfalls neuerdings Phenol benutzt worden. In ihren Versuchen schwächte es den Impfstoff aber recht erheblich ab, z. B. bei fraktioniertem Karbolzusatz bis zu 0,5% (diese Methode soll besser sein als die eines sofortigen Zusatzes auf 0,5%) gab er auf einem Kalbe auf 100 Schnitten nur 70 gute Pusteln; ähnlich waren die Erfolge am Menschen.

Die Ansichten über das Phenol als elektives Desinfiziens für Pockenimpfstoff sind also recht geteilt. Elektiv wirkt es scheinbar nicht. Es ist aber wohl imstande, größere Lymphbröckel rasch von den äußerlich anhaftenden Keimen zu befreien, ohne den Virusgehalt erheblich herabzusetzen. Als Mittel zur Vorreinigung ist es also scheinbar brauchbar, wenn auch noch weitere Versuche darüber notwendig sind. Die Ginssche Methode beschleunigt die Entkeimung, kostet allerdings besondere Arbeit und 10 bis 15% des Rohstoffes.

Anhangsweise sei an dieser Stelle ein Verfahren von Steinhardt-Harde (1915) erwähnt, mit dem sie kleine Mengen sterilen Impfstoffes gewann. Nach Dialyse der Phenolglycerin vaccine in Kollodiumsäckchen strich sie die Lymphe auf Agarplatten aus. Nach 48stündiger Bebrütung schnitt sie die steril gebliebenen Agarstückchen heraus zur weiteren Verarbeitung. Dieses Verfahren befreit den Impfstoff nur von aeroben Keimen und schädigt dabei wahrscheinlich das Virus. Es ist also selbst für experimentelle Zwecke kaum brauchbar.

**2. a) Eukupinotoxinum hydrochloricum.** Aus der Reihe der Chininalkaloide fand Kirstein (1919 und 1923) nach längeren Versuchen für die Pocken vaccine im Eukupinotoxin ein brauchbares, in Substanz lange haltbares Desinfiziens. Dieses Mittel muß aber, wohl wegen seiner Speicherung in den Zellen, in relativ starker Konzentration genommen werden. Zu pathogenen grampositiven Kokken soll es eine besondere Affinität haben.

1919 gab er zu einem Teil Rohlymphe 5 Teile Eukupinotoxin-Glycerinwasser (3 Teile Glycerin zu 1 Teil  $\frac{1}{5000}$  Eukupinotoxin-Kochsalzlösung). Das Gemisch stand 4 Tage bei Zimmertemperatur, dann wurde das Eukupinotoxin durch Zusatz von Soda bis zur eben alkalischen Reaktion ausgefällt und die Lymphe im Eisschrank aufbewahrt. Nach 8 Tagen war der Impfstoff fast keimfrei. Die Methode arbeite, meint Kirstein, so zuverlässig, daß die Lymphe nur auf Milzbrand und Tetanussporen zu untersuchen sei, sonst aber unbedenklich ohne weitere bakteriologische Prüfung abgegeben werden könne. Es handelt sich bei

dieser Desinfektion offenbar um eine kombinierte Wirkung; denn einerseits ist Glycerin allein nicht so stark keimtötend, andererseits das Eukupinotoxin in der Verdünnung 1 : 500 fast unwirksam. Krumbach (1922) beobachtete sogar durch eine Verdünnung von 1 : 500 nur vorübergehende Entwicklungshemmung der Bakterien. Die Virulenz des von Kirstein derartig hergestelltes Impfstoffes war nach 6 Wochen bei Vaccination von mehreren Hundert Erst- und Wiederimpfungen gleich der Glycerinlymphe. Auch bei Auswertung am Kaninchen nach Groth zeigte sich zwischen beiden Impfstoffen kein Unterschied.

1923 ging Kirstein bei seinen eingehenderen Versuchen von einer pastenartigen Grundlymphe (Rohstoff + 75 proz. Glycerinwasser  $\bar{a}\bar{a}$ ) aus, die mehrere Monate im Gefrierschrank bei  $-5$  bis  $-10^\circ$  gestanden hatte. Sie wurde mit Glycerinwasser verrieben, durch ein Drahtsieb gegeben und soviel von einer 1 proz. Eukupinotoxinlösung in 80 proz. Glycerinwasser hinzugefügt, daß eine Endverdünnung des Desinfektionsmittels von 1 : 3000 entstand. Fünf Tage ließ er den Impfstoff bei  $19$  bis  $20^\circ$  stehen, indem er ihn öfter umschüttelte. Darauf kam er in den Eisschrank, ohne daß das Desinfiziens neutralisiert wurde, worauf Kirstein ja anfangs besonderen Wert gelegt hatte. 1924 erwähnt Kirstein wieder die Ausfällung des Eukupinotoxins durch Soda. Bei den vom 8. Tage ab regelmäßig vorgenommenen aeroben und anaeroben Sterilitätsprüfungen zeigten sich die Impfstoffe häufig schon nach 8 Tagen, regelmäßig aber nach 2 bis 4 Wochen steril. Nur einmal fand sich dann noch *Bacillus mesentericus*. Spätestens 6 Wochen nach dem Zusatze des Eukupins soll die Lymphe zum Versand kommen und dann innerhalb von 4 Wochen verwendet werden. An Kindern erprobt, gaben 1923 alle hergestellten neun Impfstoffe 100% persönlichen und Schnitterfolg. Nach 3 Monaten waren sie noch gleich virulent den reinen Glycerinimpfstoffen und entsprachen auch, intracutan am Kaninchen austitriert, Groths strengsten Anforderungen. Seit 1922 gibt Kirstein für die öffentlichen Impfungen in der Provinz Hannover und Schleswig-Holstein nur Eukupinotoxinlymphe aus, die Erfolge waren scheinbar besser als mit Glycerinlymphe (1924).

Groth und Arnold (1922) bestätigten im wesentlichen in einer großen Reihe von Versuchen Kirsteins 1919 gewonnenen Ergebnisse und kamen zu dem Resultat, daß eine Eukupinotoxin-Glycerinlymphe mit einem Eukupingehalt von 1 : 5000 für Kinderimpfungen geeignet sei. Sie hielten aber weitere Erfahrungen vor Einführung des Mittels in den allgemeinen Gebrauch noch für notwendig.

Auch Krumbachs (1922) eingehende Untersuchungen brachten im allgemeinen nichts Neues. So waren drei seiner Lapinen mit einem Eukupinzusatz von 1 : 5000 nach 8 Tagen aerob und anaerob steril. Tuberkelbacillen wurden durch das Verfahren rasch abgetötet, nicht aber Mizbrand und Tetanus sporen, die erst in 6 bzw. 8 Tagen bei einer Konzentration von 1 : 500 zugrunde gingen. Kirstein griff 1923 diese Versuche auf, wobei er dies letzte nicht bestätigen konnte. Tetanus bacillen waren wohl nach 3 bis 4 Wochen tot, Milzbrandsporen aber nicht nach 6 Wochen. Bei Kaninchencutanimpfungen war eine der von Krumbach hergestellten Vaccinen noch nach 5 Monaten kräftig, eine andere nach 3 Monaten. Vergleichende Austitrierungen fehlen leider. An Wiederimpfungen gab dieser letzterwähnte Impfstoff aber nur 85,9% Schnitterfolg.

Weiter hat sich Gins eingehend mit diesem neuen Verfahren auseinandergesetzt (1923). Er fand, ähnlich wie in seinen Versuchen mit Rivanol, erhebliche

Schwankungen in der keimtötenden Wirkung des Eukupinotoxins. Anfangs ging die Keimzahl immer sehr energisch zurück, so daß nach 8 Tagen schon Sterilität erreicht sein konnte, oft aber ließ die Wirkung dann bald nach, so daß es 15, 18 und 35 Tage dauerte, bis die Impfstoffe keimfrei waren. Gins meint — und das wohl mit Recht, soweit nicht der Grund für diese Erscheinung eine mehr oder weniger feine Zerteilung der Lymphe ist — daß die Schnelligkeit der Desinfektion von der Art der Bakterienflora abhängig sei. Er wertete die Virulenz nach seiner Methode an der Meerschweinchenhornhaut aus. Aus seinen Protokollen geht hervor, daß diese meist rascher nachließ als bei der Glycerinlymphe; nur einmal war die Eukupinotoxinlymphe nach 8 Wochen kräftiger als diese.

Schließlich hat Gildemeister (1923) seine Erfahrungen mit diesem Desinfizien veröffentlicht. Seine Technik war nicht ganz die Kirsteins. Nach 8 Tagen waren seine Impfstoffe fast, nach 3 bis 4 Wochen immer steril, und ihre Virulenz, ausgewertet nach Groth, war selbst nach 3 Monaten nicht geringer als die einer reinen Glycerinlymphe.

Wenn dieses Verfahren für eine allgemeine Einführung durch behördliche Anordnung auch noch nicht reif ist (Gins), so geht aus den bisher vorliegenden Versuchen doch sicher so viel hervor, daß das Eukupinotoxin in einem gewissen Maße zusammen mit Glycerin elektiv auf die Begleitbakterien wirkt, und daß es ein billiges und einfaches Mittel ist, wenn es gilt, in Epidemiezeiten rasch einen Impfstoff zu baldiger Verwertung herzustellen (Gins, Krumbach, Mevius und Paschen 1924 in Kassel). Somit stellt die Einführung des Eukupinotoxins einen Fortschritt dar.

**b) Brillantgrün oder Malachitgrün.** Zu einer Karbolglycerinlymphe fügte Coplans (1922) als drittes schnell wirkendes und wieder entfernbares Desinfektionsmittel Brillantgrün oder Malachitgrün in der Verdünnung 1 : 10 000 hinzu. Die Lymphe wurde 3 Tage bei 37,5°, dann bei 18° gehalten. Nach 8 bis 14 Tagen war sie keimfrei bei angeblich völliger Erhaltung ihrer Virulenz 15 Monate lang nach der Entkeimung. Das Mittel wurde durch Zusatz von Natriumhydrosulfit neutralisiert und die Lymphe dadurch gleichzeitig entfärbt. Coplans berichtet auch über erfolgreiche subcutane Anwendung dieses Impfstoffes. Weitere Erfahrungen mit dieser Methode sind abzuwarten.

Krumwiede (1918) gab zur schnelleren Desinfektion Brillantgrün in der Verdünnung 1 : 1000 zu gewöhnlicher Glycerinlymphe hinzu. So wurde der Impfstoff in 6 Tagen steril, nur Tetanusbakterien hielten sich in ihm 2 Monate lang. Im Tierversuch hat Krumwiede keine Virulenzverminderung beobachtet. Menschenversuche hat er allerdings nicht gemacht. Auch hier liegen unseres Wissens keine Nachuntersuchungen vor.

**c) Nelkenöl.** Blaxall (1912/13) versuchte durch Zugabe von Nelkenöl die Wirkung des 50 proz. Glycerins zu verstärken. Nach ca. 2 Wochen war seine 0,1 proz. Nelkenöl-Glycerinlymphe so gut wie keimfrei und gab an Menschen (welche Zeit nach der Herstellung und ob an Erst- oder Wiederimpfungen, ist nicht angegeben) 99,4% persönlichen und 96,3% Schnitterfolg. Eine 1 proz. Nelkenölymphe führte auf Kaninchen noch nach 6 Wochen zu sehr guter Pustelbildung. Noch jetzt wird in der Londoner Staatsimpfanstalt Nelkenöl dem Impfstoffe zugesetzt [Blaxall (1920)], so daß sich dort also das Mittel bewährt zu haben scheint.

Mit dieser Methode hat sich besonders Belin (1913/14) befaßt und sie weiter ausgebaut. Er verwandte das Nelkenöl in verschiedener Weise. Zuletzt gab er zu einem Teil Rohlymphe  $1\frac{1}{2}$  Teil Glycerin und  $\frac{1}{2}$  Teil  $3\frac{0}{100}$  Nelkenöl, und nachdem diese Mischung gemahlen und als Lymphe fertig zubereitet war, weitere 3 Teile Glycerin dazu. Eine Woche lang stand der Impfstoff bei Zimmertemperatur, sodann kam er auf Eis. Da das Öl sich an der Oberfläche ansammelt, müssen die Vaccinen täglich geschüttelt werden, sonst ist der Zusatz des Öles ohne Wirkung. Die Keimverminderung war anfangs rasch, nahm aber bald ab und z. B. zwischen dem 39. und 50. Tage war sie recht gering. Keimfreie Lymphe hat Belin auf diesem Wege anscheinend nicht gewonnen. Seine Virulenzprüfungen an Kindern nach Chaurier zeigten, daß die Lymphe in gleicher Stärke wirkte wie der Kontroll-Glycerinimpfstoff. Seine anfangs geäußerten Bedenken gegen die Blaxallsche Art der Lymphbereitung wegen der damit verbundenen Autolyse durch den relativ hohen Wassergehalt und einer darauf beruhenden Virulenzverminderung, hat er anscheinend später fallengelassen.

Auch Antoine und de Blasi (1913/14) verwandten Nelkenöl. Antoine erhielt nach 8 Tagen keimfreie oder keimarme Lymphe (es fehlen aber Vergleiche mit Glycerinlymphe). De Blasi, der mit einer Endverdünnung des Öles von 0,08% arbeitete, erreichte eine Keimfreiheit erst in  $3\frac{1}{2}$  Monaten. Bei Virulenzprüfungen Antoines an Kindern und Kaninchen war bereits nach 6 und ein andermal nach 11 Tagen die Nelkenölymphe virulenter als der reine Glycerinimpfstoff, nach seiner Meinung, weil infolge Befreiung von den Begleitbakterien das Virus seine volle Virulenz zeigen könne. De Blasi dagegen prüfte an Rindern und Menschen und fand Nelkenöl- und reine Glycerinlymphe nach  $3\frac{1}{2}$  Monaten gleich wirksam. Neuerdings (1920) hat Fisher Erfahrungen mit diesem Desinfektionsmittel veröffentlicht. Sie sind nicht gut gewesen, doch hält er mit seinem Urteile noch zurück.

In Deutschland hat sich z. B. Meder (1913) mit dieser Methode abgegeben. Die Virulenz fand er durch das Nelkenöl nach 14 Tagen nicht beeinflußt, die Bakterienzahl vielleicht etwas stärker zurückgedrängt.

Es sind die Erfahrungen mit Nelkenöl also nicht schlecht. Größeren Vorteil bietet diese Zubereitung des Impfstoffes allerdings nicht, denn auch so ist die Entkeimung nicht zuverlässig, nur die Geschwindigkeit etwas größer.

**d) Chinosol.** Seiffert und Hüne (1913) benutzten zur Erhöhung der desinfizierenden Wirkung des Glycerins Chinosol, das nach ihren ersten Angaben als 3 prom. Zusatz den Impfstoff in 4 bis 5 Tagen keimfrei machte, ohne daß die Virulenz litt. Bei Prüfungen nach 28 bis 74 Tagen erhielten sie an Erst- und Wiederimpfungen 100% persönlichen und 98,1 bzw. 99,3% Schnitterfolg. Durch  $1\frac{0}{100}$  Chinosolzusatz wurde der Impfstoff in 14 Tagen steril. Später (1916) gab Seiffert folgende Anweisung: Zunächst setzt man  $1\frac{0}{100}$  Chinosol der Lymphe zu, ist dieselbe dann nach  $3 \times 24$  Stunden Schütteln nicht steril, so gibt man ein weiteres  $\frac{0}{100}$  hinzu und unter Umständen noch ein drittes, bis Sterilität eingetreten ist. Es tritt dies oft erst nach 2 bis 3 Wochen ein. Als  $2\frac{0}{100}$  Zusatz verhindert das Chinosol in sterilen Lymphen sekundäre Infektionen. Am Kalbe hat sich die Chinosollymphe sogar rascher als die Glycerinlymphe entwickelt.

Bald nach ihrer Veröffentlichung wurde die Methode von Gins und Geißler (1914) nachgeprüft und abgelehnt. Bei Gins hatte  $10\frac{0}{100}$  Chinosol das Virus nach

24 Stunden getötet (1916 fand Seiffert erst nach 4 Wochen eine deutliche Schädigung der Virulenz durch derart starke Zusätze), und nach Geißler sollte es überhaupt nur keimhemmend wirken. 1916 lehnte Gins die Methode wieder ab, ohne freilich sich genau an die Originaltechnik gehalten zu haben. Riesel dagegen hatte nach Seifferts Mitteilung mit seiner Chinosollymphe gleich gute Impfergebnisse wie mit reinem Glycerinimpfstoff. Groth und Arnold (1922) prüften das Chinosol nicht als Zusatz zur Glycerin-, sondern zu einer wässrigen Lymphe. Das Mittel wirkte nicht elektiv. Zwar tötete es die Begleitkeime selbst in der Verdünnung 1 : 1000 rascher als das Glycerin, aber schon nach 8 Tagen war auch die Virulenz der Lymphe stark herabgesetzt. Ganz ähnlich sind Kirsteins (1924) Befunde. Und wenn auch Gins (1923) bei Auswertung am Tiere eine von Hüne hergestellte 1 prom. Chinosollymphe brauchbar fand, so scheint uns doch Groths Urteil berechtigt: das Mittel wirkt nicht elektiv, sein Zusatz vernichtet Begleitbakterien wohl etwas rascher als Glycerin, schadet aber dem Virus.

e) **Trypaflavin.** Im Trypaflavin sieht Illert (1921/23) ein brauchbares Mittel zur Gewinnung keimfreien Impfstoffes vor allem deshalb, weil seine Wirksamkeit durch Eiweißlösungen nicht gehemmt wird. Er prüfte die verschiedensten Trypaflavinpräparate; als das geeignetste in bezug auf Keimtötung und Virulenzhaltung erwies sich das konzentrierte Neutraltrypaflavin. Eine 1 proz. Trypaflavinlymphe war meist bereits nach 24 bis 48 Stunden steril, Sporenbildner waren in den Lymphproben allerdings nie vorhanden gewesen. Besonders pathogenen Keimen gegenüber erwies sich das Trypaflavin wirksamer als 80 proz. Glycerin. Die Virulenz prüfte er an Kindern und Kaninchenhornhäuten, wobei er Gradunterschiede maß an der Stärke der makroskopischen Reaktion, Zahl der Epitheliosen und Guarnierischen Körperchen. Die Virulenz der Trypaflavinlymphe war selbst nach 4 Monaten oft besser, nie jedenfalls schlechter als die der Glycerinlymphe. Als Vorteil bezeichnet Illert bei seiner Methode die Schnelligkeit der Herstellung (24 bis 48 Stunden) eines keimfreien oder -armen Impfstoffes, sowie den Umstand, daß mit der Vaccine gleichzeitig ein Desinfiziens in die Wunde gebracht wird.

Die elektive Desinfektionswirkung bestreiten allerdings Groth und Arnold (1922). Im Gegensatz zu Illert fanden sie Trypaflavin-Handelsware noch relativ am besten, aber mit der Keimzahl ging auch stets die Virulenz herab. In Gilde-meisters Versuchen (1923) war die Wirkung des Mittels unsicher, die Virulenz, geprüft auf die Grothsche Weise, mitunter wesentlich herabgesetzt; z. B. gab 6 Wochen alte Glycerinlymphe noch bei  $1/10000$ , Trypaflavinlymphe dagegen bei  $1/10$  nur eine schwache undeutliche Reaktion. Auch Gins (1923) lehnt das Mittel nach wiederholten Versuchen ab. Zwar war der Einfluß auf die Begleitbakterien sehr stark, doch ging auch die spezifische Virulenz der Lymphe oft erheblich zurück.

Den Ergebnissen dieser Versuche nach ist nicht anzunehmen, daß sich dieses Mittel in der Praxis einführen wird. Als Nachteile eines Trypaflavinimpfstoffes sind noch zu bemerken, daß er rasch sedimentiert und eine gelbe Farbe hat, unter der unter Umständen auch die Wäsche des Impflings leiden kann.

f) **Rivanol.** Mit Rivanol stellte Gildemeister 1923 Versuche an. Zu 1 g Rohstoff gab er 5,0 ccm 80 proz. Glycerin und 0,2 ccm 1 proz. Rivanol. Es be-



schleunigte in dieser Form zwar die Desinfektion, wenn auch nicht so stark wie Eukupin, setzte aber gleichzeitig die Virulenz herab.

Auch Gins (1923) hat sich mit der Rivanoldesinfektion beschäftigt und dabei gefunden, daß das Mittel weniger schädlich für das Virus ist als Trypaflavin. Er benutzte es in einer Verdünnung von 1 : 5000. Die Keimzahlen gingen dabei rasch zurück. Was aber die Virulenz dieser Rivanol-Glycerinlymphe betrifft, so hatte diese mitunter doch stark gelitten; einmal war der Impfstoff nach 8 Wochen am Meerschweinschenaug negativ. Aber ein andermal ging nach gleicher Zeit die Infektion selbst in der Verdünnung 1 : 1000 noch an, während die Glycerinlymphe des Kontrollversuches bereits negativ war. Diese und noch andere unregelmäßige Wirkungen sind wohl kaum anders zu erklären als durch unhomogene Beschaffenheit der Lymphe. Da Rivanol ebenso wie Trypaflavin dem Impfstoff eine gelbe, den Laien unter Umständen beunruhigende, eiterähnliche Farbe verleiht, lehnt Kirstein (1924) seinen Gebrauch ab.

Nach diesen bisher vorliegenden Versuchen scheint uns das Rivanol als Desinfektionsmittel nicht in Frage zu kommen.

**g) Bakteriophages Lysin.** Wie schon erwähnt, ist der Grund für die desinfizierende Wirkung des Glycerins noch nicht gefunden. Nun beobachtete Twort (1915), als er frische Pockenlymphe auf Agarplatten ausstrich, bei einigen der darauf gewachsenen Kolonien von Staphylokokken ein von einer bestimmten Stelle ausgehendes Transparentwerden. Es handelte sich dabei um die Wirkung des später von d'Herelle als Bakteriophagen bezeichneten lytischen Prinzips.

Janzen und Wolff glauben nun, daß eine direkte desinfizierende Wirkung des Glycerins nicht existiert (dieses hemme nur die Weiterentwicklung der Keime), sondern die Entkeimung der Lymphe durch Bakteriophagen stattfinde (1922/23). Und in der Tat, als sie einen aus einer Glycerinlymphe gewonnenen Staphylokokkenbakteriophagen einer frisch bereiteten Lymphe zusetzten, erfolgte die Entkeimung rascher als durch Glycerin allein. Ihre wenigen Versuche freilich überzeugen noch nicht ganz.

Wir selbst glauben nicht, daß die desinfizierende Wirkung des Glycerins auf der Anwesenheit von Bakteriophagen beruhe. Bei zahlreichen Untersuchungen haben wir nur einmal „Flatterformen“ beobachten können, und nur einmal ist uns die Züchtung von Bakteriophagen aus Glycerinlymphnen geglückt. Es kommen also nach unserer Erfahrung die Bakteriophagen nur selten in den Impfstoffen vor, und zwar ganz unabhängig davon, ob diese alt, keimfrei, -arm, oder -reich waren. Es ist möglich, daß das Lysin unter dem Reiz des Glycerins erst entstanden ist. Seine Widerstandsfähigkeit gegen Glycerin ist bekannt. Zudem wirken die Bakteriophagen auf Bakterien nur im Zustande der Vermehrung ein; in der Glycerinlymphe aber findet normalerweise keine Vermehrung der Bakterien statt. Schließlich müßte man, wollte man die Entkeimung der Lymphe durch Bakteriophagen beschleunigen, nicht nur Staphylokokken-Lysine zusetzen, sondern auch solche, die gegen die anderen in dem Impfstoff vorhandenen Bakterien gerichtet sind.

Wir glauben also nicht, daß Zusätze von Bakteriophagen uns in der Lymphsterilisation weiter bringen werden.

**3. Physikalische Verfahren.** Auf die verschiedenen Verfahren der Herstellung keimfreien Impfstoffes mittels Filtration und Absorption an Kaolin oder Tierkohle sei an dieser Stelle nicht eingegangen. Sie sind in dem Abschnitt über

die Reingewinnung des Virus gebracht. Zunächst kommen sie nur für wissenschaftliche Zwecke in Frage.

Ein anderes physikalisches Verfahren der Gewinnung keimfreien Impfstoffes wurde von Morosoff (1913), der aber nichts Näheres darüber mitteilt, und von Friedberger und Mironescu (1914) erprobt und für brauchbar gefunden. Sie benutzten die schon zur Desinfektion des Wassers eingeführten ultravioletten Strahlen. Vaccine oder Lapine in der Verdünnung 1 : 10 versetzten Friedberger und Mironescu experimenti causa mit Prodigiosus, Milzbrand- und Heubacillen, gaben sie in enge Quarzröhrchen und setzten sie meist in einer Entfernung von 25 cm den Strahlen einer Kromayerlampe aus. Gewöhnlich wurden sie nach 20, sicher aber nach 30 Minuten steril; waren Anthraxsporen in ihr, so dauerte es  $\frac{1}{2}$ , bei Heubacillen  $1\frac{1}{2}$  Stunde. Ihre Virulenz, geprüft an der Kaninchenhornhaut, war  $1\frac{1}{2}$  Monate nach einer 2 stündigen Bestrahlung nicht ganz erhalten. Sehr virulent scheint aber bereits das Ausgangsmaterial nicht gewesen zu sein, denn seine wirksame Grenzverdünnung war 1 : 100. Nach diesen Versuchsergebnissen könnte man meinen, daß in den ultravioletten Strahlen ein brauchbares Desinfektionsmittel für Impfstoffe gefunden sei, denn die Entkeimung geht rasch vor sich und das Mittel wird sofort wieder ausgeschaltet. Die Bestrahlung großer Mengen aber wird auf technische Schwierigkeiten stoßen, die leicht den Erfolg den man bei Versuchen im kleinen gehabt hat, unsicher machen können. Es fehlen Nachprüfungen der Friedbergerschen Versuche. Finsen und Dreyers Erfahrungen sprechen gegen sie; und Mayerhofer benutzte ja die ultravioletten Strahlen direkt zur Abschwächung, d. h. Keimverminderung der Pockenvaccine.

Für die Praxis der Impfstoffbereitung haben diese vielen Versuche nichts ergeben, was uns veranlassen könnte, von der bisherigen Desinfektionsmethode abzugehen. Aber werden plötzlich große Mengen von Lymphe benötigt, so könnten zur schnellen Desinfektion die Lymphanstalten unter Umständen den Rohstoff mit Phenol vorbehandeln oder dem Glycerin Phenol oder Eukupintoxin, vielleicht auch Nelkenöl zusetzen. Alle anderen Mittel sind noch wenig erprobt oder unbrauchbar gefunden. Auch wenn zu wissenschaftlichen Arbeiten kleine Mengen sterilen Impfstoffes benötigt werden, so ist keines dieser Verfahren, auch der umständlichen nicht, unbedingt zuverlässig.

Die Ergebnisse der angeführten Untersuchungen sind so außerordentlich verschieden ausgefallen, weil nicht nur die Wirkungsweise der einzelnen Mittel eine sehr verschiedene ist, sondern auch deshalb, weil die Aufschließung des Materials sehr verschieden weit ging. Nie auch wirkt das Desinfizien nur auf das nackte Virus ein, immer ist dieses zum großen Teil durch intra- oder intercelluläre Lagerung geschützt. Die Grenze einer elektiven Wirkung ist schwer zu bestimmen. Wie die Vaccineerreger, so können auch die Bakterien durch Zellbestandteile der Lymphe einer Einwirkung des Desinfektionsmittels entzogen werden und am Leben bleiben.

Bei künftigen Desinfektionsversuchen, das zeigt das vorliegende Material, wird man auf folgende Punkte besonders achten müssen:

1. muß man den Rohstoff durch weitgehendste Aufschließung von allen größeren Gewebspartikeln befreien,
2. muß man völlig parallel laufende Versuche mit aus gleichem Rohstoffe hergestellter Glycerinlymphe machen,

3. müssen die Impfstoffe wiederholt aerob wie auch anaerob auf Sterilität geprüft werden,
4. sind in bestimmten Zeitintervallen quantitative Virulenzprüfungen an Tieren und möglichst auch an Menschen vorzunehmen.

#### f) Die Virulenzprüfung des Impfstoffes.

Die Virulenz des Pockenimpfstoffes muß eine derart hohe sein, daß durch die Vaccination ein maximaler Impfschutz erreicht wird. Diesen kann nach allen neuen Erfahrungen nur eine Lymphe geben, die bei der Hautimpfung eine hohe Wirksamkeit zeigt. Ohne eine Reizwirkung ist das nicht möglich. Alle Impfstoffe, die abgeschwächt sind, — Mayerhofer (1916) stellte sich einen solchen durch Bestrahlung mittels Quarzlampe absichtlich her — sind mehr oder weniger wertlos.

Im allgemeinen wird die Prüfung einer Impfstofferte auf Virulenz an einer Anzahl von Erst- und Wiederimpfungen vorgenommen. Aus der Größe der dabei beobachteten Gewebsveränderung wird auf die Zahl der im Impfstoff vorhandenen Keime geschlossen. Ein Impfstoff, der in der Hand eines geübten Impfarztes z. B. bei 10 Kindern 100% persönlichen und 100% Schnitterfolg gibt, kann sicher als brauchbar abgegeben werden.

In Frankreich und Belgien [Degive (1913/14)] ist das Verfahren von Chaurmier vielfach geübt. Hierbei werden die Kinder mit einem neuen und einem alten, bekannten Impfstoffe gleichzeitig auf je einem Arm vacciniert und der lokale Erfolg beider Impfstoffe miteinander verglichen.

Einen näheren Einblick in den Virulenzgrad der Lymphe suchte sich Groth (1921) dadurch zu verschaffen, daß er von den Pusteln auf dem Kinderarm Größe, Farbe und Form sowie von der Area die Größe genau bestimmte. Er bezeichnet eine gut entwickelte, breite, erhabene, auf voller Höhe ihrer Entwicklung stehende Pustel von rein grauweißer Farbe als 3, das gewöhnliche Bild des Imperfolges als Mittelwert mit 2, und schließlich die schwach entwickelten an den Rändern unscharfen Gebilde mit 1. Auch die Area bewertet er mit 1 bis 3; mit 3 eine konfluierende Area bezeichnend. Die Summe sämtlicher Area- bzw. Pustelziffern teilt er durch die Zahl der Kinder. So erhält er den Index, der nicht unter 1,5 liegen darf. Weiter kann man mittels eines Schiebermaßstabes den Pustelbreitenindex in Millimetern bestimmen, indem man die Summen der Breiten aller Pusteln durch die Zahl der Pusteln dividiert. Unter 4,5 bedeutet eine ungenügende Virulenz.

Von Wiederimpfungen, von denen nur Schulkinder in Frage kommen, hält Groth 50 für notwendig zu einer Virulenzbestimmung. Hier bewertet er an jedem der 4 Impfschnitte Pusteln, Knötchen und Papeln mit 1 bis 3, und teilt deren Summe durch die Zahl der Kinder. Ein Revaccinationsindex unter 6 bedeutet ungenügende Virulenz der Lymphe.

Um die Nachteile einer Virulenzprüfung am Menschen zu vermeiden, hat man seit langem die Erprobung an Tieren herangezogen. So haben die Franzosen das von Warlomont (1883) empfohlene Prüfungsverfahren am Kalbe vielfach geübt. Auf jedem Impfkalbe bleibt eine Stelle der Prüfung alter Impfstoffe vorbehalten. Die Nachteile dieser Methode liegen auf der Hand: Sie bestehen in der

Prüfung an einem Tiere, das auch sonst in breiter Fläche geimpft wird, weiter darin, daß Kuh- und Kinderimpferfolge durchaus nicht immer parallel zu gehen brauchen, und schließlich in der wechselnden Empfänglichkeit der einzelnen Rinder, die Täuschungen veranlassen kann. Am Kalbe prüfte auch Morosoff (1913/14) seine Impfstoffe, indem er auf der Haut mit dem japanischen Impfkamm eine kreuzweise Scarifikation setzte. Die gesamte Impfschnittlänge innerhalb des Quadrates beträgt dann stets 105 cm. In diese Schnitte streicht er 5 ccm einer Lymphverdünnung von 1 : 250 ein. Nach 5 Tagen zählt er die entstehenden Pusteln. Ist das ganze Feld mit Eruptionen bedeckt, so war die Lymphe sehr virulent. Sind 50 bis 60 Pusteln aufgegangen, so war sie weniger virulent, sind es nur 15 bis 20, so war sie schwach.

Eine weitere Probe an Kälbern gaben Cunningham und Cruickshank (1923) an. An einem Tiere werden fallende Verdünnungen von zwei Impfstoffen in Schnitte bestimmter Länge und Zahl geimpft. Die Beurteilung erfolgt nach der Zahl der aufgegangenen Pusteln. Die mit dieser Methode bisher gewonnenen Ergebnisse sollen sich mit den Impferfolgen am Menschen decken.

Sehr viel hat man Kaninchen zu Virulenzprüfungen herangezogen. In Frankreich wird die Methode von Calmette und Guérin (1901) viel geübt; desgleichen in Belgien [Degive (1913/14)]. Hierbei werden drei rasierten weißen Kaninchen je 1 ccm von Lymphverdünnungen 1 : 100, 1 : 500 und 1 : 1000 in destilliertem Wasser in die Haut eingerieben. Bei sehr kräftigem Impfstoff zeigen die Verdünnungen 1 : 100 bis 1 : 500 eine konfluierende Eruption, 1 : 1000 je 3 bis 4 Pusteln pro ccm. Wenn nicht 3 bis 4 Pusteln auf den mit der Verdünnung 1 : 100 geimpften Hautpartien erscheinen, so ist die Lymphe unbrauchbar. Einen genaueren Maßstab gewinnt man bei Gebrauch einer Modifikation von Guérin (1905). Dieser schaltete den Fehler, der durch die individuelle Empfänglichkeit des Kaninchens entsteht, dadurch aus, daß er auf einem einzigen Tiere je 0,5 ccm aller drei Verdünnungen verimpft.

Zu der Methode von Calmette und Guérin geben Kelsch und Camus als Verbesserung an, den Impfstoff mit einer scharfen Glaspipette einzureiben. Belin (1912/13) beobachtete bei diesem Virulenzprüfungsverfahren große Schwankungen, und er weist damit auf die Hauptfehlerquelle, die individuelle Reaktion des einzelnen Tieres hin. Er fordert, daß als Kontrolle immer eine bekannte Lymphe auf dem gleichen Tier verimpft werde, und daß die Einreibung bis zu einer gleichmäßigen Rötung der Haut des Tieres erfolge. Aber auch in dieser Technik liegen erhebliche Fehlerquellen. Wurtz und Camus (1913/14) beschreiben die an der Akademie von Paris übliche Methode: Auf dem Kaninchenrücken wird eine Fläche von 40:60 mm rasiert; davon werden drei Flächen zu je 5:10 mm mit je 0,3 der Lymphverdünnungen 1:100, 1:500, und 1:1000 durch Einreiben mittels Pipette, wie es Kelsch empfahl, beimpft. Die Ablesung erfolgt nach dem Vorschlag von Calmette und Guérin. Gleichzeitig machen sie eine Stichimpfung mit unverdünnter Lymphe an den unteren Rändern der Nüstern des Tieres, die immer angehen muß, und eine klinische Kontrolle der Lymphe an Erstimpflingen.

Händel, Gildemeister und Schmitt (1921) hatten mit der Methode von Calmette und Guérin keine guten Ergebnisse, auch Groths Erfahrungen (1921) mit ihr sind nicht günstig. Er fand es am besten, wenn er die Haut mit

dem Rasiermesser wund schabte und die Lymphe mit dem durch Gummikappe geschützten Finger einrieb. Er änderte die Methode von Calmette und Guérin auch noch weiter ab, indem er nur 0,2 ccm einer Verdünnung von 1 : 100 auf einer möglichst großen Fläche der rasierten Kaninchenhaut einrieb, nach 4 bis 5 Tagen die Zahl der Pusteln zählte und diese mit 500 multiplizierte; so erhielt er die Anzahl der Vaccinekeime in 1 ccm Lymphe. 25 Lymphen untersuchte er auf diese Weise und fand dabei Werte zwischen 67 500 und 290 000. Aber diese Wertbestimmungen gehen auch nicht annähernd parallel den an Kindern gewonnenen Resultaten. Groth hält deshalb in seinem Urteile über diese Methode noch zurück. Uns scheint sie höchstens zu Vergleichszwecken brauchbar, wenn es gilt, z. B. zwei Impfstoffe auf ihre relative Wirksamkeit am Kaninchen zu prüfen, oder wie bei den Noguchi'schen Kulturversuchen den Virusgehalt der Hoden vor und nach einigen Passagen zu prüfen.

Schließlich haben in Frankreich noch Henseval und Convent (1910/12) eine angeblich absolute Meßmethode angegeben. Sie arbeiten mit einem nach Ehrlich getrockneten und austitrierten Vaccineantiserum von Kaninchen. Dieses lösen sie in der gleichen Menge destillierten Wassers auf und geben davon 0,2, 0,5 und 0,01 zu je 0,5 der Vaccineverdünnungen 1 : 50, 1 : 250 und 1 : 500 und verimpfen von dem Gemisch, nachdem es 1 Stunde bei 37° gestanden hatte, je 0,5 ccm auf 60 qcm der rasierten Kaninchenrückenhaut. Sie unterscheiden 3 Stärkegrade des Impfstoffes, je nachdem, von welchen Serummengen seine Virulenz zerstört wird. Vergleiche mit den Methoden von Chaumier sowie Calmette und Guérin zeigten eine volle Übereinstimmung, aber damit auch die Überflüssigkeit des umständlichen Verfahrens.

In neuerer Zeit haben nun Gins und Groth (1921) Verfahren ausgearbeitet, die wenigstens annähernd ein Urteil über die Wirksamkeit des Impfstoffes erlauben sollen. Allerdings ein objektives und absolut sicheres Verfahren haben wir noch nicht, da in der jetzt gebräuchlichen Lymphe das Vaccinevirus nur zum Teil frei, größtenteils aber in Zellen und Zellverbänden eingeschlossen und gehäuft ist. Weiter sind wir in Tierversuchen immer abhängig von der individuellen Beschaffenheit des Tieres, zum Teil seiner Rasse, und schließlich ist das Impfergebnis auch noch beeinflusst von der Geschicklichkeit des Impfers. Da aber schließlich auch bei der gebräuchlichen Methode der Kinderimpfung eine genaue Dosierung nicht möglich ist, so braucht man an eine praktische Wertbestimmung der Pockenlymphe auch nicht so hohe Anforderungen zu stellen wie z. B. an eine Toxinbestimmung. Für die wissenschaftlichen Untersuchungen aber gewinnt man durch diese Prüfungsmethoden von Gins und Groth am Kaninchen brauchbare Vergleichswerte und einen annähernden Einblick in die Virulenz einer Lymphe.

Ein Fehler der bisher ausgeführten Prüfungsmethoden ist der, daß es bei ihnen nicht zuverlässig gelingt, alle mit dem Impfstoff auf die Haut gebrachten Keime oder wenigstens stets vergleichbare Mengen zum Haften zu bringen. Einen Fortschritt bedeutet deshalb die Methode, die Groth (1921) angab, und mit der er seitdem in München die besten Erfahrungen gemacht hat. Es ist das die der intracutanen Auswertung am Kaninchen.

Er verwendet dazu gut enthaarte, nicht unter 8 Monaten alte Kaninchen. Mit einer Tuberkulinspritze injiziert er diesen intracutan 0,1 von Lymphverdünnungen 1 : 10, 1 : 100, 1 : 1000, 1 : 10 000 und 1 : 100 000. Höhere Verdünnungen

gaben, da es sich bei der Injektionsflüssigkeit nicht um eine Lösung, sondern um eine Suspension, zum Teil feinsten Gewebspartikel handelt, unregelmäßige Erfolge. Die Injektionsstelle der Verdünnung 1 : 10 beginnt sich bereits nach 24 Stunden zu röten und infiltrative Schwellung zu zeigen. Nach 3 bis 3<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Tagen ist der Höhepunkt der Reaktion erreicht, die zu einer oberflächlichen Nekrose führen kann. Die stärkeren Verdünnungen geben entsprechend kürzer dauernde und geringere Reaktionen. Wenn die Verdünnung 1 : 1000 keine Erscheinungen hervorruft, so ist die Virulenz der Lymphe für Kinderimpfungen ungenügend. In gleicher Weise wie bei den Kinderimpfungen errechnet Groth auf Grund des gesamten Reaktionsbildes einen Bewertungsindex und durch Messen der Breite der Infiltration einen Durchschnittswert.

Die so am Kaninchen gewonnenen Bewertungsindices und „die Durchmesser der vaccinalen Reaktionen“ gehen zwar nicht im einzelnen, wohl aber im Durchschnitt denjenigen Bewertungszahlen parallel, die Groth durch Kinderimpfungen erhielt. So scheint hier ein Weg zu einer annähernd exakten Bewertung der Impfstoffe gewiesen zu sein.

Händel, Gildemeister und Schmitt (1921) haben diese Methode nachgeprüft und ihre gute Brauchbarkeit zu einer eindeutigen Wertbestimmung bestätigt. Durch Meerschweinchen ließen sich dabei die Kaninchen nicht ersetzen. Von 7 Impfstoffen, die aus deutschen Lymphanstalten bezogen waren, hatten allerdings nur 3 den Bewertungsindex Groths von mindestens 1:1000. Den Zusammenhang dieses Index mit der Brauchbarkeit für Menschenschutzimpfungen überlassen sie weiterer Nachprüfung. Illert (1923) beobachtete wiederholt bei 30 Lymphprüfungen verschiedene Virulenzergebnisse an Mensch und Tier. Auch wir werteten eine Anzahl Lymphen mittels der Grothschen Methode aus; sie erfüllten seine Forderungen nur zum Teil. Für unsere sonstigen Versuche aber hatten wir in dieser Auswertung einen guten Anhalt. Der Nachteil der Grothschen intracutanen Wertbestimmung liegt in der Schwierigkeit, die dazu notwendige Kaninchenrasse immer in genügender Anzahl zu haben, und auch in ihrer Kostspieligkeit. v. Einsiedel lehnt sie deshalb für die Praxis ab. Gins (1923) versuchte, wie Händel, die Kaninchen durch Meerschweinchen zu ersetzen, aber die Neigung zu örtlichen Infiltraten erschwerte angeblich das Arbeiten mit diesen Tieren. Ihm schien aber die Meerschweinchencornea ein geeignetes Objekt für die Virulenzprüfung. Er empfiehlt als Virulenzkonstante eine Lymphverdünnung von 1 : 1000 (1 : 5000 auf Rohlymphe berechnet) einzuführen; gibt diese Verdünnung bei Verimpfung auf die Meerschweinchencornea noch eine spezifische Reaktion, so ist die Wirksamkeit der Lymphe für Kinderimpfungen ausreichend. Er gibt selbst zu, daß diese Anforderungen hoch sei. Wir prüften 12 Impfstoffe deutscher Lymphanstalten mit dieser Methode, und fanden stets in Abschabungen von Hornhäuten, die mit Verdünnung 1 : 1000 geimpft waren, Guarnierische Körperchen. Über die Brauchbarkeit dieser Impfstoffe für Menschenimpfungen wissen wir allerdings nichts.

Alle diese Prüfungsverfahren sind und bleiben unzuverlässig, und man wird sich damit abfinden müssen, keine wirklich exakte Virulenzbestimmungsmethode zu haben. Zunächst reagieren die Prüfungstiere individuell und je nach ihrer Rasse verschieden, sodann reagieren Tiere anders als Menschen, und schließlich spielt der Zufall eine gewisse Rolle, ob und wieviel Keime in die Schnittwunde

gelangen, und welche sich darin entwickeln können. Die Grothsche Intracutanmethode hat durch ihre Exaktheit unverkennbare Vorzüge.

Trotz aller Bedenken gegen die Prüfungsmethoden am Tier wird man diese doch nicht umgehen können, denn ehe man an Kinderimpfungen herantritt, muß man einen annähernden Einblick in den Virulenzgrad der Lymphe haben, um eine sehr starke und minderwertige von vornherein ausschalten zu können.

## VI. Variola-Vaccine-Epitheliosen der Kaninchenhornhaut.

Die Veränderungen, die durch das Pockenvirus im Epithelgewebe ausgelöst werden, kann man als „infektiöse Epitheliosen“ charakterisieren, wobei berücksichtigt werden muß, daß uns das Wesen dieser Gewebsveränderungen nur sehr unvollkommen bekannt ist. Borrel (1903) faßte unter dieser Bezeichnung eine Reihe von Krankheiten zusammen, bei welchen die Reaktion des Organismus gegen das Krankheitsgift in Wucherung der Epithelzellen, Bildung von Pusteln oder selbst kleiner Epitheltumoren besteht. Als Vorbild der Epitheliosen wählte er die Schafpocken, bei denen die epithelialen Wucherungen am ausgesprochensten seien; zu demselben Erkrankungstypus rechnete er die Epithelveränderungen bei Vaccine, Variola, Molluscum contagiosum, Maul- und Klauenseuche, sowie Rinderpest. Ob die beiden letztgenannten Krankheiten wirklich nach der Art der bei ihnen beobachteten Gewebsveränderungen in so enge Beziehungen zu den erstgenannten gebracht werden dürfen, mag dahingestellt bleiben.

Jedenfalls zeichnen sich die drei erstgenannten Krankheiten dadurch aus, daß ihre Erreger ziemlich dichte Filter passieren und mehr oder weniger hin-fällige Epithelwucherungen auslösen. Das Studium dieser Wucherungen im Bereich der Haut und Schleimhaut ist mit großen Schwierigkeiten verknüpft, die zum Teil bei der Impfung auf das Hornhautepithel von Versuchstieren fort-fallen. Deshalb beschränken sich die allermeisten Untersucher auf Hornhaut-studien, die allein in dieser Übersicht berücksichtigt werden können. Nicht weil die Bedeutung der Hautstudien unterschätzt wird. Aber erst wenn die ein-facheren Vorgänge am Hornhautepithel besser geklärt sein werden, wird man die verwickelteren in der Haut und Schleimhaut verstehen lernen. Da Paul (1914/18) angab, daß die nach Einimpfung von Variolavirus auf der Kaninchen-hornhaut entstehenden Wucherungsherde grundsätzlich von den nach Vaccine-impfung entstehenden abweichen, sollen die nach beiden Infektionen beschrie-benen Veränderungen nebeneinander gestellt werden.

### a) Vaccineepitheliose der Kaninchenhornhaut.

Die ersten Schilderungen der nach Hornhautimpfung mit Vaccine auf-tretenden Epithelveränderungen verdanken wir Guarnieri. Wenn er durch eine tangential zur Hornhautoberfläche gehaltene Lanzetnadel in der Mitte der Hornhaut so oberflächlich wie möglich eine kleine Epitheltasche anlegte und in diese Tasche die mit Vaccinelymphe benetzte Nadel wieder einführte, blieb 8—10 Stunden später die Hornhaut noch völlig durchsichtig, die Stichverletzung mühsam erkennbar. Schon nach 24—30 Stunden erkannte er eine Verdickung des Epithels, die sich wenig über die normale Krümmung der Hornhaut erhob, nach

40—50 Stunden schärfer hervortrat (Abb. 1) und bis zu 70 Stunden besonders im Profil deutlicher wurde. Oft traten auch in einiger Entfernung vom Impfstich kleine, sehr durchsichtige Epithelerhebungen auf; die Epithelneubildung begann vom 3. Tage an geschwürig zu zerfallen. Nach Abstoßung nekrotischer Epithelfetzen blieb häufig ein zentrales Leukom zurück. Diese Beobachtungen Guarnieris fanden allseitige Bestätigung. Eingehender wurden die Reizerscheinungen des Epithels an der Impfstelle von Hückel (1898) geschildert. Aber auch Wasielewski (1901) hat den Epithelveränderungen nach sterilen und Vaccineverletzungen volle Aufmerksamkeit gewidmet und vor allem darauf hingewiesen, daß die makroskopische Beurteilung des Impfstiches

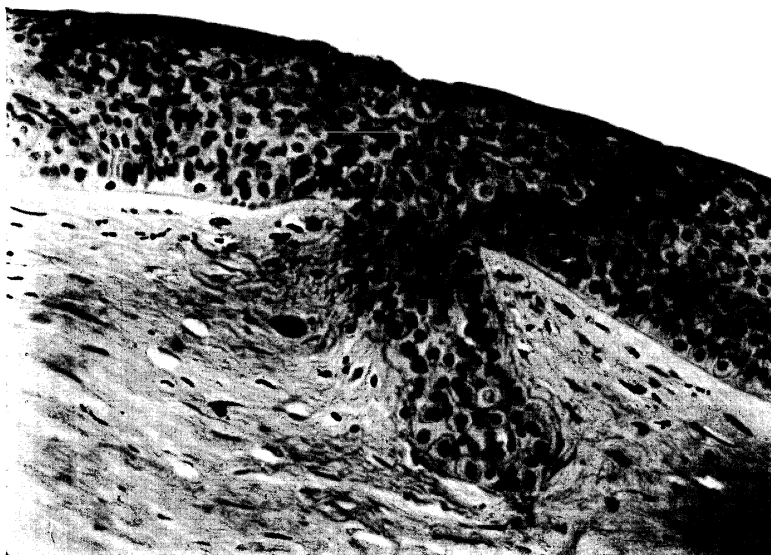


Abb. 1. Querschnitt durch Vaccineepitheliose der Kaninchenhornhaut 43 Stunden nach der Impfung. Vergrößerung: 200fach. Original.

nach 36—48 Stunden, in schwierigen Fällen unter Zuhilfenahme der fokalen Beleuchtung, die Entscheidung zuläßt, ob sich ein Vaccineherd gebildet hat oder nicht. Bei seinen Reihenimpfungen zur Entscheidung der Frage, ob und wie lange das Vaccinevirus von einem Kaninchenauge auf das andere übertragbar bleibt, konnte der Ausfall der Impfung gar nicht in jedem Falle durch Schnittfärbung kontrolliert werden. Dieser Nachweis wäre zu zeitraubend gewesen und zu spät gekommen, wenn es sich um die Entscheidung handelte, ob eine Weiterimpfung noch Zweck habe. Er stützte sich deshalb

1. auf die makroskopische Beurteilung der Impfstelle,
2. auf das Frischpräparat des abgeschabten Epithels in Essigsäure bzw. Osmiumsäurelösung.

Er wies darauf hin, daß die nur gerade hauchartig getrübe Epithelverdickung im Umfang von 2—3 mm mit einer Lanzett-nadel vom Hornhautgrund leicht abgestreift werden, halbiert, zur Hälfte auf das Vorhandensein der Vaccinekörperchen untersucht und der Rest des infizierten Epithels zur Weiterimpfung



verwendet werden kann. Ausnahmsweise gelang dies schon nach 24 Stunden, einmal noch nach 21 Tagen. Die Epithelwucherungen nach  $2\frac{1}{2}$  Stunden bis zu 7 Tagen wurden in Mikrophotogrammen abgebildet.

Eingehender beschäftigte sich Gorini (1898—1903) mit dem makroskopischen Aussehen der Vaccineepitheliose, besonders in seinen sorgfältigen Studien über die biologische Kontrolle der Vaccine. Er impfte in derselben Weise wie Guarnieri und Wasielewski möglichst in oberflächlichen Taschen. Dabei beobachtete er glashelle buckelförmige Erhebungen auf der durchsichtigen, beim Fehlen von Eitererregern ungetrübten Kaninchenhornhaut. Auch ließen sich, wie die schönen Abbildungen Gorinis zeigen, selbst bei verunreinigter Lymphe die Epithelbuckel auf der getrübten Hornhaut unterscheiden. Trotz dieser sehr charakteristischen Form der Vaccineepitheliose forderte Gorini auch die mikroskopische Untersuchung im Abschabpräparat, „weil die makroskopische Veränderung durch Vaccine auf der Hornhaut nicht so charakteristisch und deutlich hervortritt, wie auf der Haut“. An den Impfstellen läßt sich zuerst eine Verdickung des Hornhautepithels, dann eine leichte Geschwülbildung ohne Begleitung von Entzündungserscheinungen feststellen; in der Umgebung der Impfstellen tritt eine leichte Trübung auf. Auch Gorini unterscheidet ein erstes Stadium 24 Stunden nach der Impfung, in dem sich epitheliale Vorwölbungen bilden, von einem zweiten Stadium, das gegen den 3. Tag kleine Epithelulcerationen bedingt, neben denen eine Trübung der Hornhaut einhergeht. Die mikroskopische Untersuchung ließ er dann entweder im Schnittpräparat nach Sublimat-Essigsäurefixierung und Hämatoxylinfärbung oder im Abschabpräparat nach Zerzupfen der Epithelfetzen in Kochsalz-Safraninlösung folgen. So konnte Gorini spätestens nach 3 Tagen die Virulenz einer normalen Vaccine beurteilen. Die tägliche Kontrolle makroskopischer Veränderungen sollte hauptsächlich das Fehlen von Entzündungserregern feststellen. Eine Tabelle und eine Tafel veranschaulichen seine wertvollen Angaben über die makroskopischen Veränderungen am Impfherd.

Aber nicht nur für die Kontrolle der Kuhpockenlymphe auf ihre Wirksamkeit, auch für den Nachweis der Verteilung des Vaccinevirus im Tierkörper ist die Vaccine-Hornhautimpfung ein brauchbares Hilfsmittel, wenn auch die zahlenmäßige Bestimmung der vorhandenen Virusmenge Schwierigkeiten bereitet. Über die hierbei zu beobachtenden Vorsichtsmaßregeln berichtete Wasielewski (1905) gerade mit Rücksicht auf die Verwendbarkeit des Guarnierischen Impfversuches zu praktischen Zwecken. Nachdem auf die bekannten Unterschiede zwischen sterilen Hornhautverletzungen und Vaccine-Taschenimpfungen hingewiesen war, hob er hervor: nach 48 Stunden ist die sterile Versetzung mit unbewaffnetem Auge kaum noch erkennbar, während das Epithel an der Vaccineimpfstelle deutlich getrübt und verdickt ist, häufig auch eine zentrale Einsenkung und verdickte Ränder oder — durch Fluoresceineträufelung besonders schön darstellbare — Epitheldefekte zeigt; diese Epitheldefekte entstehen durch Abstoßung infizierter, in ihrem Zusammenhang gelockter Epithelzellen (Abb. 2).

Die Frage nach der Bedeutung der Guarnieri-Körperchen ist schon bei den Hypothesen über die Morphologie der Vaccineerreger gestreift worden. Hier soll kurz besprochen werden, ob diese von Guarnieri als die einzigen charakte-

ristischen Gebilde bezeichneten Körperchen tatsächlich auch heute noch als wesentlich für die Diagnose der Vaccineepitheliose bezeichnet werden dürfen.

Bisher konnten ernstliche Einwände gegen diese Auffassung nicht geltend gemacht werden; die Zweifel, die bald nach Guarnieris Entdeckung auftauchten, ob es sich nicht vielleicht um unspezifische Degenerationsprodukte handeln könne, sind bald verstummt. So mannigfaltig sie auch gedeutet wurden: an ihrem zahlreichen Auftreten im Hornhautepithel nach Vaccineimpfung war kein Zweifel möglich. Sie bilden hier einen so regelmäßigen Befund, daß sie der Vaccineepitheliose ihr typisches Gepräge geben (Abb. 3 und 4). Auch Paul (1914—1921) zweifelt nicht daran, daß bei der Hornhautimpfung mit Vaccine der Nachweis der Guarnieri-Körperchen frühzeitig gelingt, kam jedoch zu einer ganz abweichenden Auffassung derselben.

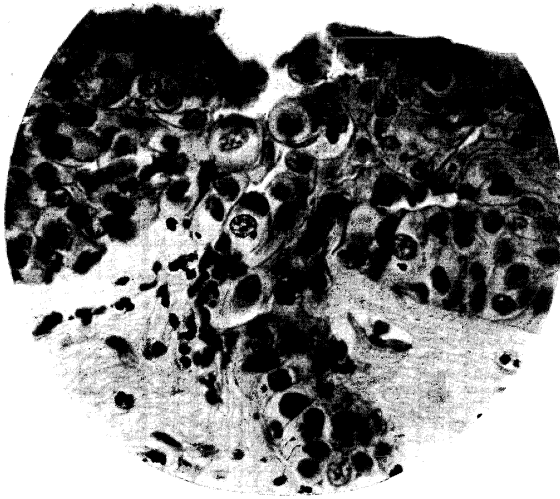


Abb. 2. Beginnende Lockerung der Epithelzellen im Zentrum der Impfstelle. Vergrößerung: 400fach.

näher eingegangen zu werden; es genügt, dieselbe als unvereinbar mit unseren Kenntnissen von der Zellvermehrung überhaupt, insbesondere von den Regenerationsvorgängen des Hornhautepithels bezeichnen, wie das Hallenberger (1918) getan hat.

In der Folgezeit trat das Interesse an der Schilderung der Vaccineepitheliose stark in den Hintergrund gegenüber dem Studium der Variolaepitheliose der Kaninchenhornhaut. Ungermann und Zuelzer (1920) streifen zwar auch das Bild der Epithelveränderung am Vaccineimpfherd; sie heben hervor, daß Unterschiede der Befunde von Guarnieri-Körperchen bei der Verimpfung von Variola- oder Vaccinematerial nur quantitativer, nicht qualitativer Art seien. Nach dem Habitus der Einschlusskörperchen konnten sie niemals entscheiden, ob zur Impfung verdünnte Lymphe oder Variolamaterial verwandt worden war.

Es wird für die Entscheidung der Frage, wie weit die Vaccineepitheliose von der Variolaepitheliose abweicht, genauer als dies bisher geschehen ist, eine einheitliche Impftechnik angestrebt werden müssen. Erst wenn zufällige Abweichungen bei der Impfverletzung nach Möglichkeit ausgeschaltet werden,

Er erklärte (1917), daß sie weder körperfremde Einschlüsse, noch Kernfragmente oder Degenerationsprodukte seien, sondern nur ein bestimmtes Entwicklungsstadium von endogen entstehenden, sich verjüngenden Epithelzellen darstellten, deren Bildung durch die pathologische Reizwirkung auf den formativen Apparat der infizierten Zellen zustande käme.

Auf diese Annahme, die durch keine stichhaltigen Beobachtungen gestützt wurde, braucht hier nicht

wenn auch Rasse und Alter der Impftiere ebenso wie Herkunft und Alter des Impfstoffes sich genau entsprechen, wird man entscheiden können, wie weit in der Natur beider Virusarten begründete Wirkungen auf die Form der Impfeitheliose von entscheidendem Einfluß sind.

### b) Variolaepitheliose der Kaninchenhornhaut.

Auch die Variolaepitheliose der Kaninchenhornhaut ist zuerst durch Guarnieri (1892) untersucht worden. Er stellte fest, daß nach dieser Impfung zum Teil Phlegmonen, zum Teil Veränderungen auftraten, die den nach Vaccineimpfung beschriebenen sehr ähnlich waren. „Nur die Epithelproliferation erfolgte rapider und der Heilungsvorgang der Kontinuitätstrennung rascher.“ Er wies auch darauf hin, daß die von ihm für die Pockenerreger gehaltenen Gebilde in der variolisierten Kaninchenhornhaut nicht so leicht nachzuweisen wären.

„Die Schwierigkeit, sie im frischen Präparat zu beobachten, erklärt sich daraus, daß selbst in den bestgelungenen Präparaten mitten in der starken Epithelhyperplasie nur hier und da an den Rändern begrenzte Gruppen von Zellen sitzen, welche den Parasiten enthalten, während die Mehrzahl der Epithelien absolut frei davon ist.“

Dann schilderte Monti (1894) nach Pockenimpfung charakteristische Knötcheneruptionen auf der Hornhaut, die mit vollkommener Heilung nach 10—12 Tagen endeten. L. Pfeiffer (1899) bildete den ersten Variolaherd im Schnitt ab

(Abb. 8). Borrel (1903) erzielte bei der Augenimpfung mit Variolagift eine nur mikroskopische kleine „Pustel“, die von ihm als eine Vaccinepustel im kleinen betrachtet wurde. Im Schnitt fand er dieselben Einschlüsse in den Epithel-

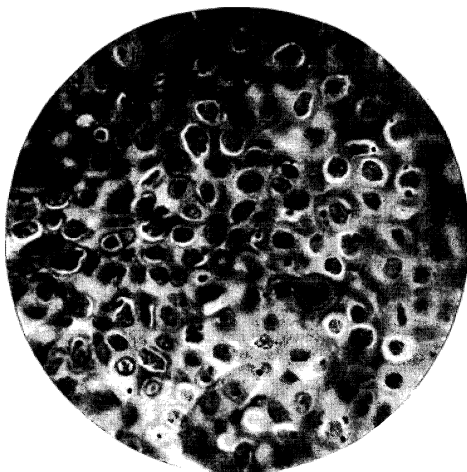


Abb. 3. Flachschnitt durch Vaccineepitheliose der Hornhaut. Am linken Rand Impfstelle 50 Stunden alt; nach rechts abnehmende Größe der Guarnieri-Körperchen. Vergrößerung: 300-fach. Original.

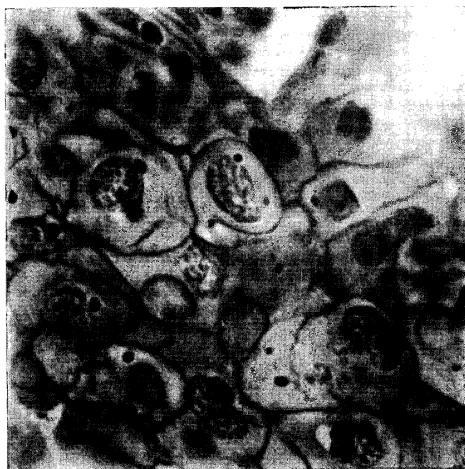


Abb. 4. Guarnieri-Körperchen im Randteil eines Impfherdes. Flachschnitt. Vergrößerung: 1:900.

zellen wie bei Vaccine, aber in sehr kleiner Zahl. Jürgens (1905) beschrieb Wucherung des Epithels, in dem Guarnieri-Körperchen auftraten. Die Wucherung wurde am 2. Tage so stark, daß die Impfstellen deutlich aus dem Niveau der Cornea heraustraten und als kleine durchsichtige Höcker sichtbar wurden. Paul (1914) beschrieb frühestens nach 36 Stunden bei variolapositiver Reaktion auf der vollkommen klaren und reizlosen, nur stark feuchtglänzenden Hornhaut auftretende, mit der Lupe nachweisbare, winzig kleine kalottenförmige Erhebungen, die wie Luftbläschen erschienen, aber nicht mit dem Augenlid fortgewischt werden konnten. Nach 48 Stunden waren diese „Inokulationsblättern“ mit freiem Auge sichtbar. Am 3.—4. Tage, bisweilen früher, begann Epithelabstoßung im Zentrum, die zur oberflächlichen Ulceration wurde. Es kam unter Trübung der Hornhaut zur Vernarbung. Wenn Paul den herausgeschnittenen Augapfel in Sublimatalkohol hängte, so traten die kleinen Herdnekrosen als kreideweiße Pünktchen und kreisrunde, zum Teil konfluierende Knötchen zutage. Genauer schilderte Paul (1916) diesen Vorgang in der Fixierungsflüssigkeit, auf den schon Hückel bei Vaccineimpfungen hingewiesen hatte und auf den er eine besondere Methode des Pockennachweises aufbaute, folgendermaßen:

In Sublimatalkohol traten Herderkrankungen des Hornhautepithels schon nach wenigen Minuten „in Form isoliert stehender und dann kreisrunder Knöpfchen oder bei Konfluenz dieser Knöpfchen in Gestalt von Rosetten oder eierstabförmigen Leisten schneeweiß zutage, während die übrige Hornhaut sich langsamer trübt und mehr matt weiß bleibt. Mitunter kommt es dabei stellenweise zur Epithelabhebung in Form herpesartiger Bläschen. Diese Erscheinung beruht, wie die histologische Untersuchung beweist, auf der spezifischen Wucherung und hydropischen Degeneration des infizierten Zellagers, das infolge seines erhöhten Serumgehaltes durch die Sublimatwirkung in dickerer Schicht gerinnt (fixiert wird) als die pathologisch unverändert gebliebenen Teile der Hornhaut.“

Ob diese Erklärung den Vorgängen ganz gerecht wird, mag einstweilen dahingestellt bleiben. Sicher ist, daß diese eigenartige Veränderung in der Lichtbrechung der frisch fixierten Hornhautveränderungen, in typischen Fällen es Anfängern in der Hornhautdiagnose der Pocken wesentlich erleichtert, die Impfherde als solche festzustellen.

Über die Beziehungen zwischen der Vaccine- und Variolaeepitheliose der Hornhaut äußerte sich Paul (1916) folgendermaßen: Die histologischen Epithelveränderungen gleichen wohl denen bei der Vaccineinfektion, unterscheiden sich jedoch von diesen in der Konfiguration der Herde ganz wesentlich. Paul nimmt mit Hückel an, daß die spezifische Verbreiterung des Epithels der vaccinierten Kaninchenhornhaut auf Zunahme des Zellumfanges infolge von stärkerer Durchtränkung von Zelleib und Kern mit Flüssigkeit zurückzuführen sei. Infolgedessen käme es nicht nur zu einer Verbreiterung des Epithels, sondern auch zu einer Verlagerung und Verwerfung der Zellschichten; das führe zu einer buckelartigen Emporhebung der darüberliegenden, weniger geschwellten Deckschichten.

Diese Erklärung trifft nach Paul auch für die Zellveränderungen der variolierten Hornhautepithelien zu, nur verlaufen sie hier viel langsamer und umschriebener, so daß sich kreisrunde Knöpfchen bilden, deren Zentrum bei vor-

geschrittener Entwicklung kreisrunde, wie mit einem Locheisen ausgeschlagene Epitheldefekte aufweisen.

Paul behauptete (1916), daß sich die histologischen Epithelveränderungen der Variola- und Vaccineinfektion zwar in manchen Punkten glichen, jedoch in der Konfiguration der Herde ganz wesentlich unterschieden. Allein durch die von ihm empfohlene makroskopische Untersuchungsmethode sei es möglich, Variola und Vaccine auseinanderzuhalten, was bisher auf histologischem Wege unmöglich war. Später (1917) schränkte er diese Behauptung dahin ein, daß sehr abgeschwächtes Vaccinematerial auch das makroskopische Bild variolaähnlich gestalte. Ob diese Angabe auf größeren Vergleichsreihen beruht und ob nicht sehr ähnliche Veränderungen nach Verimpfung von Variola- und Vaccinlymphe gleicher Keimzahl vorkommen können, bedarf entschieden eingehenderer Nachprüfung. So legen die schönen Abbildungen Gorinis (1903, Tafel XI, Fig. 3 u. 4) nahe, daß auch eine vollvirulente bakterienreine Lymphe ganz variolaähnliche makroskopische Hornhautveränderungen hervorrufen kann. Paul berichtet, daß beim Variolahügel nach 48 Stunden die Epithelabstoßung im Zentrum der Kuppe beginne und nach 96 Stunden, also nach 4 Tagen, zur Bildung eines kreisrunden, wie mit Locheisen ausgestanzten Kraters führt: diese Kraterbildung sei für Variola pathognomonisch. Das mag, wie die Photogramme Pauls belegen (s. Abb. 5) für viele Impfstellen zutreffen. Ob sich dadurch aber so scharfe Grenzen zwischen Variola- und Vaccineepitheliosen ziehen lassen, wie Paul es tut, bedarf gleichfalls der Nachprüfung.

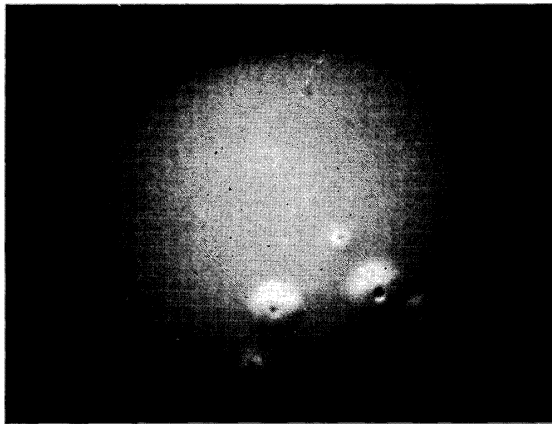


Abb. 5. Variolaepitheliose der Kaninchenhornhaut nach Einwirkung des Sublimatbades. 86 Stunden alte Impfstelle. Nach Paul.

Vas und Johan (1918) wiesen darauf hin, daß über Abscessen der Grundsubstanz sich Epithelhügel ausbilden können, die durch Flüssigkeitsansammlung zwischen den Epithelzellen bedingt sind. Eine histologische Untersuchung sei deshalb in jedem Falle notwendig und innerhalb von 3—4 Stunden möglich.

Ungermann und Zuelzer (1920) haben bei ihren Variolaimpfungen der Kaninchenhornhaut niemals so erhebliche Hügelbildungen an der Impfstelle gesehen, wie Paul sie abbildete. Sie fanden viel häufiger die Zapfenbildungen, also Epithelwucherungen, die Hornhautrisse ausfüllen; sie weisen aber darauf hin, daß sich die Verschiedenartigkeit der Bilder des Impfeffektes durch die wechselnde Art des Ritzens der Hornhaut erklären könne. Übrigens sei die lokale Epithelwucherung nicht spezifisch durch die Anwesenheit von Variola-Vaccinevirus bedingt, sondern Ausdruck des normalen Regenerationsbestrebens des Epithelgewebes. Auch die hydropischen Zellen, Mantelzellen, Schachtel-

zellen und Riesenzellen seien für den Pockenprozeß nicht spezifisch, wenn sie auch hier besonders gehäuft angetroffen würden. Nur die herdweise auftretenden Guarnieri-Körperchen können als für Pocken streng spezifische Gebilde anerkannt werden; sie trafen dieselben nur in den Epithelzellen der Proliferationsherde, und zwar in normalen wie auch in hydropischen Mantel- und Schachtelzellen, nicht aber in Riesenzellen. Wie Gins sich gegen makroskopische Unterschiede zwischen Variola- und Vaccineherden aussprach, betonen Ungermann und Zuelzer, daß die Unterschiede im Auftreten der Guarnieri-Körperchen nach Impfung von Variola- oder Vaccinematerial nur quantitativer Art seien. Loewenthal (1924) wies darauf hin, daß sich bei der Schweizer Epidemie die typische Pockenepitheliose häufig erst später als nach 48 Stunden soweit entwickelt habe, um makroskopisch nachweisbar zu werden. Ausnahmslos konnten die charakteristischen Hornhautveränderungen schon am lebenden Tier erkannt werden. Dagegen sind nicht alle an der Hornhaut wahrnehmbaren Veränderungen echte Epitheliosen. Andererseits kam es zeitweise zu Hornhautveränderungen, die makroskopisch weder frisch noch nach Sublimatwirkung erkennbar waren, sondern nur mikroskopisch durch den Nachweis typischer Guarnieri-Körperchen als variolös erkannt werden konnten. Aber die Befunde Loewenthals weichen noch in anderer Beziehung von den Angaben, die Paul, Gins, sowie Ungermann und Zuelzer über die Häufigkeit des Nachweises der Guarnieri-Körperchen in Schnittpräparaten machen, ab: er konnte nämlich in sämtlichen makroskopisch positiven Hornhäuten auch mikroskopisch Guarnieri-Körperchen nachweisen, was Gins nur in wenig mehr als 50% gelang. Wie weit diese verschiedenen Ergebnisse auf technischen oder epidemiologischen Einflüssen beruhen, ist nicht aus den Veröffentlichungen zu ersehen und bedarf weiterer Untersuchungen.

## VII. Morphologische Pockendiagnose.

Die Serodiagnostik der Pocken hat in den letzten Jahren große Fortschritte zu verzeichnen, deren Ausbau vielleicht einmal die morphologische Diagnostik bis zu einem gewissen Punkte überflüssig machen wird. Hierüber wird in demselben Bande der Ergebnisse aus berufener Feder berichtet werden.

Einstweilen kann aber die morphologische Methodik nicht entbehrt werden.

Mit Form und Bau der Pockenpustel beschäftigen sich auch Kliniker und Pathologen. Man könnte also zur morphologischen Pockendiagnose auch die Beurteilung der Entwicklung und des Aussehens des pockenverdächtigen Bläschens rechnen. So entscheidend diese Untersuchung in den meisten Fällen von Variola vera auch sein wird: gerade in den „seuchenhygienisch wichtigsten Fällen“ versagt sie oft. Deshalb wird hier auf diesen Punkt der Diagnose nicht eingegangen, sondern nur derjenige Teil der morphologischen Pockendiagnose besprochen werden, bei dem durch Untersuchung des Pustelinhalts und durch Tierversuch festgestellt werden soll, ob der Variolaverdacht sich bestätigt.

Die morphologische Diagnose der Pocken ist bisher auf zwei Wegen versucht worden:

- a) durch den Nachweis spezifischer Gebilde im Pustelinhalt des Menschen;
- b) durch die Tierimpfung.

### a) Nachweis spezifischer Gebilde im Pockenpustelinhalt.

Es leuchtet ohne weiteres ein, daß eine solche Methode das Ideal jeder Pockendiagnose wäre. Wenn es gelänge, durch unmittelbare Untersuchung eines frischen oder fixierten Präparates den Pockenerreger oder ein seine Anwesenheit in der verdächtigen Hauteruption beweisendes Gebilde darzustellen, so wäre damit dem Kliniker, der mikrobiologischen Untersuchungsstelle wie der Seuchepolizei ein unschätzbare Dienst erwiesen.

Aus der Zusammenstellung der als Erreger der Pocken beschriebenen feinsten Körnchenarten geht hervor (Tabelle 2, S. 14/15), wie schwierig diese Aufgabe sich gestaltet. Nach den Ergebnissen der Filtrationsversuche ist nicht daran zu zweifeln, daß der Erreger in dem feinen Körnchen-niederschlag enthalten sein muß, der sich färberisch darstellen läßt, wenn man Pustelinhalt fixiert und in geeigneter Weise färbt. Alle Untersucher sind darin einig, daß der spezifische Erreger im Pustelinhalt der Größenordnung von  $0,1-0,25 \mu$  entsprechen, also gerade noch mit bester Optik erkennbar sein muß.

Es ist das Verdienst Paschens, seit einer Reihe von Jahren für die Möglichkeit der Darstellung spezifischer Granula im Pustelabstrich von Variola und Varioloiskrankter eingetreten zu sein. Er hat ein Fixierungs- und Fär-

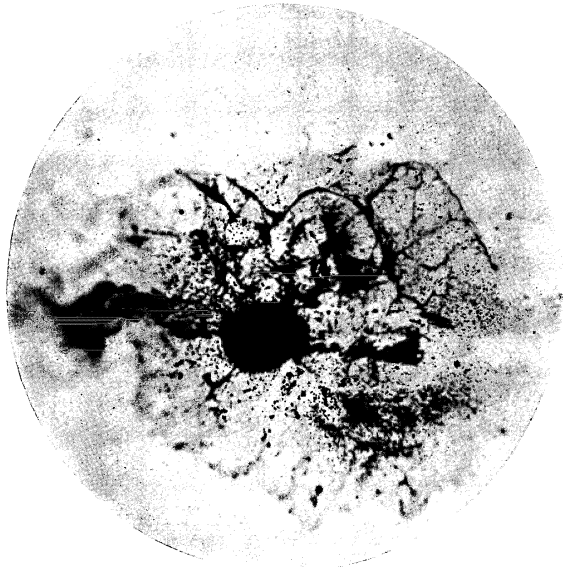


Abb. 6. Epithelzelle in retikulierender Kolliquation von einem Ausstrich von Kinderlympe 5 × 24 Stunden nach der Impfung. Sehr zahlreiche Elementarkörperchen ( $0,2 \mu$ ). Vergrößerung: 500fach. Nach Paschen.

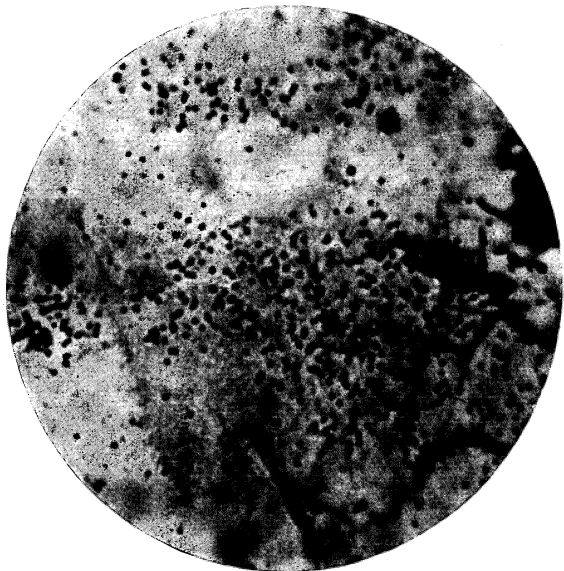


Abb. 7. Dieselbe Zelle von Abb. 6 bei 3000facher Vergrößerung. Nach Paschen.

bungsverfahren angegeben, durch welches es gelingen soll, den Erreger so deutlich darzustellen, daß auf diese Präparate hin die schwerwiegende Entscheidung binnen weniger Stunden getroffen werden kann, ob Variola, Variolois oder eine harmlosere Bläschenerkrankung vorliegt (Abb. 6 und 7).

Die von Paschen (1908, 1917) empfohlene Methode soll imstande sein, schon am ersten Eruptionstage der Variola, zu einer Zeit, wo das Exanthem nur im Gesicht bzw. der Stirn sichtbar ist, aus den Papeln die Elementarkörperchen in Reinkultur nachzuweisen und damit die Diagnose zu sichern.

Die Technik ist nach der Fassung von 1924 folgende:

#### Technik zur Darstellung der Elementarkörperchen (Paschensche Körperchen) in der Variolapustel.

1. Anritzen der Pustel mit der Ecke eines Deckgläschens.
2. Der austretende Gewebesaft wird mit der Kante des Deckgläschens unter leichtem Druck, um die Basalzellen mitzunehmen, aufgenommen und nach Art von Blutausstrichen auf Objektträger ausgestrichen.
3. Lufttrocknen.
4. Die Objektträger werden senkrecht in ein Glas mit destilliertem Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung gestellt auf 5—10 Minuten (bei älteren Präparaten länger). Sehr gut eignet sich auch Ringersche Lösung.
5. Objektträger senkrecht hinstellen zum Trocknen.
6. Nach vollständigem Trocknen Einlegen in Alk. abs. auf 1—24 Stunden oder in Methylalkohol auf 5 Minuten.
7. Trocknen der Präparate.
8. Übergießen mit Löffler-Beize (gut filtriert); auf der Kupferplatte oder über der Flamme erwärmen bis zum Dampfen.
9. Sorgfältig abspülen mit Aqu. dest.
10. Färben mit Ziehls Carbofuchsin (unverdünnt, sorgfältig filtriert).
11. Abspülen mit Aqu. dest. Bei Überfärbung kurzes Eintauchen in absoluten Alkohol oder 5 Minuten in 5proz. Tanninlösung, darauf sorgfältig nachspülen mit Aqu. dest.
12. Trocknen zwischen Fließpapier.

Paschens Befunde wurden von C. Fraenken (1912), Postulka (1913), Leschke (1917), Hallenberger (1917), Fahr (1917), Kossel (1919) bestätigt. Fahr (1917) wies darauf hin, daß die zur Verwendung kommende Löffler-Beize nicht zu frisch sein dürfe und einen etwas grünen Farbenton angenommen haben sollte. Paul (1914) hielt es für schwierig, bei Varicellen erhaltene Körnchen von den bei Variola beobachteten zu unterscheiden. Auf den Einwand Paschens (1917): die bei Varicellen auftretenden Körperchen fänden sich nicht in den Epithelien, seien nicht so scharf rund und leuchtend rot wie bei Variola, erwidert Paul (1919): „Es bedarf eben auch erst besonderer Übung und Erfahrung, um aus der Verschiedenheit der Zahl, Färbungsintensität und morphologischer Merkmale bei Elementen von so winziger Kleinheit ein sicheres differentialdiagnostisches Urteil zu gewinnen. Auch macht die Feststellung der intraepithelialen Anwesenheit der Elementarkörperchen, worauf Paschen ein so großes Gewicht legt, in den nach dem angegebenen Verfahren sich intensiv überfärbenden Epithelzellen ganz erhebliche Schwierigkeiten.“



Wenn Unger mann und Zuelzer (1920) auch kein abschließendes Urteil über ihre Erfahrungen mit der Färbung des Paschenschen Körnchen geben, so sind doch ihre Mitteilungen um so beachtenswerter, als sie nach persönlicher Unterweisung des Urhebers der Methode arbeiteten.

In der Mehrzahl der Fälle, in denen sie Pockenpusteleiter nach der Methode Paschens untersuchen konnten, waren die Ziehl-gefärbten Körnchen viel zahlreicher als in Eiterausstrichen anderer Herkunft. In „manchen dieser Präparate“ waren sie nicht nur in ungeheurer Menge, sondern auch in auffallender Verteilung, bestimmten Zellgruppen anhaftend, auch in deren Innerm nachweisbar, während sie in anderen Teilen des Präparates fehlten. „Der Anblick solcher Präparate erweckt in der Tat den Eindruck“, schreiben Unger mann und Zuelzer S. 84, „daß es sich hier um besondere, organisierte, spezifische Gebilde handelt und nicht um normale oder durch Degenerationsvorgänge gebildete Granula, die sich doch wohl gleichmäßig über das ganze Präparat verteilt finden müßten.“ In einem Falle lagen die in großer Zahl vorhandenen Körnchen in annähernd gleich großen, etwa 50–100 solcher Gebilde umfassende Gruppen zusammen.

Für die Bewertung der Methode ist aber wohl entscheidend, wenn Unger mann und Zuelzer schreiben:

„Die praktische Bedeutung der Paschenschen Körperchen für die Pockendiagnose wird dadurch beeinträchtigt, daß sie in geeigneten Ausstrichen virulenter Materialproben nicht immer zu finden sind. In manchen Fällen war die Zahl der Körnchen nicht größer als in einem beliebigen nichtspezifischen Eiterausstrich. Ausstriche von infizierter Kaninchenhornhaut und Vaccinepusteln des Kaninchens ergaben ebenfalls negative oder unklare Resultate.“

Unger mann und Zuelzer betrachten ihre wechselnden Ergebnisse sehr vorsichtig noch nicht als Widerlegung der spezifischen Natur der Paschenschen Körner, konnten dieselben aber bei spärlichem Vorhandensein, trotz besonderer in dieser Richtung angestellter Versuche, nicht von belanglosen Eiweißgranulis unterscheiden. Sie glauben aber nach allem, daß diese Körnchen eingehende Beachtung verdienen und bei der weiteren Erforschung der Variolavaccine eine wichtige Rolle spielen werden. Sie halten es für möglich, daß die Elementarkörnchen vielleicht eine besondere Erscheinungsform des Pockenerregers seien. Für die Pockendiagnose ist der Nachweis dieser Körperchen insofern noch verbesserungsbedürftig, als er bis jetzt nicht gestattet, wenige dieser Gebilde als solche unter den in jedem Ausstrich von Eiter zahlreich vorhandenen Eiweißgranula zu erkennen. Die Körnchen können leider nicht in einer ihre Erkennung schon jetzt gestattenden Masse in jedem Falle oder in jedem Stadium der Pocken nachgewiesen werden. — Scott und Simon (1923) schätzen unter dem Vorbehalt, daß sie nur in begrenztem Umfang Erfahrungen damit sammeln konnten, die Paschensche Probe als weniger geeignet für den Gebrauch in öffentlicher Untersuchungsanstalt wie die Paulsche Probe. In der Hand erfahrener Beobachter und mit einwandfrei entnommenem Material mag sie Befriedigendes leisten. — Gins (1925) faßt seine bei den Pockenausbrüchen der Jahre 1916/17 in Preußen gesammelten Erfahrungen dahin zusammen, daß die Ausstrichmethode nach Paschen ein wesentliches Hilfsmittel darstellen könne. Da der Nachweis der Elementarkörnchen jedoch nur im noch nicht getrühten Pustel-

inhalt überzeugend möglich ist, seien die Resultate in der Untersuchungspraxis nicht immer eindeutig. Der Wert des Verfahrens für diagnostische Zwecke könne erst nach Prüfung an größerem Material ermittelt werden. Allen Bedenken gegenüber hält Paschen (1924) daran fest, die Ausstrichmethode entspräche der Forderung nach Darstellung des Erregers. Nach vieljährigen Erfahrungen an Menschen- und Affenblättern sowie nach unzähligen Untersuchungen von Kinderlympe könne er die Methode auf das wärmste empfehlen; „sie arbeitet schnell und sicher, ohne Laboratoriumstier, mit derselben Genauigkeit wie die Untersuchung auf *Spirochaeta pallida* und auf Tuberkelbacillen“.

Sobald der Beweis für diese Leistungsfähigkeit des Verfahrens erbracht sein wird, werden freilich alle noch zu schildernden Nachweisverfahren der Blättern überflüssig sein.

### b) Tierimpfung.

Wer sich mit dem Auftreten der Guarnieri-Körperchen im Hornhautepithel des Kaninchens beim Guarnierischen Impfexperiment vertraut gemacht hat, mußte wünschen, diese Methode auch in den Dienst des Pockennachweises zu stellen. Und so teilte unmittelbar nach der Entdeckung der Guarnieri-Körperchen

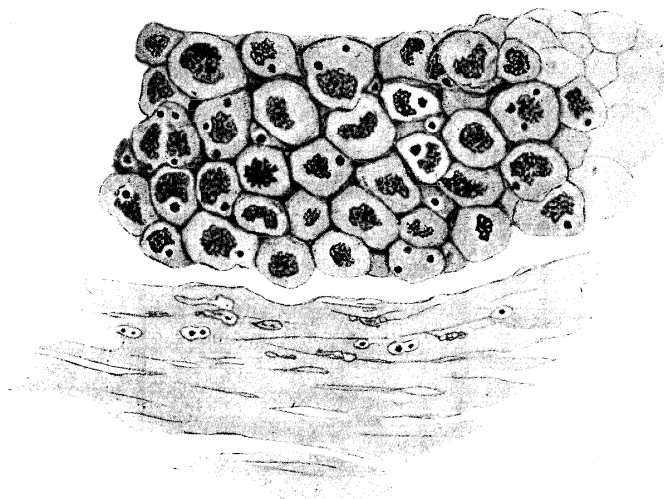


Abb. 8. Variolaepitheliose im Hornhautepithel des Meerschweinchens mit zahlreichen Guarnieri-Körperchen. 48 Stunden alt.  
Nach L. Pfeiffer.

zunächst Monti (1894) mit, daß die Methode sich zum Nachweis der Verteilung des Pockengiftes in der Pockenleiche eignet: vereinzelt gelang ihm die Impfung mit Knochenmark, Lunge und Hoden von Pockenleichen; stets virulent waren die variolösen Haut- sowie Schleimhautstücke aus Larynx und Pharynx. Niemals konnte er mit der

Methode in Herzblut, Leber, Milz, Gehirn oder in den Nieren Guarnieri-Körperchen nachweisen.

Als erster hat Salmon (1897) die Hornhautimpfung als diagnostisches Hilfsmittel zur Unterscheidung der Variola von ähnlichen Krankheitsbildern vorgeschlagen. Über den ersten praktischen Versuch berichtete L. Pfeiffer (1899), der durch Impfung der Hornhaut von 3 Meerschweinchen die Diagnose „Variolois“ durch den Nachweis charakteristischer Epithelveränderungen nach 48 Stunden experimentell bestätigen und damit die angezweifelte Berechtigung

der Absonderung des Kranken einwandfrei beweisen konnte (Abb. 8). In den Jahren 1897—1899 konnte v. Wasielewski (1901) dreimal in Kaninchenhornhäuten durch Übertragung frischen Pustelinhalts von 3 Pockenkranken Guarnieri-Körperchen nachweisen; einmal gelang der Nachweis im Schnittpräparat nach 24 Stunden, im abgeschabten Epithel wurden sie nach 19 Stunden vergeblich gesucht, nach 27 Stunden in ziemlich beträchtlicher Anzahl nachgewiesen. Er schrieb: „Über die Zuverlässigkeit dieses Impfverfahrens für die Pockendiagnose jetzt schon abschließend zu urteilen, würde verfrüht sein. Vor allem muß der Ausfall von Kontrollimpfungen mit dem Pustelinhalt pockenähnlicher Hautaffektionen in größerem Umfange abgewartet werden. In jedem Falle berechtigen die bisherigen Erfahrungen aber zu der Hoffnung, daß das Guarnierische Impfexperiment die Pockendiagnose erleichtern wird.“

Im Jahre 1903 soll Lebrado (zit. nach Councilman 1904) die Angaben Guarnieris bestätigt und den großen praktischen Wert der Hornhautimpfung als Mittel für Feststellung der Diagnose Pocken in zweifelhaften Fällen erkannt haben. In demselben Jahre hat auch Paschen die Hornhautimpfung zur Differentialdiagnose gegen Varicellen herangezogen.

Die Seltenheit echter Pocken erschwerte in Deutschland Versuche in dieser Richtung. Trotz der bereitwilligen Unterstützung der preußischen Medizinalverwaltung blieb das einem von uns (v. Wasielewski) zugänglich gemachte Material in den Jahren 1903/04 zu klein, um daraufhin die Methode empfehlen zu können. Immerhin zeigte sich bei einem im Januar/Februar 1904 gemeinsam mit Jürgens durch Hornhautimpfungen verfolgten Falle die Methode als negativ bei Varicellen. Im Laufe des Sommers 1904 glückte es dann Jürgens, mit derselben Technik bei einer Reihe von Pockenverdachtsfällen, die in der Charité Aufnahme fanden, die Brauchbarkeit der Hornhautaschenimpfung für die ätiologische Pockendiagnose zu bestätigen. Er faßte seine Erfahrungen 1905 in folgender Weise zusammen:

„Die diagnostische Verwertung des Impfversuches beruht auf einer eigentümlichen Reaktion der Kaninchencornea, die in der Wucherung des Epithels und in dem Auftreten der bekannten Körperchen in den Epithelzellen beruht. Etwas beeinträchtigt wird der Wert dieser Diagnose allerdings dadurch, daß die notwendigen histologischen Untersuchungen immer erst mehrere Tage nach der Impfung vorgenommen werden können. Zwar genügt für den geübten Beobachter das makroskopische Aussehen der Reaktion am lebenden Kaninchenauge, doch wird besonders in anscheinend negativen Fällen die mikroskopische Untersuchung der Cornea nachfolgen müssen.“

Auch Jürgens empfahl, durch fast tangential geführte Stiche einer sehr spitzen und scharfen, mit Pustelinhalt infizierten Lanzettadel das Cornealepithel mehrfach zu verletzen und nachträglich noch etwas Pustelinhalt auf diese verletzte Cornea zu bringen. Diese Stiche brauchten nur so fein und oberflächlich zu sein, daß sie auch bei fokaler Beleuchtung nur eben sichtbar waren. Schon nach 12—24 Stunden traten eigentümliche Veränderungen auf. Die Impfstellen wurden deutlicher sichtbar, bei guter Beleuchtung des Auges sah man eine Wucherung des Epithels, ohne daß eine ausgesprochene Trübung der Corneastelle vorhanden war. Am 2. Tage wurde diese Wucherung meist so stark,

daß die Impfstellen deutlich aus dem Niveau der Cornea oberflächlich heraus-traten und als kleine durchsichtige Höcker sichtbar wurden. Nach allen Impfungen mit Varicellenbläscheninhalt und überhaupt mit solchem Material, das nicht aus Variola- oder Vaccinepusteln stammt, sah Jürgens am Tage nach der Impfung eine viel geringere Reaktion. Die nach Variolavaccineimpfung auch in den nächsten Tagen noch zunehmende Epithelwucherung fehlte bei jeder Impfung mit anderem Material; hier folgte schnell Rückbildung und Heilung der Verletzung. Nach dem 2. oder 3. Tage begann Abstoßung des Variolavaccinehöckers; erst in der 2. Woche oder später erfolgte die Vernarbung.

Die mikroskopische Untersuchung der Impfstellen führte Jürgens gewöhnlich 2 Tage nach der Impfung aus. Bei frischer Untersuchung des Hornhautepithels erscheinen die Guarnierischen Körperchen auch nach Variolaimpfung als hellglänzende rundliche Gebilde innerhalb der Epithelzellen neben den Kernen, wie sie nur nach Impfung mit Variola- oder Vaccinematerial angetroffen werden. Täuschungen durch Epithelzelltrümmer oder Leukocyten können vermieden werden, wenn nie auf einzelne oder einige nicht näher definierbare Gebilde die Impfung als positiv bezeichnet wird: es muß eben das Gesamtbild der Reaktion berücksichtigt werden. Schon makroskopisch müssen die Impfstellen Epithelwucherungen erkennen lassen, und im mikroskopischen Bilde müssen zahlreiche Körperchen in den Epithelzellen des den Stichkanal ausfüllenden Epithelzapfens nachweisbar sein. Jürgens empfahl, der Untersuchung im frischen Präparat ein genaues Studium im fixierten und mit Eisen-hämatoxylin gefärbten Präparat anzuschließen.

Trotz aller dieser Hinweise, denen sich eine Reihe von mikrobiologischen Lehrbüchern anschlossen, blieben Untersuchungen im großen Stil über die Leistungen des Hornhautimpfversuches für die Pockendiagnose, wie sie Wasielewski (1901) gefordert hatte, aus. Zwar wies Paschen (1911) bei Gelegenheit der Demonstration seiner Ausstrichmethode zum Nachweis der Elementarkörnchen darauf hin, es sei bisher für die Entscheidung der Differentialdiagnose zwischen Variolois und Varicellen der Ausfall der Hornhautimpfung beim Kaninchen ausschlaggebend gewesen. Aber er hob hervor, daß bis zur Entwicklung der spezifischen Guarnieri-Körperchen  $1\frac{1}{2}$ —2 kostbare Tage verlorengingen. „Ein geübtes Auge kann dann makroskopisch aus der charakteristischen Trübung der Hornhaut die Wahrscheinlichkeitsdiagnose stellen; zur definitiven Diagnose durch Ausstrich oder Schnittpräparate bedarf es weiterer Zeit.“

In Kliniken mag das Hornhautimpfverfahren häufiger angewandt sein, ohne daß darüber berichtet wurde. Beispielsweise scheint Jochmann (1913/14) sich auf größere Erfahrungen gestützt zu haben, als er sie empfahl. Aber in der medizinalpolizeilichen Praxis vermochte sie, wie Kirchner (1917) mit Recht hervorhob, nicht Fuß zu fassen. Das lag gewiß zum großen Teil an der Technik, die immerhin etwas mehr histologische Schulung voraussetzte, als die meisten Untersucher, die hierfür in Frage gekommen wären, besaßen. Zum Teil war es ein gewisses Mißtrauen gegen die diagnostische Bewertung von Gebilden, die gerade von den meisten Pathologen als Degenerationsprodukte gedeutet wurden.

Andererseits bestand aber, wie Paul u. a. betonen, bei der Seltenheit der Pocken in Deutschland kein dringendes praktisches Bedürfnis für die Ver-

besserung der Pockendiagnose, sonst hätten die Medizinalbehörden gewiß schon früher eine Prüfung des mehrfach empfohlenen Hornhautimpfversuches veranlaßt.

Anders lagen die Dinge in Österreich-Ungarn, wo der Impfschutz in den verschiedenen Landesteilen sehr ungleichwertig, die Gefahr der Pockeneinschleppung brennender und deshalb die Gelegenheit zur Erprobung des praktischen Wertes ungleich günstiger war als in Deutschland. Trotz dessen dauerte es auffallend lange, bis man diese Gelegenheit ausnutzte, und erst im Jahre 1914 — das sind 15 Jahre nach der ersten praktischen Anwendung des Versuches für medizinalpolizeiliche Zwecke durch L. Pfeiffer und 9 Jahre nach der Veröffentlichung der Jürgensschen guten Erfahrungen mit dieser einfachen Methode — hören wir von planmäßigen Bestrebungen.

Zunächst mußte geprüft werden, ob auch das Virus der Pocken ebenso sicher an der Kaninchenhornhaut haftet wie der Vaccinekeim. Paul glaubte diese Frage unbedingt bejahen zu können und sprach 1914 aus: „Die Kaninchenhornhaut ist auch für das Variolavirus sehr empfindlich.“

Er kam zu dieser Auffassung auf Grund seiner neuen Impftechnik, die sich für den Ausfall seiner Versuche als bedeutsam erweisen sollte. Er verließ nämlich die von Guarnieri, Wasielewski und Jürgens aus guten Gründen, aber vielleicht allzu großer Vorsicht bevorzugte Taschenimpfung und wählte die einfachere und wirkungsvollere Strichimpfung, wie er sie aus der Lymphgewinnung am Kalbe kannte. Er „scarifizierte“ die Hornhautoberfläche; ob er darunter von vornherein eine gitterförmige Strichelung verstand oder diese Querstriche erst später anlegte, geht aus seinen Veröffentlichungen nicht hervor. Jedenfalls erreichte er durch diese breite Erschließung des Hornhautepithels eine viel größere Haftfläche für das Pockenvirus, als selbst eine mehrfache taschenförmige Verletzung bieten konnte. Und damit erhöhte er fraglos die Aussichten für einen positiven Ausfall des Impfversuches.

Diese Impfmethode, die Paul offenbar auch bei seinen Vaccinestudien anwandte, erklärt aber auch, weshalb er durch den unterschiedlichen Ausfall der Vaccine- und Pockenimpfung auf der Kaninchenhornhaut so überrascht wurde. Der starke Keimgehalt vollwirksamer Kuhpockenlymphe bedingt bei umfangreicher Verletzung der Kaninchenhornhaut durch Strichelung oder Gitterung eine sehr stürmische gleichmäßige Durchsetzung des zur Regeneration gereizten Epithels. Es treten infolgedessen die Wucherungserscheinungen des Epithels in den Hintergrund. Breite Impfgeschwüre, ja allgemeine Trübungen der ganzen Hornhaut sind die Folge. Pauls Schilderungen dieser Form der Vaccineepitheliose erwecken den Eindruck, daß er das bezeichnende Bild der vaccinalen Einzelimpfstelle augenscheinlich zunächst gar nicht kannte und deshalb auch nicht zum Vergleich heranziehen konnte. Er mußte infolgedessen zu der Anschauung gelangen, daß die nach Impfung mit Pockeneiter beobachteten spärlicheren und isolierteren Veränderungen etwas grundsätzlich anderes seien.

Für die Einführung der Hornhautimpfmethode in die Praxis war es zunächst ein Vorteil, wenn er glaubte, im Sublimatbade der variolisierten Hornhaut ein sicheres Kriterium des positiven Impferfolges gefunden zu haben. Diese jedem Vaccineforscher geläufige Erscheinung weist unzweifelhaft die Ausbildung eines Epithelhügels an der Impfstelle für den Anfänger überzeugender nach als die

Frischuntersuchung bei fokaler Beleuchtung. Immerhin gelingt es dem Geübten mit geeigneter Beleuchtungsquelle annähernd ebenso sicher, die Epithelwucherung am lebenden Auge zu erkennen. Fraglich erscheint nur, ob die makroskopische Feststellung einer solchen mit Hilfe des Sublimatbades die Pockendiagnose so sicher entscheidet, wie Paul angibt, und wie weit es zulässig ist, die verantwortliche Stellung einer ätiologischen Pockendiagnose Ungeübten zu übertragen.

Paul selbst machte 1914 nach seinen Erfahrungen an 22 Fällen die Einschränkung: „Selbstverständlich muß histologische Untersuchung der sorgfältig fixierten und in aufsteigendem Alkohol gehärteten Cornea zur Kontrolle des makroskopischen Befundes nachfolgen.“ Es genügt aber seiner Ansicht nach, das histologische Bild der für Variola und Vaccine charakteristischen Herdnekrose, das am reinsten nach 36—48 Stunden ausgebildet sei, zur Ergänzung des Sublimatbadbildes heranzuziehen, während er auf Feststellung der Guarnierischen Körperchen gänzlich verzichten zu können glaubte. Er schrieb: Die Guarnierischen Körperchen finden sich erst nach Einsetzen der zentralen Epithelloslösung. Für die Feststellung der Eigenart der variolösen Epithelnekrose in den Frühstadien, und dies ist für die Stellung der Frühdiagnose wichtig, ist also ihr Erscheinen oder Fehlen keineswegs entscheidend. Erst da, wo die Herdnekrosen im Sublimatbade deutlich hervortreten, fand er regelmäßig Guarnierische Körperchen in wechselnder Menge.

Paul hat in den folgenden Jahren (1915/18) durch Vorträge, Demonstrationen und Veröffentlichungen für die Verwendung des Guarnierischen Impfversuches im Dienste der Pockenbekämpfung erfolgreich gewirkt. Die Pockenverbreitung während des Weltkrieges in Galizien und anderen Teilen Österreich-Ungarns bot Material in Fülle. Auch in Deutschland waren die kleinen Pockenausbrüche der Jahre 1916/17 geeignet, die praktische Bedeutung des Hornhautimpfverfahrens auf breiterer Grundlage zu erproben. Die günstigen Erfahrungen, über die Gins und Pauls Mitarbeiter (1916) berichteten, waren der Anlaß, das Verfahren auch in den Dienst der amtlichen Seuchenbekämpfung Preußens zu stellen und durch Erlaß vom 20. XII. 1916 die Einsendung geeigneter Untersuchungsproben von Pocken und Pockenverdacht an das Institut Robert Koch vorzuschreiben.

Auf die Einzelheiten der Technik und der Auslegung des Befundes einzugehen, ist hier nicht der Ort. Sehr bald wurde erkannt, daß der negative Ausfall der Hornhautimpfung nichts entscheidet. Sobald klinisch Verdacht bestand, sollte derselbe auch nach negativer Hornhautuntersuchung aufrechterhalten werden. Als auch theoretisch bedeutsam hoben Friedemann und Gins (1917) Fälle mit positivem Hornhautbefund hervor, obgleich Pocken nicht in Frage kamen. Darunter befanden sich 5 Fehldiagnosen bei Windpocken. Die Verfasser fanden weiterhin schwach positive Tierversuche bei einem Fall von Bromacne, bei einem Fall von Impetigo contagiosa und bei 4 Fällenluetischer Exantheme: im ganzen bei 1000 Diagnosen 1,1% Fehlschläge. Die Verfasser halten es deshalb für notwendig, einzelne milchweiße Herde auf der Hornhaut mit einigem Mißtrauen zu betrachten und lieber eine unentschiedene Diagnose abzugeben, wenn nicht einwandfrei positiver Befund erhoben werden kann, besonders in denjenigen Fällen, in denen pustulöse Syphilide in Frage kommen können. Die mikro-

skopische Untersuchung läßt leider in derartigen Fällen häufig im Stich, da es nicht regelmäßig gelingt, bei schwach positiven Fällen in den kleinen Papeln die Guarnieri-Körperchen in einer für die Diagnose ausreichenden Weise aufzufinden. Immerhin gelang es doch, in mehreren der obenerwähnten Fälle durch die mikroskopische Untersuchung überzeugend nachzuweisen, daß Variola nicht in Frage kommen konnte.

Von Gerloczy und Vas (1917) berichteten, daß von 22 Blatterfällen 17 positiv, 5 negativ waren; in 77% der Fälle stimmte die klinische Diagnose mit der Hornhautprobe. Sie erklären Mißerfolge mit der Qualität und zu geringen Quantität des eingesandten Impfmateri als. Wolf (1917) stellte das bis dahin in der Literatur vorliegende Material zusammen und berichtete über geeignete Beobachtungen aus dem Lodzer Krankenhaus. Vas und Johan (1918) hatten 20–25% Versager der Hornhautimpfungen in positiven Fällen. In einem Falle, in dem 24 Stunden nach der Impfung Entzündungserscheinungen störten, konnten sie durch Verimpfung einer Glycerinemulsion des Materialrestes eine reizlose positive Reaktion erzielen. Sie halten in allen zweifelhaften Fällen die Untersuchung im Schnittpräparat für unerläßlich.

Die letzte Zusammenstellung der von Paul empfohlenen Technik findet sich in seinem 1919 veröffentlichten Übersichtsreferat: Ätiologische Untersuchungen bei Variola. Sie kann hier nicht im einzelnen besprochen oder wiedergegeben werden. Es sei nur darauf hingewiesen, daß die Angabe Pauls: „Sekundäre Eiterblasen sind zur Materialentnahme ungeeignet“, nicht für alle Epidemien zutrifft. Wir erhielten mit dem Inhalt solcher Bläschen in Bern (1925) ganz einwandfreie Epitheliosen mit sehr zahlreichen Guarnieri-Körperchen. Das schonende Antrocknen des zähen Pustelinhalts an reinen Glasflächen hat sich bewährt und ist einfacher als das früher meist geübte Aufsaugen in Capillaren. Wir ziehen Spatel aus dickem Glas den von Paul empfohlenen Objektträgern vor. Über die Dauer der Haltbarkeit des Virus in angetrockneten Schichten sind genauere Ermittlungen erwünscht. Über den weiteren Ausbau des Guarnierischen Impferperimentes für diagnostische Zwecke folgen technische Mitteilungen demnächst an anderem Ort.

Wichtige Beiträge zur Beurteilung der Hornhautimpfstellen für die Pockendiagnose brachten die Arbeiten von Ungermann und Zuelzer (1919/20). Sie wiesen darauf hin, daß nicht nur schwache unbestimmte, sondern auch sehr starke, über die ganze Hornhaut ausgebreitete Veränderungen mitunter bei Variola diagnostische Schwierigkeiten bereiten können. Am schwersten sind kleine Herde, die in geringer Anzahl auftreten, zu beurteilen. Hier ist die mikroskopische Untersuchung unerläßlich.

Als Nachteile der Schnittmethode führen sie den Zeitverlust und die Schwierigkeit an, die echten Epithelioseherde zu entdecken, in denen allein auf das Auffinden der Guarnieri-Körperchen gerechnet werden kann. Der Nachweis der Guarnieri-Körperchen sei aber diagnostisch entscheidend. Es gelang ihnen, bei Frischfärbung abgeschabten Hornhautepithels diese Gebilde schon mit schwachen Vergrößerungen zu erkennen und dadurch den Nachweis zu erleichtern. Die Herstellung eines solchen Präparates dauerte etwa 1 Stunde. Ungermann und Zuelzer haben die Guarnieri-Körperchen mit ihrer Frischfärbemethode in positiven Epitheliosen der Variolahornhaut nie vermißt, während sie dieselben

in Schnittpräparaten ausgebildeter Pockenherde nicht selten vergeblich suchten. Für die Praxis empfehlen sie, beide Kaninchenaugen zu impfen, ein Auge nach 48 Stunden zu enucleieren und im Sublimatbad zu untersuchen. Lassen sich hier Epitheliosen nachweisen, so versuchen sie durch Frischfärbung des vom anderen Auge abgeschabten Epithels und durch Nachweis der Guarnieri-Körperchen die Diagnose zu sichern. Fehlen typische Pockenherde auf dem ersten Auge, so wird das zweite nach weiteren 24 Stunden enucleiert und zwecks Nachweis der Guarnieri-Körperchen im Schnittpräparat verarbeitet.

Über eingehendere Versuche, das Guarnierische Impfexperiment unter Verzicht auf den Nachweis von Guarnieri-Körperchen für die Varioladiagnose zu verwerten, berichtete Silberschmidt (1923). Er entnahm das Material in ähnlicher Weise wie Paul, beschränkte sich aber bei der Hornhautimpfung auf 3—4 horizontale und vertikale oberflächliche Verletzungen mit einer Impflanzette. Silberschmidt bediente sich zu Beginn seiner Untersuchungen der Sublimatfixierung enucleierter Augen, gab aber dies Verfahren auf und zog die direkte Untersuchung mit der Lupe am lebenden Auge vor, weil man dann die Untersuchungszeit verlängern und die Untersuchung nach Belieben wiederholen kann, was ein großer Vorteil ist. Silberschmidt erhielt unter 99 untersuchten Fällen 64 mal eine positive, 3 mal eine zweifelhafte und 22 mal eine negative Reaktion. Von 10 Varicellenfällen ergaben 9 einen absolut negativen Befund. In einem Falle konnte er nach 48 Stunden 3 kleine verdächtige Epithelverdickungen beobachten, die am 3. Tage ganz verschwunden waren; Silberschmidt rät auf Grund dieser Beobachtungen, in verdächtigen Fällen mit der endgültigen Beurteilung bis zum 3. Tage zu warten. In einem Drittel der positiven Fälle waren die Epithelverdickungen schon nach 24 Stunden so ausgesprochen, daß Silberschmidt sich für berechtigt hielt, die sichere Diagnose auszusprechen. In 6 anderen — positiven und negativen — Fällen zog er vor, damit bis zum 3. Tag (60—72 Stunden) zu warten.

Streng genommen sprechen die Mitteilungen von Silberschmidt nicht für die Paulsche Methode, sondern für das von Wasielewski und Jürgens empfohlene Hornhautimpfverfahren nach Guarnieri. Nur glaubt er auch hierbei auf den Nachweis von Guarnierischen Körperchen verzichten zu können, wovon von den meisten Untersuchern gewarnt wurde.

Scott und Simon (1923) erhielten bei Verimpfung von 18 Variolaeiterproben vom 4.—8. Krankheitstag 17 mal einen positiven, 1 mal einen zweifelhaften Befund im Sublimatbad; alle Kontrollen blieben negativ. Nur einmal ergab eine Streptokokkenimpfung ein zweifelhaftes Bild im Sublimatbad, das aber bei der histologischen Untersuchung als negativ erkannt wurde, während hier sämtliche Variolaproben positiv waren.

Hoffmann (1924) kam in Habana auf Grund seiner Hornhautbefunde zu der Auffassung, daß Alastrim eine milde Form der Pocken sei, während Arago (1911) die Ansicht vertreten hatte, daß beide Krankheiten nicht identisch seien. Hoffmann weicht, wie Gins (1916), an Objektträger angetrocknetes Material in 50 proz. Glycerin auf. Zur größeren Sicherheit kann Schnittuntersuchung folgen. Versager der Hornhautimpfung wurden nicht beobachtet. Jorge (1924) berichtet im Gegensatz dazu von vergeblichen Bemühungen, die Krankheiten auf irgendwelche Versuchstiere zu übertragen (Azoren und Martinique). Diese



widersprechenden Ergebnisse lassen eine Klärung des Alastrimproblems dringend wünschenswert erscheinen.

Möglicherweise liegen hier ähnliche Verhältnisse vor wie bei der milden Pockenepidemie der Schweiz, wo Loewenthal (1924) die Entwicklung makroskopisch erkennbarer Veränderungen vielfach erst 72 Stunden anstatt 36 bis 48 Stunden nach der Impfung feststellen konnte. Loewenthal fand in großem Umfang mikroskopische Untersuchung notwendig, weil makroskopisch keine positive Diagnose möglich war, während der Nachweis von Guarnieri-Körperchen sowohl bei Anwesenheit wie bei Fehlen von Epithelverdickungen gelang. Fehldiagnosen kamen in 1% der Fälle vor, lassen sich aber nach den gemachten Erfahrungen voraussichtlich einschränken. Loewenthal konnte ausnahmslos die charakteristischen Hornhautveränderungen schon am lebenden Tier erkennen, legt aber trotzdem Wert auf das Töten der Tiere, weil anscheinend im Leben positive Hornhautbefunde sich nach der Fixierung als Täuschungen herausstellten. Aus seinen Untersuchungen geht überzeugend die Notwendigkeit hervor, stets, auch bei makroskopisch negativen Befunden die mikroskopische Untersuchung folgen zu lassen, wenn man die Leistungsfähigkeit des Guarnieri-schen Impfversuches voll ausnutzen will. Als er so vorging, erzielte er bei 299 Materialproben 158mal ein positives Ergebnis; hiervon waren 37, also fast ein Viertel, nur nach mikroskopischer Untersuchung und Feststellung der Guarnieri-Körperchen diagnostizierbar. Dadurch wird die Zuverlässigkeit der biologischen Pockendiagnose erheblich verbessert.

Nach den von Loewenthal mitgeteilten Ergebnissen wird es sich empfehlen, auch bei Pockenepidemien normal schweren Verlaufes mit allen mikrobiologischen Hilfsmitteln nachzuprüfen, ob und unter welchen Bedingungen der Inhalt der Pockenpustel tatsächlich keine nachweisbaren Virusmengen erhält, ehe daraus die von Gins (1925) angedeuteten Folgerungen auf theoretischem Gebiet gezogen werden.

Wie notwendig es ist, alle technischen Vorsichtsmaßregeln zu beachten, ehe eine positive Pockendiagnose abgegeben wird, zeigen nicht nur die Fehlschläge bei Varicellendiagnosen, sondern auch die Schlüsse über die Verwandtschaft von Varicellen und Variola, die von Sahli (1925) zum Teil auf die zweifelhaften Guarnieri-Befunde von Swellengrebel (1911) und Bertarelli (1909) gegründet werden. So erscheint heute die Aufgabe, Varicellen und Variolaerkrankungen leichtester Form biologisch voneinander abzugrenzen, aus theoretischen und praktischen Gesichtspunkten besonders wichtig.

Aus Loewenthals (1925) Zusammenfassung seiner umfangreichen Erfahrungen auf dem Gebiet der biologischen Pockendiagnose unter Berücksichtigung der von Gins im Januar 1925 mitgeteilten Zahlen über 1500 Pockenuntersuchungen geht hervor, daß die im ganzen recht seltenen Fehldiagnosen vorwiegend durch die ausschließlich makroskopische Begutachtung der Impfstellen im Paulschen Sublimatbad entstanden seien. „Sie beruhen auf unvollkommener Untersuchung und Beurteilung; durch Verwertung aller Erfahrungen würden sie wohl ganz eingeschränkt oder vermieden werden können. Beobachtungen, die die spezifische Bedeutung sicherer Guarnieri-Körperchen für den Nachweis von Variola- bzw. Vaccinevirus in Frage stellen und ihr Vorkommen bei anderen Infektionen annehmen lassen könnten, liegen bisher nicht vor.“

Eine Vereinfachung des Nachweises der bisher allein für Variola-Vaccine als spezifisch erwiesenen Gebilde, der Guarnieri-Körperchen, bleibt deshalb erstrebenswert. Versuche von Blunck (1925) sowie von Wasielewski und Zander (1925), die in dieser Richtung zunächst an Vaccinehornhäuten angestellt wurden, deuten darauf hin, daß unsere Technik noch entwicklungsfähig ist. Die von Wasielewski und Zander empfohlene Frischfärbung mit essigsauerm Krystallviolett hat sich auch bei der Untersuchung variolierter Hornhäute in einer allerdings bisher beschränkten Zahl von Versuchen mit dem milden Schweizer Pocken-Material bewährt.

#### Literatur.

- Achalme und Phisalix: Contribution à l'étude de la conservation du vaccin dans les pays chauds. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 2, S. 431. 1909.
- Aldershoff: Vaccinelihaampjes. Proefschrift ter verkrijging van der Graad van Doctor in de Geneeskunde. Utrecht 1906.
- Aldershoff und Broers: Contribution à l'étude des corps intraépithéliaux de Guarnieri. Ann. de l'inst. Pasteur 1906, S. 779.
- Amand und Huon: Asinovaccin. Bull. de l'acad. de méd. 25. 7. 1916.
- Andersen: Postvaccination tetanus. Studies on its relation to vaccine virus. Public health reports Bd. 30, S. 211. 1915.
- Antoine: Purification de la pulpe vaccinale au moyen de l'essence de girofle (Méthode du Docteur Blaxall). Rev. intern. de la vaccine Bd. 4, S. 367. 1913/14.
- Arndt: Studien zur Immunität und Morphologie bei Vaccine. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 47, S. 237. 1908.
- Ashburn, Vedder and Gentry (1): The Relationship of Variola and Vaccinia. Philippine journal of science Bd. 8, Sect. B, Nr. 1. 1913.
- (2): Concerning Varioloid in Manila. Philippine journal of science Bd. 8, Sect. B, Nr. 5. Okt. 1913.
- Ascher: Die Pockenepidemie in der Schweiz. Klin. Wochenschr. 1923, S. 1603.
- Babes: Atti dell' XI. congresso med. internaz. Bd. 2, S. 134. Roma 1894.
- Babes, V. und S. Bobes: Recherches sur l'action de l'acide phénique sur le vaccin animal. Bull. de la sect. scient. de l'acad. roumaine Bd. 36. 1920.
- Bachmann: Variola e estreptococco. Inaug.-Diss. Rio de Janeiro 1910.
- Bachmann und Biglieri (1): Variole et vaccine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 1047. 1922; Bd. 88, S. 350. 1923.
- (2): Variole et vaccine cérébrale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 351. 1923.
- Baiskay, R.: Diskussion auf der Versammlung der Vorstände der deutschen staatlichen Impfanstalten in Dresden 1911. Hyg. Rundschau Bd. 92, S. 544. 1912.
- Barikine, W., Kompaneec, Zakharoff et O. Barikine: Du virus variolique sélectionné. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, S. 1134. 1924.
- Baujeau: Alastrim et variole. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 16, S. 676. 1923.
- Bäumler: Pockeninfektion und Vaccination in ihrer gegenseitigen Beeinflussung. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 969.
- Bayam und Medeiros: Poder vaccinante de glicerina apos contacto como cow-pox. Bull. de l'inst. Pasteur 1919, S. 731.
- Beaurepaire - Aragão (1): A proposito du Alastrim. Brazil-med. 15. IV. 1911.
- (2): Studien über Alastrim. Mem. do inst. Oswaldo Cruz Bd. 3, S. 309. 1911.
- Becker (1): Pocken in Hamburg. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, S. 640.
- (2): Über die Paschensche Pockendiagnose. Vortrag im Ärztl. Verein Hamburg. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 20.
- (3): a) Pockenexanthem. b) Therapie des Pockenexanthems. Ärztl. Verein Hamburg, 30. I. 1917. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, S. 605.
- (4): Zur Pockendiagnose. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 39, S. 1117.

- Beintker: Über das Verhalten der Bordetschen Reaktion bei Variola. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 48, S. 500. 1909.
- Belin (1): Un procédé de culture in vivo permettant de déterminer la morphologie du virus vaccinal. Rev. intern. de la vaccine Bd. 2, S. 115. 1911/12.
- (2): Eine Züchtungsmethode des Vaccinevirus in vivo, welche es ermöglicht, dessen Morphologie festzustellen. Vortrag. ref. Hyg. Rundschau Bd. 22, S. 541. 1912.
- (3): Morphologie du virus vaccinal. Rev. intern. de la vaccine Bd. 3, S. 128. 1912.
- (4): Contrôle du vaccin jennérien: une modification du procédé Calmette et Guérin. Rev. intern. de la vaccine Bd. 3, S. 59. 1912/13.
- (5): Culture du virus vaccinal in vitro. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 75, S. 348. 1913.
- (6): De l'épuration du vaccin par l'essence de girofle. Rev. intern. de la vaccine Bd. 4, S. 40. 1913/14.
- (7): Culture du virus vaccinal „in vitro“. Rev. intern. de la vaccine Bd. 4, S. 128. 1913/14.
- (8): De l'épuration du vaccin par l'essence de girofle (II. note). Rev. intern. de la vaccine Bd. 4, S. 265. 1913/14.
- van den Berg: Variolavaccine als Quelle für Gewinnung der Vaccinelymphe. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1913, Nr. 22.
- Bertarelli (1): Beitrag zur Ätiologie der Windpocken. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 50, S. 181. 1909.
- (2): Die neuesten Beobachtungen über die Einheit des Pockenvaccins. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Ref. Bd. 53, S. 545. 1912.
- (3): Sulla trasmissione della vaiuolo umano ai gallinacci e sui rapporti tra vaiuolo umano e aviario. Policlinico Bd. 40, S. 1343. 1921.
- Besredka: Ref. über die Arbeit von Sikorsky: De la nature des Corpuscules de Guarnieri. Bull. de l'inst. Pasteur Bd. 1, S. 34. 1903.
- v. Betegh, L.: Über die Beziehungen zwischen Geflügeldiphtherie und Geflügelpocken. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 67, S. 43. 1922.
- Bevilacqua, A.: La trasmissione del virus vaioloso della pecora all' uomo. Profilassi. Policlinico Bd. 29, S. 1563. 1911.
- Biglieri: Virus variolique neuro- et dermatropique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 91, S. 323. 1924.
- Blanc und Caminopetros (1): Réaction de la Cornée vis-à-vis de l'infection expérimentale du névraxe par les virus de l'herpès et de la vaccine. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 177, S. 1340. 1923.
- (2): Recherches expérimentales sur la neurovaccine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 1020. 1923.
- (3): Recherches expérimentales sur la vaccine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89, S. 38. 1923.
- (4): Vaccine et mésoderme. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 178, S. 670. 1924.
- de Blasi: L'épuration du vaccin au moyen de l'essence de girofle. Rev. intern. de la vaccine Bd. 4, S. 258. 1913/14.
- Blaxall (1): The effect of dissication on calf lymph. Ann. rep. of the med. off. of the gov. Board 1900—1901. London 1902.
- (2): De l'emploi de l'essence de girofle dans la préparation du vaccin de génisse glycérimé. Rev. intern. de la vaccine Bd. 3, S. 373. 1912/13.
- (3): Some notes in connexion with the preparations of vaccinelymph at the government lymph establishment. Proc. of the roy. soc. of med. Bd. 15, S. 1. 1920.
- (4): La variole en Angleterre pendant l'année 1922 avec quelques notes sur des expériences faites sur ce sujet. Bull. de l'acad. de méd. Bd. 89, S. 146. 1923.
- Bleyer: Über das Auftreten von Variola unter Affen der Genera *Mycetes* und *Cebus* bei Vordringen einer Pockenepidemie im Urwaldgebiete an den Nebenflüssen des Alto Uruguay in Südbrasilien. Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 1009.
- Blunck: Zur Technik der Herstellung von Dauerzupfpräparaten der vaccinierten Kaninchenhornhaut. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 94, S. 443. 1925.

- Boerner: An outbreak of cowpox, introduced by vaccination, involving a herd of cattle and a family. *Journ. of the Americ. vet. med. assoc.* 1923, S. 93.
- Bohn: *Handbuch der Vaccination* 1875.
- Boinet und Huon (1): Recherches expérimentales sur le variolo-vaccin. *Rev. intern. de la vaccine* Bd. 3, S. 142. 1912/13.
- (2): Prophylaxie de la variole par l'asino-vaccin ou vaccin jennérique renforcé. *Rev. intern. de la vaccine* Bd. 3, S. 47. 1912/13.
- Böing (1): Zur Färbung der Guarnierischen Körperchen. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1920, S. 299.
- (2): Untersuchungen über Vaccine. *Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte* Bd. 52, S. 615. 1920.
- (3): Die Degeneration der humanisierten Lymphe im 19. Jahrhundert. Bemerkungen zur Arbeit von H. A. Gins in *Jg. 3*, S. 635 der *Klin. Wochenschr.* *Klin. Wochenschr.* 1924, S. 2006.
- Bollinger (1): Über Epithelioma beim Haushuhn und die sog. Pocken des Geflügels. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. 58. 1873.
- (2): Über Menschen- und Tierpocken, über den Ursprung der Tierpocken und über intrauterine Vaccination. *Volksmanns Sammlung klin. Vorträge. Innere Medizin* 1878, Nr. 42, S. 1021.
- Bonhoff: Studien über den Vaccineerreger. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 34, S. 242 und 336. 1903.
- Bonnigal: Quelques réflexions sur le cow-pox. *Rev. intern. de la vaccine* Bd. 3, S. 293. 1912/13.
- Bormans: I corpuscoli mobili del Volpino nel vaiuolo del cavallo (Horsepox). *Giorn. della R. Accad. di med. di Torino* 1909, Nr. 6—8, S. 283.
- Borrel (1): Expérience sur la filtration du virus claveléux. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1902.
- (2): Étude expérimentale de la clavelée. Filtration du virus; séroclavelisation; sérothérapie. *Ann. de l'inst. Pasteur* 1903, S. 123.
- (3): Épithélioses infectieuses et Épithéliomas. *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 17, Nr. 2. 1903.
- (4): Sur les inclusions de l'épithélioma contagieux des oiseaux. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1904.
- (5): Microbes dits invisibles et surcoloration. *Arch. des sciences biol.* 1905.
- (6): Microbes dits invisibles et surcoloration. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 37, S. 774. 1909.
- (7): Virus vaccinal dans la cornée du lapin. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 92, S. 348. 1925.
- Bossalino: Intorno alle infezioni vacciniche della cornea. *Arch. per le scienze med.* Bd. 22, S. 273. 1898.
- Bosc: Pathogénie et histogénèse du cancer et des maladies à Sporozoaires. *Cpt. rend. du XII. Congrès intern. de méd. Moskau* 1897.
- (1): Le parasite de la clavelée. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1901.
- (2): Les maladies à Sporozoaires. *Arch. de méd. exp. et d'anatomie pathologique* Bd. 12, Nr. 3. 1901.
- (3): De l'existence dans toutes les lésions claveléuses virulentes et dans le sang, de corps particuliers de structure précise. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1902.
- (4): Recherches sur les lésions spécifiques de la peau, du poumon et du foie dans la variole. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1902.
- (5): Étude des lésions claveléuses. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1902.
- (6): Démonstration de la virulence du sang dans la clavelée. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1902.
- (7): La clavelée ou variole ovine F. Bosc. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1902.
- (8): Les épithéliomas parasitaires. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 34, S. 413, 517, 666. 1903.
- (9): Nouvelles recherches sur la structure, les formes évolutives et la nature des parasites de la clavelée. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1903, Nr. 28, 29. Le parasite de la vaccine (*Ibid.*). Le parasite de la variole (*Ibid.*).

- Bosc (10): Le parasite de la variole. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 1204. 1903.
- (11): Les maladies bryocytiques. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Bd. 36, S. 487, 630. 1904; Bd. 37, S. 39, 195. 1904.
- (12): La maladie vaccinale et son parasite (*Plasmodium vaccinae*). Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 36, S. 630. 1904.
- Branch und McDonald: A discourse on the outbreak of alastrim in Antigua. B. W. J. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 26, S. 214. 1923.
- Breger: Die Pocken nach dem Kriege. Klin. Wochenschr. 1924, S. 158.
- Bridré und Donatien: Vaccine et clavelée. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 35, S. 718. 1921.
- Brinkerhoff, Tyzzer und Councilman: Studies upon experimental Variola and Vaccine in Quadruman. Studies from the Rockefeller Inst. for med. Res. 1906.
- Broers: Ursprünglich Kuhpocken. Nederlandsch tijdsch. v. geneesk. 1922, S. 1276.
- Bouffard: Vaccin antivariolique et vaccine en Afrique occidentale française. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1921, S. 1.
- Burckhardt und Koby: Die Verwendung der Spaltlampe für die experimentelle Pockendiagnose am Kaninchenauge. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 85. 1920.
- Burnet: Contributions à l'étude de l'épithélioma contagieux des oiseaux. Ann. de l'inst. Pasteur 1906, S. 742.
- Burnet und Conseil (1): Quelques expériences sur le neuro-vaccin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, S. 1408. 1924.
- (2): Quelques expériences sur la neurovaccine. Arch. de l'inst. Pasteur de Tunis Bd. 13, S. 165. 1924.
- Calkins: The life history of *Cytoryctes variolae* Guarnieri. Journ. of med. research Bd. 9, S. 136. 1904.
- Calmette und Guérin: Recherches sur la vaccine expérimentale. Ann. de l'inst. Pasteur 1901, S. 161.
- Camus (1): Quelques modifications à la préparation et à la conservation du vaccin sec. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 67. 1909.
- (2): Comment avoir du vaccin pur et actif, vaccin glycérisé et vaccin sec. Paris méd. 1912.
- (3): Le virus vaccinal passe-t-il dans l'humeur aqueuse? Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 74, S. 1044. 1913.
- (4): Sur un procédé mécanique d'inoculation par piqûre. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 72, S. 761. 1913.
- (5): De l'emploi des anesthésiques pour la purification des vaccins. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 76. 1913.
- (6): Contribution à l'étude du mécanisme de la stérilisation par les liquides anesthésiques. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 76. 1913.
- (7): Scarificateurs pour l'inoculation des vaccinifères. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 78, S. 366. 1915.
- (8): Préparations, propriétés et avantage d'un vaccin homogène. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 163, S. 249. 1916.
- (9): La vaccine généralisée expérimentale chez le cobaye et chez le chien. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 79, S. 1108. 1916.
- (10): De la vaccine généralisée expérimentale. Conditions de sa production. Bull. de l'acad. de méd. 1916, S. 342.
- (11): De l'immunité vaccinale consécutive aux injections intravasculaires du vaccin. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 163, S. 338. 1916.
- (12): De l'influence de la vasodilatation sur localisation des pustules vaccinales spontanées. Bull. de l'acad. méd. 1916, S. 433.
- (13): Reproduction de la vaccine généralisée expérimentale chez la génisse et chez le singe. Bull. de l'acad. de méd. 1916, S. 376.
- (14): A propos de la vaccine généralisée chez de chien. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 79, S. 1008. 1916.
- (15): I. De la vaccine généralisée consécutive aux injections intravasculaires du vaccin. (Étude sur le lapin.) Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 17, S. 244. 1917.

- Camus (16): II. De l'immunité vaccinale consécutive à l'injection intravasculaire du vaccin. (Recherches expérimentales sur le lapin.) Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 18, S. 75. 1917.
- (17): La vaccine généralisée dans la série animale. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 18, S. 461. 1917.
- (18): La vaccine généralisée chez le chat. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 80, S. 906. 1917.
- (19): Des suites de la vaccine généralisée expérimentale. Bull. de l'acad. de méd. 1917, S. 191.
- (20): Remarques et expériences sur la „neurovaccine“. Bull. de l'acad. de méd. Bd. 90, S. 79. 1923.
- Canalis: Il vaiuolo in Italia e la sua Profilassi. Ass. italiana per l'igiene, II. Congresso nazionale 1923.
- Carini (1): Kuhpockenlymphe und Tetanus. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 37, S. 48. 1904.
- (2): Über Methoden schneller Bakterienbefreiung der frisch abgenommenen Kuhpockenlymphe. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 36, S. 47. 1905.
- (3): Beiträge zur Kenntnis der Filtrierbarkeit des Vaccineerregers. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 42, S. 325. 1906.
- (4): Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß hoher Temperaturen auf die Virulenz trockener und glycerinierter Kuhpockenlymphe. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 41, S. 32. 1906.
- (5): A propos d'une épidémie très benigne de Variole. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 4, S. 35. 1911.
- (6): Encore sur l'identité de l'alastrim avec la Variole. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 6, S. 549. 1913.
- Carnwath: Zur Ätiologie der Hühnerdiphtherie und der Geflügelpocke. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt Bd. 27. 1907.
- Carrière und Tomarkin: Les relations étiologiques entre la variole et la vaccine. Rev. intern. de la vaccine Bd. 3, S. 115. 1912/13.
- Casagrandi (1): Studii sul vaccino. Rif. med. Jg. 19, Nr. 31. 1903.
- (2): Sui rapporti di causa ed effetto tra l'azione vaccinante dei filtrati batteriologicamente sterili di certi virus di natura ignota o incompletamente nota e i così detti germi ultramicroscopici. Boll. soc. tra i cult. sc. med. et nat. Cagliari 1904.
- (3): A proposito della filtrabilità del virus vaccinico. Policlinico 1905, S. 620.
- (4): Ulteriori ricerche sul virus vaccinico filtrato attraverso le Berkefeld W. e le Chamberland F. e B. Policlinico 1905, S. 710.
- (5): Sull' esame microscopico dei filtrati amicrobici di vaccino ecc. Boll. soc. tra i cult. sc. med. et nat. Cagliari 1905.
- (6): Sulla filtrabilità del virus vaccinico. Policlinico 1905, S. 460.
- (7): Studi sul vaccino (Filtrabilità, resistenza etc.). Ann. d'igiene sperim. 1906, 1.
- (8): Indagini sulla presenza del virus vaccinico nella polpa vaccinica e nei filtrati attraverso le Berkefeld W. Ann. d'igiene sperim. Bd. 16, S. 577. 1916.
- (9): Studi sul vaccino: esperimenti di vaccinazione con vaccino filtrato attraverso le Berkefeld W. Ann. d'igiene sperim. 1906, S. 605.
- (10): Sul modo di giudicare dell'acquisita immunità antivaccinica senza manifestazione pustolose cutanee. Policlinico Bd. 23, S. 717. 1907.
- (11): Sul conferimento dell'immunità antivaccinale con pus vaccinico filtrato attraverso le Berkefeld W. introdotto per la via endovenosa e sottocutanea. Ann. d'igiene sperim. Bd. 4. 1907.
- (12): Sulla filtrabilità del „virus vaioloso umano“ e sui rapporti tra questo virus e quello bovino. Policlinico, sez. prat. Bd. 15, S. 389. 1908.
- (13): Sul passaggio del virus vaccinico attraverso le membrane collodioniche. Boll. d. soc. tra i cult. d. science med. e nat. Cagliari 30. Maggio 1908 u. Policlinico Bd. 27, S. 848. 1908.
- (14): La filtrabilità del virus vaccinico. Congr. soc. ital. di pathol. 1908, S. 53.
- (15): Sulla filtrabilità del virus vaioloso, sulla sua natura e suoi rapporti col virus vaccinico. Cagliari: Tipografia Sesta 1908.

- Casagrandi (16): Sulla filtrabilità del virus vaccinico. Ann. d'igiene sperim. 1909.
- (17): Su alcune questioni relative all'immunità antivaccinale ottenuta col vaccino filtrato attraverso le Berkefeld W. Ann. d'igiene sperim. Bd. 19, S. 305. 1909.
- (18): Sulla presenza del virus vaccinico nel midollo osseo dei conigli inoculati sulla cute et sulla cornea con vaccino. Cagliari 1909. Policlinico Bd. 28, S. 336. 1909.
- (19): Sulla fissazione del complemento nel vaccino e nel vaiuolo. Boll. d. soc. tra i cult. d. science med. e nat. Cagliari, seduta 27, 1909.
- (20): Sui fini granuli endocorneali nella keratite vaccinica e vaiuolosa. Boll. d. soc. tra i cult. d. science med. e nat. Cagliari, 6. IV. 1909.
- (21): Sulla coltivabilità del virus vaccinico nei leucociti. Boll. soc. science med. e nat. Cagliari 16. IV. 1910.
- (22): L'etiologia del vaiolo umano. Ann. d'igiene sperim. 1910. Bd. 20 u. Pathologica 1910, Nr. 30, S. 56.
- (23): Comunicazioni ed autoriassunti del lavoro sull' etiologia del vaiolo umano. Soc. di Pathologia ed Igiene tropicale. Cagliari 1910.
- (24): La filtrabilità del virus vaccinico. Cagliari 1910.
- (25): Sui metodi per mettere in evidenza i virus vaccinico e vaiuoloso nelle cellule corneali per mezzo di preparati colorati. Boll. d. soc. tra i cult. d. scienze med. e nat. Cagliari, 2. IV. 1910.
- (26): Zur Ätiologie der Menschenpocken. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 57, S. 402. 1911.
- (27): Festschrift f. Angelo Celli 1912.
- (28): I virus filtrabili vaccinico e vaioloso nella loro forma granulata — Vali reperti granulari specificità — Visibilità in vivo — Colorabilità. G. Bërtero, Rom 1913.
- (29): L'antigeno per la prova della fissazione del complemento nell' infezione vaccinica vaiuolosa. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 32, S. 463. 1918.
- Chalybaeus (1): Diskussionsbemerkung zum Vortrag Fornet: Die Reinkultur des Pocken-erregers. Vers. d. Verbandes d. d. staatl. Impfanstalten in Wien am 19. und 20. Sept. 1913. Hyg. Rundschau 1913, S. 1561.
- (2): Dauerhafte Wirksamkeit der Lymphe. Vortrag in der Kriegstagung der Vorstände d. d. Staatl. Impfanstalten in München am 5. und 6. Sept. 1918. Hyg. Rundschau Bd. 29, S. 377. 1919.
- Chang chia pin und Chen yü hsiang: Lassen sich im Blut von Personen, welche echte Pocken überstanden haben, komplementbindende Antikörper nachweisen (bei Verwendung von Pockenlymphe als Antigen)? Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 31, Heft 1. 1921.
- Chapin, Ch.V.: Variation in type of infectious diseases as shown by the history of smallpox in the United States 1895—1912. Journ. of infect. dis. 1913, Nr. 13, S. 171.
- Chaumier (1): La fin d'un dogme: la variole-vaccine. Rev. intern. de la vaccine Bd. 2, S. 257. 1911/12.
- (2): La vaccination en nappe. Rev. intern. de la vaccine Bd. 2, S. 97. 1911/12.
- (3): Transformation de la clavelée en vaccin. Rev. intern. de la vaccine Bd. 2, S. 111. 1911/12.
- Chaumier et Bélin (1): Une maladie éruptive non décrite, déterminé chez l'âne par l'inoculation de produits varioliques humains. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 74, S. 138. 1912.
- (2): La variole vaccine; nouvelles expériences. Rev. intern. de la vaccine Bd. 3, S. 433. 1912/13.
- (3): Une maladie nouvelle déterminée chez l'âne par l'inoculation de produits varioliques humains. Rev. intern. de la vaccine Bd. 3, S. 286. 1912/13.
- (4): La variole et la vaccine. Rev. intern. de la vaccine Bd. 3, S. 81. 1912/13.
- Chauveau (1): Nature du virus vaccin. Détermination expérimentale des éléments qui constituent le princip actif de la sérosité vaccinale virulente. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 66, S. 289, 317. 1868.
- (2): Les microbes pathogènes invisibles et les preuves physiques de leur existence. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1909, S. 1067.
- Chauvet, St.: L'alastrim. Une nouvelle maladie éruptive. Clinique Bd. 18, S. 387. 1923.
- Cherefeddin: Zur Epidemiologie der Pocken. Dtsch. med. Wochenschr. 1925, S. 114.

- Clarke (1): Brit. med. journ. Bd. 2, S. 869. 1894.  
 — (2): Einige Beobachtungen über die Morphologie der Sporozoen von Variola sowie über die Pathologie der Syphilis. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 17, S. 300. 1895.
- Condrea (1): Sur l'inoculation de pulpe vaccinale dans le testicule du lapin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 895. 1922.  
 — (2): Contributions anatomo-pathologiques à l'étude de la vaccine cérébrale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 897. 1922.
- Copeman (1): Variola and vaccinia, their manifestations and interrelations in the lower animals; a comparative study. Journ. of pathol. a. bacteriol. Bd. 2, S. 407. 1893/94.  
 — (2): Small pox and vaccination. Reports on public healths and medical subjects, Nr. 8, Ministry of healths. London 1921.
- Copeman and Mann: The histology of vaccination. London 1900.
- Coplans: The bactericidal action upon calf lymph of certain triphenylcarbinol dyes and their leuco-compounds: Immunity and hypersensitiveness towards Vaccinia variolae. Journ. of pathol. a. bacteriol. Bd. 25, S. 172. 1922.
- Councilman (1): Studies on the pathology and on the etiology of variola and vaccinia. Journ. of med. research Februar 1904.  
 — (2): On the relation of the bodies found in the skin lesion of variola and scarlet fever etc. VI. Dermat.-Kongreß New York 1907.
- Councilman, Magrath and Brinkerhoff (1): The pathological anatomy and histology of variola. Journ. of med. research. Februar 1904.  
 — (2): A preliminary communication on the etiology of variola. Journ. of med. research Bd. 9, S. 327. 1906.
- Cowdry: The supravital staining of vaccine bodies. Journ. of exp. med. Bd. 36, S. 667. 1922.
- Cunningham and Cruickshank (1): The necessity for a standard for vaccine lymph, with the description of a new test. Indian journ. of med. research Bd. 10, S. 1127. 1923.  
 — (2): An investigation into the relative values of lanoline and glyzerine as vehicles for vaccine lymph in the tropics. Indian journ. of med. research Bd. 11, S. 1173. 1924.
- Davidsohn: Tödlich verlaufender Pockenfall mit besonders starker Beteiligung der oberen Atmungs- und Verdauungsorgane. Berlin. klin. Wochenschr. 1905, S. 635.
- Debenedetti: Contribution à l'étude de la spécificité des corpuscules mobiles du vaccin. Rev. intern. de la vaccine Bd. 1, S. 123. 1910.
- Deelemann: Einige Versuche über die Einwirkung von Glycerin auf Bakterien. Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt 1898, Bd. 14, S. 88.
- Dégive: L'office vaccinogène central de l'état Belge: son organisation et son fonctionnement. Rev. intern. de la vaccine Bd. 4, S. 161. 1913/14.
- Doehle (1): Zur Ätiologie von Masern, Pocken, Scharlach und Syphilis. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 12. 1892.  
 — (2): Über Blutbefunde bei Pocken. Med. Klinik 1905.
- Delobel and Cozette: Vaccine et vaccination. Paris 1897 (?).
- Dombrowski: Untersuchungen über das Kontagium der Pocken. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 46, S. 1. 1902.
- Dornseifen und Koester: Verslag van de werkzaamheden van de Amsterdamsch Genootschap ter bevordering der koepokinenting etc. gedurende het jaar 1914. Amsterdam-Bussy 1914.
- Ebstein: Über die pockenverdächtigen Formen der Varicellen. Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 897.
- v. Einsiedel: Die Dresdener Pockenepidemie 1918/19. Versammlung der Vereinigung der Vorstände der deutschen staatlichen Impfanstalten in Schwerin im „Archiv“ am 8. und 9. Sept. 1921. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 2, S. 510. 1923.
- Eliacheff: Agent spécifique du vaccin. Méd. moderne, 10. Okt. 1896.
- Elmassian: Contribution à l'étude microsc. de la cornée chez le lapin. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 48. 1909.
- Entrican: The work of the vaccins depot Meiktila, Burma. Indian med. gaz. 1920, S. 92.



- Epstein: Beitrag zur cytologischen Diagnose der Lyssa. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 92, Heft 1/2. 1924.
- Ewing (1): Comparative histology of vaccinia and variola. Journ. of med. research Bd. 12, Nr. 4. 1904.
- (2): The structure of vaccine bodies in isolated cells. Journ. of med. research Bd. 13, Nr. 3. 1905.
- Fahr: Pockenkörperchen. Berlin. klin. Wochenschr. 1917, S. 421. Ärztl. Verein Hamburg, 31. I. 1917.
- Ferroni und Massari (1): Sulla pretesa scoperta del Guarnieri. Rif. med. 1893.
- (2): Intorno ai suppositi parassiti dell' infezione vaccinica. Boll. dell' acad. Gioenia di Catania Bd. 40. 1895.
- Ficker: Über den von Nakanishi aus Vaccinepusteln gezüchteten neuen Bacillus. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 28. 1900.
- Fisher: The vaccine institute of Belgau. Indian journ. of med. research 1920, S. 216.
- Foà (1): Rendiconto della terza assemblea generale e del convegno dell' Unione Zoologica Italiana in Roma. Monitore Zoologico Italiano 13. Supplemento. 1902.
- (2): Studio sui cytocytes vaccinae. Rendiconti della r. accad. dei Lincei Bd. 12. 1903.
- Force and Beckwith: A laboratory method for the diagnosis of smallpox. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 65, S. 588. 1915.
- Fornet (1): Die Reinkultur des Pockenerregers. Berlin. klin. Wochenschr. 1913, S. 1864.
- (2): Über den Pockenerreger. Berlin. klin. Wochenschr. 1913, S. 2325.
- (3): Die Reinkultur des Variolaerregers. Intern. med. Kongr., London 1913.
- (4): Die Reinkultur des Pockenerregers. Hyg. Rundschau Bd. 23, S. 1556. 1913.
- (5): La culture pure de virus vaccinal. Rev. intern. de la vaccine Bd. 3, S. 93. 1913/14.
- (6): Über die Reinkultur des Pockenerregers. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 87, S. 36. 1922.
- Foth, E.: Untersuchungen über einen im Jahre 1905 in der Umgebung von Leipzig beobachteten Ausbruch von Schafpocken. Inaug.-Diss. Leipzig 1907.
- Fraenken: Untersuchungen bei Scharlach und Pocken. Freie Vereinigung für Mikrobiologie. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Ref. Bd. 54. 1912.
- Freyer (1): Das Immuserum der Kuhpockenlymphe. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 36, S. 272. 1904.
- (2): Ein erprobtes Verfahren zur Anzüchtung neuer Variola-Vaccinestämme vermittels des Kaninchens. Klin. Jahrbuch Bd. 22, S. 537. 1910.
- (3): Weitere Versuche über Anzüchtung von Variola-Vaccinestämmen mittels des Kaninchens. Vortrag. ref. Hyg. Rundschau 1912, Bd. 22, S. 389.
- Friedberger (1): Weitere Versuche über ultraviolettes Licht. Berlin. klin. Wochenschr. 1914, S. 1402.
- (2): Diskussionsbemerkung zu dem Vortrage von Gins „Mitteilungen über experimentelle Vaccine“. Berlin. klin. Wochenschr. 1914, S. 369.
- (3): Über den Einfluß von Desinfektionsmitteln auf invisible Virusarten. II. Das Verhalten des Virus der Vogelpocke (Epithelioma contagiosum) gegenüber verschiedenen Desinfektionsmitteln usw. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 27, S. 459. 1918.
- Friedberger und Mironescu: Eine neue Methode, Vaccine ohne Zusatz von Desinfizientien unter Erhaltung der Virulenz keimfrei zu machen. Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 1203.
- Friedberger und Yamamoto (1): Zur Desinfektion und experimentellen Therapie bei Vaccine. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Ref. Bd. 44, S. 81. 1909.
- (2): Über die Wirkung einer Neutralrotsalbe auf die experimentelle Vaccineinfektion beim Kaninchen. Berlin. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 30, S. 1399.
- (3): Über den Einfluß von Desinfektionsmitteln auf invisible Virusarten. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 76, S. 97. 1914.
- Friedemann: Über Pockenerkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der Diagnose. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1917, Heft 17.
- Friedemann und Gins: Experimentelle Untersuchungen über die Übertragung der Pocken. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, S. 1159.
- Frosch: Bericht über die Kommission zur Prüfung der Impfstofffrage. Berlin 1896.

- Fujii: Untersuchungen über das Vorkommen virulicider Stoffe im Blut vacciniertes und revacciniertes Menschen. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie*, I. Teil, Orig. Bd. 33, S. 443. 1922.
- Fuller: The latest method in the control of chicken pox and rousp by vaccination. *Journ. of the Americ. vet.-med. assoc.* Bd. 64, S. 619. 1924.
- Funk (1): L'agent étiologique de la vaccine et de la variola. *Sem. méd.* 1901.  
 — (2): Der Vaccine- und Variolaerreger. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 29. 1901.
- Galli-Valerio (1): Quelques recherches expérimentales sur la vaccine et la clavelée chez *mus rattus*. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh.* Bd. 46, S. 31. 1908.  
 — (2): Observations sur les corpuscules de la vaccine. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 63, S. 53. 303. 1912.
- Garrett: Mild small-pox. *Lancet* Bd. 204, S. 1254. 1923.
- Gauducheau (1): La transformation de la variole en vaccine chez le buffon et le singe. *Ann. d'hyg. et de méd. colon.* Bd. 15, S. 183. 1912.  
 — (2): Nouvelles recherches sur la transformation de la variole en vaccine. *Rev. intern. de la vaccine* Bd. 3, S. 198. 1912/13.  
 — (3): Nouvelles études sur un virus variolique. *Bull. de la soc. méd. Indochine* Bd. 6. 1915.  
 — (4): Recherches sur la variola-vaccine. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 10, S. 260. 1916.
- Geissler: Versuche zur Gewinnung keimfreier Lymphe. *Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverwalt.* Bd. 3, S. 467. 1914.
- Gerloczy und Vas: Der Wert der Paulschen Cornealreaktion zur Feststellung der Differentialdiagnose zwischen Variola und Varicellen. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1917, Nr. 16.
- Gildemeister: Über Gewinnung keimfreier Schutzpockenlymphe. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 90, S. 109. 1923.
- Gins (1): Diskussionsbemerkung zu dem Vortrag Fornet: Über den Pockenerreger. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1913, S. 2349.  
 — (2): Mitteilungen über experimentelle Vaccine. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1914, S. 391.  
 — (3): Über experimentelle Vaccine und Vaccineimmunität. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 82. 1916.  
 — (4): Erfahrungen mit der experimentellen Pockendiagnose nach Paul. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1916, S. 1118.  
 — (5): Der Pockenschutz des deutschen Volkes. *Berlin* 1917.  
 — (6): Über histologische Veränderungen und bisher unbekannte Zelleinschlüsse in der mit Windpockeninhalt beimpften Kaninchenhornhaut. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 86. 1918.  
 — (7): Über die Bedeutung der Schutzimpfung für die Bekämpfung der Pocken. *Zeitschr. f. ärztl. Fortbild.* 1918.  
 — (8): Über die Verbreitung der Pocken in Deutschland und Österreich seit Kriegsausbruch. *Österr. med. Wochenschr.* 1919, Nr. 24.  
 — (9): Über die Beziehungen zwischen Tier- und Menschenpocken. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 89. 1919.  
 — (10): Versuche über die Vaccination der Schafe. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 90. 1920.  
 — (11): Weitere Versuche über das Kreisen des Vaccinevirus. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1920, Nr. 12.  
 — (12): Untersuchungen über die für Variola und Vaccine spezifischen Zellveränderungen. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 95. 1922.  
 — (13): Ein praktisch erprobtes Verfahren zur Gewinnung bakterienarmen Kuhpockenimpfstoffes. *Österr. med. Wochenschr.* 1921, Nr. 45.  
 — (14): Neue mikroskopische Befunde bei Variola. *Vers. d. Vereinigung der Vorstände d. deutsch. staatl. Impfanstalten in Schwerin* am 8. und 9. September 1921. *Zentralbl. f. d. ges. Hyg.* Bd. 2. 1923.  
 — (15): Ergebnisse der bakteriologischen Lymphuntersuchung. *Vortrag, Zentralbl. f. d. ges. Hyg.* Bd. 2, S. 505. 1923.  
 — (16): Beiträge zur Geschichte der Kuhpockenimpfung. *Klin. Wochenschr.* 1924, S. 634.

- Gins (17): Neuere Gesichtspunkte zur Epidemiologie der Pocken. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 103. 1924.
- (18): Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß einiger Desinfektionsmittel auf die Vaccine. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 101. 1924.
- (19): Alastrim und Variola. *Klin. Wochenschr.* 1925, Nr. 10.
- (20): Zur Virulenzprüfung der Vaccine. *Österr. med. Wochenschr.* (im Druck).
- (21): Epidemiologische Betrachtungen über die Pockenausbrüche der Jahre 1916/17 in Preußen. *Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverwalt.* 1925. Bd. 19.
- Gins und Weber: Über den Nachweis des in die Blutbahn eingespritzten Vaccinevirus in inneren Organen beim Kaninchen. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 82. 1916.
- Gins und Krause: Zur Frage der Neurovaccine und Hodenvaccine. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 100, S. 135. 1923.
- Gminder: Pocken der Haustiere. *Handb. d. biol. Arbeitsmethoden. Abt. III. Methoden d. Immunitätsforsch. u. d. exp. Therapie* 1922, Teil 1, Heft 3.
- Goldmann: Die Impfung unter Rotlicht. *Wien. med. Wochenschr.* 1906, Nr. 31.
- Goldschmidt: Der Chromidialapparat lebhaft funktionierender Gewebezellen. *Zool. Jahrb., Abt. f. Anat. u. Ontog.* Bd. 21. 1904.
- Goldsmith und Cougham: Notes on three cases of alastrim. *Journ. of the roy. army med. corps.* 1921, S. 66.
- Godoy: Milchpocken (Alastrim). *Arch. Rio-Grandenses de med.* 1922, S. 202.
- Gomes: Variola. „Paulsche Reaktion.“ *Brazil-med.* Bd. 2, Nr. 28, S. 35. 1922.
- Gorini (1): Il controllo del vaccino mediante le inoculazioni corneali. *Arch. per le scienze med.* Bd. 23, S. 127. 1898.
- (2): Sulle inclusioni cellulari nell' innesto vaccinicco della cornea e sui loro rapporti colle inclusioni cellulari nei tumori maligni. *Atti d. Reale Acad. dei Lincei* Bd. 9. 1900.
- (3): Über die bei der mit Vaccine ausgeführten Hornhautimpfung vorkommenden Zeileinschlüsse. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 28, S. 233. 1900.
- (4): Sulle inclusioni cellulari nei focolai vaccinici corneali. *Seconda Nota preventiva. Atti d. Reale Accad. dei Lincei, rendiconto* Bd. 9, Heft 1. 1900.
- (5): Sull' infezione micetozoica della cornea comparata col l' infezione vaccinica stessa. *Nota preventiva. Atti d. Reale Accad. dei Lincei, rendiconto* Bd. 9, Heft 10. 1900.
- (6): Sull' eziologia del vaccino. *Policlinico, sez. prat.* 1901.
- (7): Sur les corpuscules du vaccin. *Arch. de parasitol.* Bd. 4, S. 240. 1901.
- (8): Ricerche sul vaccino sperimentale. *Supplemento al Policlinico* Bd. 7, S. 883. 1901.
- (9): Über die bei den Hornhautvaccinenherden vorkommenden Zeileinschlüsse. 2. Mitteilung. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 29, Nr. 14. 1901. 3. Mitteilung. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 32, Nr. 2. 1902.
- (10): Le contrôle biologique du vaccin antivariolique. *Rev. d'hyg. et de méd. infant.* Bd. 2, Nr. 2. 1903.
- Greeley: Cultivation of the organismus of vaccina variola and varicella. *New York med. journ. a. med. record* 1916, S. 265.
- Green (1): Preliminary note on the use of chloroform in the preparation of vaccine. *Lancet*, 20. Juni 1903.
- (2): The use of chloroform in the preparation of vaccine lymph. *Brit. med. journ.* 1903, S. 1225; 1904, S. 1273.
- (3): Further note on some additional points in connexion with chloroformed calf vaccine. *Lancet* 1904. Nr. 4213.
- (4): The resistance of the vaccine virus to filtration. *Journ. of hyg.* 1914, S. 182.
- Groth (1): Variola humana und Maul- und Klauenseuche. *Münch. med. Wochenschr.* 1920, S. 1497.
- (2): Über Wertbestimmung der Schutzpockenlymphe. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 92, Heft 1. 1921.
- (3): Bericht über die Ergebnisse der Schutzpockenimpfung in Bayern in den Jahren 1918 und 1919. *Münch. med. Wochenschr.* 9. Sept. 1921, S. 1159.
- (4): Immunisierungsversuche mit abgetöteter Variolavaccine. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 36, Heft 5/6. 1923.

- Groth (5): Variola und Vaccine. Handb. d. Kinderheilk., 3. Aufl., Bd. 2. 1923.
- (6): Zur Theorie der Immunität bei Variola und Vaccine. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 97, Heft 3/4. 1923.
- Groth und Arnold: Über Gewinnung keimfreier Schutzpockenlymphe. Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 47.
- Grünhagen: Bemerkungen über den Infektionsstoff der Lymphe. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1872, S. 150.
- Grüter: Kritische und experimentelle Studien über die Vaccineimmunität des Auges und ihre Beziehungen zum Gesamtorganismus. Hab.-Schrift, Marburg. 1912.
- de la Guardiær: Production du virus vaccinal; double récolte. Ref. Rev. intern. de la vaccine Bd. 3, S. 349. 1912/13.
- Guarnieri (1): Ricerche sulla patogenesi ed eziologia dell' infezione vaccinica e variolosa. Arch. per le scienze med. Bd. 16. 1892.
- (2): Sui parassiti del vaiolo e del vaccino. Atti dell' XI. congresso med. internaz. Rom 1894. Pathol. gen. et anat. pathol. Bd. 2, S. 125—128. 1894.
- (3): Ulteriori ricerche sulla etiologia e sulla patogenesi della infezione vaccinica. Clinica moderna 1897.
- (4): Studi sulla struttura e sullo sviluppo dei parassiti dell' infezione vaccinica. Clinica moderna Bd. 7, Nr. 34. 1902.
- Gubler: Die Pockenepidemie im Bezirk Winterthur. Vortrag. ref. Schweiz. med. Wochenschr. 1923, Nr. 11, S. 294.
- Guérin: Contrôle de la valeur des vaccins jennériens par la numération des éléments virulents. Ann. de l'inst. Pasteur 1905, S. 317.
- Guiteras und Hofmann: Diagnostico di viruela. Sanidad y Beneficencia. Boletín Oficial, Habana Bd. 26, S. 11. 1921.
- Haaland: Über Lungenveränderungen nach intrapulmonaler Injektion von Vaccinelymphe nebst Bemerkungen über den behaupteten Nachweis des Vaccinevirus in den inneren Organen. Med. Klinik 1905, S. 1066.
- Hach: Gewebeskulturen als Methode zum Studium des Vaccinevirus. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 94, S. 270. 1925.
- Haendel: Kriegstagung der Vorstände der deutschen Impfanstalten. Diskussion Hyg. Rundschau Bd. 29, S. 311. 1919.
- Haendel, Gildemeister und Schmitt: Auswertung von Vaccine und Vaccineimmuneris. Vortrag a. d. 8. Tagung d. Freien Vereinigung f. Mikrobiologie 1920. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 85, S. 121. 1921.
- Halberstädter und v. Prowazek: Experimentelle Untersuchungen über die Vaccine der Affen. Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt Bd. 37, S. 601. 1911.
- Halbertsma und Watermann: Genootschap tot bevordering der koepokinenting te Rotterdam. Verslag von het jaar 1914.
- Hallenberger (1): Zur Komplementbindung bei Variola. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 35.
- (2): Beitrag zur Ätiologie der Variola. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 80, S. 89. 1917/18.
- (3): Zur Ätiologie der Pocken. Vortrag. Med. Klinik 1917, S. 349.
- (4): Zur Ätiologie der Variola. Med. Klinik 1917, Nr. 24.
- (5): Über den diagnostischen Wert des Blutbildes bei Pocken. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 86, Heft 5 und 6. 1918.
- (6): Bemerkungen zu der Arbeit Pauls: Entwicklungsgang der Pockenepitheliose auf der geimpften Kaninchenhornhaut. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 3.
- Hammerschmidt, J. (1): Verwendung von Tierkohle bei Vaccineuntersuchungen. Wiener klin. Wochenschr. 1915, S. 414.
- (2): Über die Differentialdiagnose zwischen Variola und ihr ähnliche Bläschenerkrankungen mittels des Cornealversuches. Österr. Sanitätswesen 1913, Nr. 8; 28. Jahrg., Nr. 5—8, S. 117. 1916.
- (3): Die Genese der Einschlusskörperchen in der Haut bei einigen Chlamydozoenerkrankungen. Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 10, S. 271.
- (4): Über die Herkunft der Guarnierischen Körperchen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 89, S. 49. 1919.

- Harde (1): A propos de la culture du vaccin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 78, S. 545. 1915.
- (2): Some observations on the virus of vaccinia. Mem. publ. à l'occasion du Jubilé de Élie Metschnikoff (16. V. 1915). Bd. 12, S. 107. 1921.
- Hartmann: Über Chlamydozoen. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 47. 1910.
- Harvey: Vaccine-lymph production, preparation and preservation. Indian Journ. of med. research Bd. 8, S. 257. 1920.
- Harvey and Christophers: Small-pox vaccination in Java. Indian Journ. of med. research Bd. 10, S. 754. 1923.
- Hauser: Untersuchungen über den Vaccineerreger. Inaug.-Diss. Freiburg 1905.
- van Heelsbergen (1): Beitrag zur Kenntnis der Geflügelpocken, insbesondere mit Bezug auf ihre Verwandtschaft mit der Vogeldiphtherie, der Stomatitis pustulosa contagiosa equi und der Vaccine. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 84, S. 288. 1919.
- (2): Kuhpocken beim Menschen durch das Virus der Stomatitis pustulosa contagiosa equi (Der Zusammenhang zwischen der Stomatitis pustulosa contagiosa equi, den spontanen Kuhpocken, den Geflügelpocken und der Vaccine). Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 89, S. 173. 1923.
- Heerwagen: Über die Benutzung von Vaccine zur Prüfung der Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 13, S. 387. 1893.
- Henseval: L'inoculation cutanée de vaccine est-elle suivie d'infection générale? Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 82, S. 873. 1919.
- Henseval und Convent (1): Recherches sur l'immunité vaccinale. Étude des propriétés du sérum des animaux vaccinés (1<sup>er</sup> communication). Bull. de l'acad. de méd. de Belgique 1902.
- (2): Le contrôle de l'activité du vaccin variolique. Bull. de l'acad. de méd. de Belgique 1910.
- (3): Le contrôle du vaccin variolique (II. communication). Méthode de contrôle basée sur le pouvoir antivirulent du sérum des animaux vaccinés vis-à-vis de la vaccine. Rev. intern. de la vaccine Bd. 3, S. 30. 1912/13.
- (4): Contribution à l'étude de la vaccine expérimentale; l'injection de vaccine dans le testicule. Bull. de l'acad. roy. de méd. de Belgique Bd. 24, S. 635. 1910.
- Hesse (1): Die Pockenerkrankungen in Detmold im Frühjahr 1914. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, S. 1365.
- (2): Zur Färbung der Guarnierischen Körperchen. Berlin. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 44.
- Hoffmann (1): The diagnosis of variola by inoculation of the cornea of the rabbits. Med. record Bd. 100, Nr. 22, S. 936. 1921.
- (2): Blood studies in small-pox, with special reference to alastrim. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 26, S. 217. 1923.
- (3): Neuere Hilfsmittel für die Pockendiagnose. Seuchenbekämpfung 1924, Heft 5/6, S. 130.
- Hüchel: Die Vaccinekörperchen. Nach Untersuchungen an der geimpften Hornhaut des Kaninchens. Zieglers Beiträge z. allg. Pathol. u. pathol. Anat., 2. Supplementbd. Jena: Fischer 1898.
- Huguenin: Pocken. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 4. Jg. 1897.
- Hunziker (1): Über Pockenepidemiologie. Vortrag, Klin. Wochenschr. 1922, S. 45.
- (2): Die Ausbreitung der Pocken in der Schweiz. Schweiz. Zeitschr. f. Gesundheitspf. Bd. 4, S. 468. 1923.
- Hunziker und Reese: Die Basler Pockenepidemie von 1921 unter besonderer Berücksichtigung der Verbreitung der Pocken durch Fliegen. Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 20, S. 469.
- Huntemüller: Kritische Studien zur Morphologie und Züchtung von filtrierbaren Virusarten. Habilitationsschrift Gießen 1914.
- Huon und Placidi: Accidents de vaccine généralisée chez les lapins de culture. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 91, S. 308. 1924.
- Hutya und Marek: Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere, 5. Aufl. Jena: Fischer 1920.

- Illert (1): Über die Entkeimung der Kälberlymphe mit Trypaflavin. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 86, S. 49. 1921.
- (2): Die Verwendung von Acridinfarbstofflymphphen zur Schutzpockenimpfung am Menschen. Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 227.
- (3): Zur Gewinnung keimfreier Schutzpockenlymphe. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, S. 446.
- Ishigami: Über die Kultur der Vaccine resp. Variolaerreger. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 31, S. 794. 1902.
- Jancou: Vaccination de l'homme par la neurovaccine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 190. 1922.
- Janzen und Wolff (1): Über die Reinigung des Kuhpockenimpfstoffes. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Bd. 66, S. 2252. 1922.
- (2): Über die Reinigung der Pockenlymphe. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 90, S. 41. 1923.
- Jeki: Experimentelle Untersuchung über die Revaccination des Kaninchens mit abgetötetem (erhitztem) Vaccinevirus. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 40, Heft 3. Juli 1924.
- Jochmann (1): Pocken und Vaccinationslehre. Spezielle Pathologie und Therapie, herausg. von Nothnagel. Wien: Hölder 1913.
- (2): Über die Diagnose der Pocken. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 126. 1914.
- (3): Lehrbuch der Infektionskrankheiten, II. Aufl., Berlin 1924.
- Jonesco - Mihaiesti, Ciuca und Dragou: Recherches expérimentales sur la généralisation du virus vaccinal. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 79, S. 550. 1916.
- de Jong, D. A.: Le rapport entre la stomatite pustuleuse contagieuse du cheval, la variole équine (horsepox de Jenner) et la vaccine. Fol. microbiol. 1917, S. 4.
- Jorge (1): Alastrim. Bull. off. intern. d'hyg. public. 1924.
- (2): Alastrim und Variola. The Lancet Bd. 207, Nr. 5286/87. 1924.
- Juliusberg, M.: Über das Epithelioma contagiosum von Taube und Huhn. Dtsch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 43, S. 1576.
- Jullien: Quelques recherches sur la filtrabilité du virus-vaccin. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 12, S. 732. 1910.
- Jürgens (1): Die ätiologische Begründung der Pockendiagnose. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 45. 1904.
- (2): Demonstration mikroskopischer Präparate in d. Ges. d. Charitéärzte v. 16. Febr. 1905. Berlin. klin. Wochenschr. 1905, S. 308.
- (3): Über die diagnostische und ätiologische Bedeutung der Variolakörperchen. 29. Jg. Charité-Annalen 1905. Weiteres siehe Nachtrag!
- Kaiserliches Gesundheitsamt: Die Tätigkeit der staatlichen Impfanstalten im Deutschen Reiche. Med.-statist. Mitteil. a. d. Kais. Gesundheitsamt.
- von der Kamp: Über Filtration des Vaccinevirus und Immunisierung mittels Vaccinefiltrates. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 15, S. 157. 1914.
- Kassowitz: Metabolismus und Immunität. Wien: M. Pertes 1907. S. 120.
- Kathe: Pocken ohne Pockenausschlag. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 48. 1918.
- Kersten, H. E. (1): Die pockenverdächtigen Erkrankungen in Rabaul im Februar 1914. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 18, S. 691. 1914.
- (2): Versuche mit einer neuen, von Ponndorf-Weimar hergestellten Tropen-Trockenlymphe. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 18, S. 564. 1914.
- Keysselitz und Mayer (1): Überempfindlichkeitsprüfungen bei Variolarekonvaleszenten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 12, S. 775. 1908.
- (2): Über Zellveränderungen in inneren Organen bei Variola. Beihefte z. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 13. 1909.
- Kier (1): Aarsberetning for det kgl. Vaccinationsanstalt Kiøbenhavn for aaret 1914. Kopenhagen 1915.
- (2): Aarsberetning for det kgl. Vaccinationsanstalt for aaret 1916. Kopenhagen 1917.
- King (1): Smallpox in Porto Rico 1916. Public health reports 1916, S. 1748.
- (2): Applied hygiene in the tropics. Trop. dis. bull. 1917, S. 2.

- King (3): Applied hygiene in the tropics. Trop. dis. bull. 1919, S. 20 und 38.  
 — (4): Applied hygiene in the tropics. Trop. dis. bull. 1920, S. 332.  
 — (5): Vaccination in the tropics. London 1920.
- Kirstein (1): Keimfreimachung der Schutzpockenlymphe mittels Morgenrothscher Chinaalkaloide. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 40, S. 1102. 1919.  
 — (2): Erfahrungen mit der keimfreien Eukupinotoxin-Glycerin-Schutzpockenlymphe. Dtsch. med. Wochenschr. 1924, S. 444.  
 — (3): Über Keimfreiheit und Virulenz der Schutzpockenlymphe. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 103, S. 584. 1924.
- Klaholt (1): Abortive Pockenfälle. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1918, S. 196.  
 — (2): Zur Paulschen Pockendiagnose. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1918, S. 10.
- de Kort é (1): The cultivation of the parasite of smallpox and vaccina in vitro. Practitioner Bd. 75, S. 378—384. 1905.  
 — (2): The parasites of smallpox, vaccina and varicella. Transact. path. soc., Bd. 56. 1905.
- Kossel: Über Variola. Vortrag im Naturhistorisch-med. Verein zu Heidelberg, 25. III. 1919. Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 946.
- Kraus, v. Eisler und Fukuhara: Über Adsorption des filtrierbaren Virus. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 1, S. 307. 1909.
- Kraus, Ranzl und Ehrlich: Über das Verhalten der Haut gegen Vaccine bei parabiologischen Affen. Ges. der Ärzte in Wien, 12. Nov. 1909.
- Krumbach (1): Über Befreiung des Pockenimpfstoffes von Begleitbakterien. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 34, S. 477. 1922.  
 — (2): Die Gewinnung keimfreier Pockenlymphe durch cerebrale Impfung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 38, S. 1. 1923.
- Krumwiede, Fiedler und Watson: Über die keimtötenden Eigenschaften des Brillantgrüns. Journ. of infect. dis. 1918, S. 118.
- Külz: Über die Umzüchtung von Variola in Vaccine. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. Bd. 17, S. 641. 1913.
- Kyrlé und Morawitz: Tierexperimentelle Studien über Variola. Wiener klin. Wochenschr. 1915, S. 697.
- Leake: Experiments on alastrim. Publ. health reports Bd. 36, S. 1437. 1921.
- Leake and Force: Smallpox and vaccination. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 81, S. 1072. 1923.
- Lebrado: Trabajo experimental sobre el Cytoryctes vaccinia (Guarnieri). Revista medica cubana Bd. 3, S. 80. 1903.
- Leger, M.: L'institut vaccinogène de Thai-Ha-Ap (Tonkin), son fonctionnement durant les années 1909 et 1910. Ann. d'hyg. et de méd. colon. 1913, S. 129.
- Lentz (1): Diskussionsbemerkung zu dem Vortrage von Friedberger: „Über die Wirkung des ultravioletten Lichtes.“ Berlin. klin. Wochenschr. 1914, S. 1433.  
 — (2): Über die Färbung der Guarnierischen Körperchen. Diskussion in der Berlin. mikrobiol. Ges. 15. I. 1914. Berlin. klin. Wochenschr. 1914, S. 369.
- Leoni (1): Sur les agents spécifiques et pathogènes du vaccin. Rev. d'hyg. et de police. Paris 1894.  
 — (2): Sulla scoperta del modo di rendere bacteriologicamente puro il vaccino animale. Roma, Tipografia delle Mantellate 1896.
- Leschke: Die Diagnose der Pocken. Berl. med. Ges., 28. III. 1917. Berlin. klin. Wochenschr. 1917, S. 467.
- Lesieur und Magnin: Sur quelques levures rencontrées dans la pulpe vaccinale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 75, S. 683. 1913.
- Leuch: Über das klinische Bild einer benignen Pockenepidemie bei Ungeimpften im Kanton Zürich, 1921/22. Schweiz. med. Wochenschr. 1923, S. 461.
- Levaditi (1): Les feuillets embryonnaires en rapport avec les microorganismes pathogènes. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 173, S. 370. 1921.  
 — (2): Comparaison entre les divers ultravirus neurotropes (ectodermoses neurotropes). Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 425 u. 429. 1921.  
 — (3): Researches on vaccine virus. Journ. of state acad. Bd. 32, S. 151. 1924.
- Levaditi, Harvier und Nicolaou: Affinité neurotropes de virus de la Vaccine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 345. 1921.

- Levaditi und Nicolau (1): Affinité neurotrope et purification du virus de la vaccine. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 173, S. 870. 1921.
- (2): L'immunité dans les ectodermes. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 173, S. 794. 1921.
- (3): Association entre ultravirus autovaccine, neurovaccine, épithélioma des oiseaux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 2. 1922.
- (4): Propriétés de la neurovaccine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 525. 1922.
- (5): Les feuillets embryonnaires en rapport avec les affinités du virus vaccinal. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 174, S. 778. 1922.
- (6): Rôle de l'épilage dans la localisation de la vaccine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 986. 1922.
- (7): A propos des notes de N. Condrea sur la vaccine cérébrale Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 989. 1922.
- (8): Vaccine et neoplasmes. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 174, S. 1649. 1922.
- (9): Immunité du névraxe dans la vaccine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 233. 1922.
- (10): Mécanisme de l'immunité cérébrale dans la neurovaccine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 563. 1922.
- (11): Vaccine pure cérébrale. Virulence pour l'homme. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 174, S. 249. 1922.
- (12): La Vaccine cérébrale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 77. 1922.
- (13): Affinités de la neurovaccine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89, S. 484. 1923.
- (14): Persistance du neurovaccin dans le testicule, l'ovaire et le poumon des animaux ayant acquis l'immunité antivaccinale. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 177, S. 466. 1923.
- (15): Propriétés physique des ultravirus neurotropes. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 66. 1923.
- (16): L'immunité tissulaire dans les ectodermoses neurotropes (neurovaccine). Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 176, S. 1768. 1923.
- (17): Ectodermoses neurotropes. Ann. de l'ins. Pasteur Bd. 37, S. 1. 1923.
- (18): Vaccine et néoplasmes. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 37, S. 443. 1923.
- (19): Filtration des ultravirus neurotropes à travers les membranes en collodion. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 176, S. 717. 1923.
- (20): Adaptation du virus vaccinal au névraxe. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89, S. 363. 1923.
- de Libessart: La vaccination par ignipuncture. Arch. de méd. et de pharm. milit. 1912.
- Licherei (1): Tentativi per coltivare in liquido contenuti nucleina blastomycetica il virus vaccinicò filtrato attraverso le Berkefeld W. Ann. d'igiene spermin. Bd. 19, S. 291. 1909.
- (2): Sulla colorabilità di alcuni corpuscoli nei filtrati di virus e prodotti morbosi attraverso le Berkefeld W. Ann. d'igiene spermin. Bd. 19, S. 297. 1909.
- Lipschütz (1): Über mikroskopisch sichtbare, filtrierbare Virusarten. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 48, S. 76. 1908.
- (2): Untersuchungen über Epithelioma molluscum der Vögel. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 46, S. 609. 1908.
- (3): Chlamydozoa-Strongyloplasmen. Handb. d. path. Protozoen Bd. 1. 1912.
- (4): Filtrierbare Infektionserreger. Handb. d. path. Mikroorg. von Kolle u. Wassermann Bd. 8. 1913. Abschnitt 6.
- (5): Untersuchungen über die Ätiologie der Paravaccine. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 81. 1918.
- (6): Über Chlamydozoa-Strongyloplasmen. I. Die Rolle der Strongyloplasmen als Erreger von Infektionskrankheiten. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 34. 1919.
- (7): Untersuchungen über Paravaccine. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 127, S. 193. 1919.
- (8): Über Chlamydozoa-Strongyloplasmen III. Wien. med. Wochenschr. 1920, S. 1356.



- Lipschütz (9): Die ätiologische Erforschung der Einschlußkrankheiten der Haut. Zentralbl. d. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 3. 1921—1922.
- (10): Über Chlamydozoa-Strongyloplasmen. VIII. Über Geflügelpocken. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 87. 1921.
- (11): Die mikroskopische Darstellung des filtrierbaren Virus (Chlamydozoa-Strongyloplasmen), Kraus-Uhlenhuth. Handb. d. mikrobiol. Technik Bd. 1, S. 381. 1923.
- Loewenthal (1): Untersuchungen über die sog. Taubenpocke (Epithelioma contagiosum). Dtsch. med. Wochenschr. 1906, S. 678.
- (3): Einschlußartige Zell- und Kernveränderungen in der Karpfenpocke. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 5. 1907.
- (2): Erfahrungen mit der biologischen Pockendiagnose (Paulscher Versuch). Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 103, S. 722. 1924.
- (4): Geflügel- und Säugetierpocken. Klin. Wochenschr. 1925, S. 264.
- Loewenthal, Kadowoki und Kondo: Untersuchungen über das Verhältnis der Geflügelpocken zur Vaccine. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 94, S. 185. 1925.
- London: Über die Körperchen von Guarnieri. Journ. d. russ. Ges. f. öff. Gesundheitspflege 1898.
- Loughnan: Notes on alastrim in Jamaica. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 39, S. 378. 1922.
- Mac Callum und Moody: Alastrim in Jamaica. Americ. journ. of hyg. Bd. 4, S. 388. 1921.
- Mac Callum und Oppenheimer: Differential centrifugalization. A method for the study of filterable viruses, as applied to vaccinia. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 78, S. 410. 1922.
- MacClenahan: Comments on the recent smallpox epidemic in Windsor and vicinity. Public health journ. Bd. 15, S. 263. 1924.
- Magrath und Brinkerhoff (1): On the occurrence of Cytoryctes variolae (Guarnieri) in the skin of the monkey inoculated with variola virus. Indian journ. of med. research Bd. 11, Nr. 1. 1904.
- (2): On experimental variola in the Monkey. Boston 1904.
- Mairinger: Variola, Varicellen und Vaccine. Handb. d. spez. Pathol. u. Therapie v. Kraus und Bruck 1913.
- Manteufel: Beiträge zur Kenntnis der Immunitätserscheinungen bei den sog. Geflügelpocken. Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt Bd. 33, S. 305. 1910.
- Marchoux, M.: Bemerkung zu dem Vortrage von Carini: A propos d'une épidémie très bénigne de variole. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 4, Nr. 1, S. 37. 1911.
- Mariante: Über Milchpocken (Alastrim). Arch. Rio-Grandenses de med. 1922, S. 202.
- Marie: De l'inoculation intracérébrale de la vaccine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 476. 1920.
- Marx und Sticker (1): Untersuchungen über das Epithelioma contagiosum des Geflügels. Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 50, S. 893.
- (2): Weitere Untersuchungen über Mitigation des Epithelioma contagiosum des Geflügels. Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 5, S. 79.
- Matsuda: Über die Verstärkung der Virulenz des Blutes bei der Vaccineimmunität durch unspezifischen Reiz. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 41, Heft 1. 1924.
- Mayer, Rathery und Schaeffer: Action des fixateurs chromo-osmiques sur les lipoides des tissus. III. Action insolubilisante. IV. Action sur la colorabilité. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 75, S. 214. 1913.
- Mayerhofer: Die Vaccination mit abgeschwächter Kuhpockenlymphe; Versuche mit der Quarzlampe. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 13, S. 361. 1916.
- Meder (1): Bakteriologisches von der Kölner Lymphhe. Vortrag, Hyg. Rundschau 1912, S. 450.
- (2): Über bakteriologische Befunde bei Kölner Lymphhe. Vortrag, Hyg. Rundschau 1913, S. 1478.
- (3): Über einige Fälle von Übertragung echter Kuhpocken auf Menschen. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverwalt. Bd. 9, Heft 7, S. 408. 1919.

- Meder (4): Varicellen bei Erwachsenen und Pockenverdacht. Vortrag i. allg. ärztl. Verein Köln, 5. V. 1924. Münch. med. Wochenschr. 1924, S. 1114
- Medizinal-statistische Mitteilungen des Reichsgesundheitsamtes. Springer, Berlin.
- Meirelles: Epidémiologie de la Variole. I. Etiologie et Prophylaxie. II. Vaccine et Variole. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 3. 1910.
- Mense: Pocken und pockenähnliche Exantheme. Handb. d. Tropenkrankh., 2. Aufl., Bd. 3, S. 627. Leipzig: Barth 1914.
- Mensching: Kuhpockenimpfung Schwangerer und Neugeborener mit Berücksichtigung der Frage einer intrauterinen Immunitätsübertragung. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 68, S. 24. 1920.
- Merk: Vaccine und Fliegen. Hyg. Rundschau 1910, S. 233.
- Mevius: Versammlung der Vorstände der deutschen staatl. Impfanstalten in Dresden 1911. Hyg. Rundschau 1912, S. 283, 450, 529.
- Meyer: Über Variola der Conjunctiva. Zeitschr. f. med. Beamte 1922.
- Mitchell: Small-pox and „amaas“ in South Africa. Lancet 1922, S. 808.
- Monti (1): Sui Protozoi del vaiolo e del vaccino e sulla localizzazioni del virus vaioloso. Nota preventiva. Rendiconti della Società medicochirurgia di Pavia 1893.
- (2): Sull' etiologia del vaiolo e sulle localizzazione del virus vaioloso. Atti dell' XI. congresso med. internaz. Rom 1894, S. 178.
- (3): Über die Ätiologie der Variola. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 16, S. 300. 1894.
- Moody: Alastrim; or Kaffir milk pox. Ann. of trop. med. & parasitol. Bd. 16, S. 21. 1922.
- Morosoff: Méthode de préparation du vaccin dans l'Institut vaccinal de Woronège. Rev. intern. de la vaccine Bd. 4, S. 51. 1913/14.
- Mühlens und Hartmann (1): Zur Kenntnis des Vaccineerregers. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 41. 1906.
- (2): Was wissen wir über den Vaccineerreger? Berichtigungen zu den Bemerkungen Siegels in Nr. 52, 1906 der Wochenschrift. Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 223.
- Müller: Die Vermischung der Schutzblatternlymphe mit Glycerin. Berlin. klin. Wochenschr. 1866, S. 135.
- Müller, Alb.: Über Pocken. Schweiz. med. Wochenschr. 1923, Nr. 17, S. 432.
- Müller, R.: Zur Ätiologie der Geflügeldiphtherie. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 41, S. 423. 1906.
- Musgrave und Simson: The bone lesions of smallpox. Second Report. Philippine Journ. of science Bd. 8, Sek. B, S. 67. 1913.
- Musso: Recherches sur le parasite de la vaccine. Montpellier 1898.
- Naegele: Beitrag zur Kenntnis der pockenartigen Erkrankungen in Deutsch-Südwestafrika. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 15, S. 180. 1911.
- Naegeli: Über die Züricher Pockenepidemie 1921—1923. Schweiz. med. Wochenschr. 1923, S. 461.
- Negri (1): Sulla filtrazione del virus vaccinico etc. Seduta del giorno 29. IV. 1905. Lo sperimentale Bd. 59, H. 5. 1905.
- (2): Über Filtration des Vaccinevirus. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 36, Nr. 24/25. 1905.
- (3): Über Filtration des Vaccinevirus. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 54, S. 327. 1906.
- (4): Esperienze sulla filtrazione del virus vaccinico. Gazz. med. ital. Bd. 56.
- Nicolle und Adil Bay: Sur la nature du virus vaccinal. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 143, S. 1196. 1906.
- Nijland (1): Die Abtötung von Bakterien in der Impflymphe mittels Chloroform. Arch. f. Hyg. Bd. 56, S. 361. 1906.
- (2): Jaarsverslag van de Landkoepokinrichting en het institut Pasteur de Weltevreden over 1914. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. 1915.
- Nobl: Beiträge zur Vaccineimmunität. Wiener klin. Wochenschr. 1906, S. 658.
- Nocard: A propos de la note de M. Bosc, intitulée: „Le parasite de la clavelée.“ Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1901.
- Nodake: Beitrag zur Frage der Filtrierbarkeit des Vaccinevirus nebst Beobachtungen über die Generalisierung des Virus im Kaninchenorganismus. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 41, S. 52. 1924.

- Noguchi (1): Pure cultivation in vivo of vaccine virus free from bacteria. Journ. of exp. med. Bd. 21, S. 539. 1915.
- (2): Further studies on the properties of pure vaccine virus cultivated in vivo. Journ. of exp. med. Bd. 27, S. 425. 1918.
- Noordhock - Hegh (1): Jaarverslag van de Landskoepokinrichting en het Instituut Pasteur te Weltefreden voor het jaar 1918. Mededeel. van der burgerl. Geneeskundendienst in Nederl. Ind. 1920, S. 2.
- (2): Jaarverslag van de Landskoepokinrichting en het Instituut Pasteur te Weltefreden vor het Jaar 1919. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 3, S. 709. 1920.
- Nowack: Beobachtungen bei einer Pockenepidemie im Landkreise Gelsenkirchen 1919/20. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverwalt. Bd. 14, Heft 5. 1921.
- Ohly: Über die Lebensfähigkeit des Vaccinevirus im Kaninchenkörper. Diss. Marburg 1906.
- Ohtawara: Experimental studies on the process of formation of vaccinal immunity. Especially on the invasion of the cutan inserved vaccine virus into the blood circulation (I. report). Scient. reports from the government inst. f. inf. dis. of the Tokyo Bd. 1, S. 203. 1922.
- Ondarra, Mendivil, Bulnes Villanueva und Mayoral: Contribucion al estudio de la identidad de los virus variolico y vaccino. Ref. Rev. intern. de la vaccine Bd. 2, S. 90. 1911/12.
- Parker, Fr.: The cultivation of the vaccine virus in vitro. Journ. of med. research Bd. 44, S. 645. 1924.
- Paschen (1): Über Blutuntersuchungen bei geimpften Kälbern; aus: Die Tätigkeit der im Deutschen Reiche errichteten staatl. Anstalten zur Gewinnung von Tierlymphe während des Jahres 1903. Medizinalstatistische Mitteilungen Bd. 8, S. 323. 1904.
- (2): Über das Auftreten der Vaccinekörperchen bei Revaccination. Vers. d. Vorstände d. deutschen staatl. Lymphgewinnungsanstalten 10. XI. 1904. Hyg. Rundschau 1905, S. 161.
- (3): Was wissen wir über den Vaccineerreger? Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 2391.
- (4): Die Träger des Kontagiums der Variola und Vaccine. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 41. 1906.
- (5): Purpura im Anschluß an die Impfung. Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 1801.
- (6): Untersuchungen über die Variola. Bemerkungen zur Arbeit von S. v. Prowazek. Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 2494.
- (7): Über Schafpocken. Biol. Abt. d. ärztl. Vereins in Hamburg 10. XI. 1908. Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 208.
- (8): Demonstrationsvortrag über die Vaccinekörperchen, Dunkelfeldbeleuchtung, Guarnierische Cornealimpfung. Vortrag a. d. Vers. d. Vorstände d. deutschen staatl. Impf-anstalten am 17. u. 18. IX. 1908. Hyg. Rundschau 1909, S. 366.
- (9): Über die Erwingsche Klatschmethode zur Darstellung der Vaccinekörperchen. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 39, S. 2004.
- (10): Diskussionsbemerkungen zum Vortrage von Dr. v. Prowazek, Biol. Verein Hamburg. Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 1756.
- (11): Über den Erreger der Variola-Vaccine. Handbuch d. Technik u. Methodik d. Immunitätsforsch. von Kraus u. Levaditi, 1. Erg.-Bd. 1911.
- (12): Zur Pockendiagnose. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 24.
- (13): Bericht über die Reise zur Erforschung und Bekämpfung der Pocken in Togo. Beihefte z. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 16. 1912.
- (14): Über den Variola- und Vaccineerreger. Hyg. Rundschau 1912. S. 399.
- (15): Zur Ätiologie der Variola und Vaccine. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 2132.
- (16): Technik zur Darstellung der Elementarkörperchen (Paschensche Körperchen) in der Variolapustel. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 33.
- (17): Vergleichende Untersuchungen von Varicellen, Variola, Scharlach, Masern und Röteln. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 24.
- (18): Vortrag über Erregernatur der Paschenschen Körperchen und ihre Spezifität. Ärztl. Verein Hamburg, 27. II. 1917. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 21.
- (19): Differentialdiagnose zwischen Variola und Varicellen. Vortrag, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, S. 351.
- (20): Über Varicellen. Dermatol. Wochenschr. Bd. 64, Nr. 21. 1917.

- Paschen (21): Demonstration von Präparaten und Mikrophotogrammen Paschenscher Elementarkörperchen. Ärztl. Verein Hamburg, 23. X. 1917. Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 87.
- (22): Über die Pockendiagnose. Hyg. Rundschau 1919, S. 269.
- (23): Jahresbericht über das Impfwesen in Hamburg 1922, 1923.
- (24): Technik der mikroskopischen Untersuchung des Pockenvirus. Handb. d. biol. Arbeitsmethoden Abt. 13, Teil 2. 1924.
- (25): Die Pocken. Jochmanns Lehrbuch der Infektionskrankheiten 2. Aufl., 1924.
- Paul (1): Über einige Fortschritte in der Gewinnung des tierischen Impfstoffes und der Asepsis der Schutzpockenimpfung. Wiener med. Presse 1898, H. 4.
- (2): Über Aufschließung, Isolierung und Einengung von reinem vaccinalen Virus (Paschens Körperchen) aus tierischen Schutzblättern (Kuhpocken) auf mechanischem Wege. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 2136.
- (3): Über einige notwendige Ergänzungen der gegenwärtig üblichen Art der Blatternerhebung. Der Amtsarzt 1914, S. 194.
- (4): Über Blattern und Blatternbekämpfung. Beil. z. Zeitschr. d. österr. Sanitätswesens 1914, Nr. 46, u. Med. Kl. 1914, S. 1681.
- (5): Zur Differentialdiagnose der Variola und der Varicellen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 75, Heft 7. 1915.
- (6): Eine neue Untersuchungsmethode der variolierten Hornhaut des Kaninchenauges zur objektiven Sicherung der Varioladiagnose. Vortrag im Verein deutscher Ärzte zu Prag am 12. V. 1916. Berlin. klin. Wochenschr. 1916, S. 874.
- (7): Zur Variolaprobe. Der Amtsarzt 1916, Nr. 4—6, S. 129.
- (8): Über Biologie und Histologie der spezifischen Veränderungen auf der variolierten Cornea des Kaninchenauges. Ber. über die 40. Vers. d. Ophthalm. Ges. Heidelberg 1916.
- (9): Objektive Sicherung der Varioladiagnose durch den Tierversuch. Wien. med. Wochenschr. 1916, Nr. 23.
- (10): Entwicklungsgang der Pockenepitheliose auf der geimpften Kaninchenhornhaut. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, S. 1415.
- (11): Zur histologischen Technik des Cornealversuches bei der Pockendiagnose. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, S. 900.
- (12): Über Mischinfektionen auf der Kaninchenhornhaut bei der experimentellen Pockenepitheliose. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 80, S. 361. 1918.
- (13): Über meine Erfahrungen aus der Untersuchungspraxis bei der experimentellen Pockendiagnose. Kriegstagung der Vorstände der deutschen staatlichen Impfanstalten in München am 5. u. 6. IX. 1918. Hyg. Rundschau 1919, S. 305.
- (14): Ätiologische Untersuchungen bei Variola. Beiträge z. Klinik d. Infektionskrankheiten u. zur Immunitätsforsch. Bd. 7. 1919.
- (15): Zur Naturgeschichte der Einschlußkörperchen bei der Pockenepitheliose. Vereinigung d. Vorstände der deutschen staatl. Impfanstalten in Schwerin am 8. u. 9. IX. 1921. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 2, S. 553. 1923.
- Paul und Galasso: Sterilisation des Glycerins. Vortrag, Hyg. Rundschau 1912, S. 546.
- Petterson: Mortalité par la variole en Suède. Ann. de l'inst. Pasteur 1912.
- Peuch: Sur la contagion de la clavelée. Cpt. rend. des séances hebdom. de l'acad. des sciences Bd. 17, S. 425. 1888.
- Pfeiffer, E. (1): Über die Züchtung des Vaccineerregers in dem Corneaepithel des Kaninchens, Meerschweinchens und Kalbes. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 18, Nr. 25. 1895.
- (2): Untersuchungen über die Dauer des Schutzes der Schutzpockenimpfung. I. Teil. Vierteljahresschrift f. gerichtl. Medizin, 3. Folge, Bd. 19. 1900. II. Teil. Vierteljahresschr. f. ger. Med. Bd. 21. 1901. II. Teil Fortsetzung. Vierteljahresschr. f. ger. Med. Bd. 22. 1902. Schluß. Vierteljahresschr. f. ger. Med. Bd. 22. 1902.
- Pfeiffer, L. (1): Die bisherigen Versuche zur Reinzüchtung des Vaccinekontagiums. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 3, S. 214. 1887.
- (2): Ein neuer Parasit der Pockenprozesse usw. Korresp.-Blätter d. allg. ärztl. Ver. v. Thüringen 1887 u. 1888.

- Pfeiffer, L. (3): Weitere Untersuchungen über Parasiten im Blut und in der Lymphe bei den Pockenprozessen. Korresp.-Blätter d. allg. ärztl. Ver. v. Thüringen 1888, Nr. 3.
- (4): Beiträge zur Kenntnis der pathogenen Gregarinen. III. Über Gregarinose, ansteckendes Epitheliom und Flagellaten-Diphtherie der Vögel. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 5, S. 363. 1889.
- (5): Behandlung und Prophylaxe der Blattern. Stintzing, Handb. d. Therapie inn. Krankh., I. Aufl., Bd. 1; II. Aufl., Bd. 1. 1897.
- (6): Bericht über die Tätigkeit der Anstalt für Gewinnung animaler Lymphe in Weimar im Jahre 1899. Korresp.-Blätter d. allg. ärztl. Ver. v. Thüringen 1900, Nr. 2.
- (7): Die modernen Immunitätslehren und die Vaccination. Bericht a. d. Vers. d. d. Impfinstitutsvorsteher zu Karlsbad am 21. IX. 1902. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 43. 1903.
- (8): Zur Kenntnis der Variolaparasiten. Handb. v. Pentzold u. Stintzing. 1904.
- Piana und Galli-Valerio: Sulla morfologia dei parassiti del variola humana. Riforma medica 1894, Nr. 126.
- v. Pirquet: Klinische Studien über Vaccination und vaccinale Allergie. Leipzig: Deuticke 1907.
- Plang: Beobachtungen aus der Dresdener Pockenepidemie 1918/19. Zeitschr. f. Med.-Beamte 1920, S. 112.
- Plehn (1): Beobachtungen über Pocken und eine blatternähnliche Seuche in Kamerun. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 6, S. 344. 1902.
- (2): Aussprache über den Vortrag von Gins: „Über Variola und Vaccineimmunität.“ Ref. Med. Klinik 1922, Nr. 47, S. 1510.
- Plotz: Contribution à l'étude de la culture in vitro du virus de la vaccine. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 174, S. 1265. 1922.
- Poenaru, J.: Recherches sur le virus filtrant dans le variole des porcelets. Rev. de méd. vét. Bd. 90, S. 148. 1913.
- Pohl-Pincus: Untersuchungen über die Wirkungsweise der Vaccination. Berlin: Hirschwald 1882.
- Poudmann: Jaarverslag van de Landskoepkinrichting en het instituut Pasteur te Weltfreden over het jaar 1920. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 5, S. 61. 1921.
- Ponndorf: Die Kaninchenimpfung. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 7.
- Postulka: Zur mikroskopischen Diagnose der Vaccine und Variola. Das Österr. Sanitätswesen 1913, Nr. 8.
- Preisick: Blatterschutzimpfung. Die Vaccination begleitende Schleimhauterscheinung. Wien. klin. Wochenschr. 1921, S. 403.
- Proca: Essais de culture du microorganisme de la vaccine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1910.
- Pröschner (1): Über die künstliche Züchtung eines „unsichtbaren“ Mikroorganismus aus der Vaccine. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 40, S. 337. 1906.
- (2): Künstliche Kultivierung des Variola-Vaccinevirus. Berlin. klin. Wochenschr. 1915, S. 886.
- v. Prowazek (1): Untersuchungen über das Wesen des Vaccineerregers. Dtsch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 19.
- (2): Untersuchungen über die Vaccine. I. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte Bd. 22, H. 3. 1905.
- (3): Zur Kenntnis der Regenerationsvorgänge in der Kaninchencornea. Zool. Anz. Bd. 29, Nr. 5. 1905.
- (4): Untersuchungen über den Erreger der Vaccine. II. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte Bd. 23, Heft 2. 1906. III. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte Bd. 26. 1907.
- (5): Chlamydozoa. Arch. f. Protistenkunde Bd. 10. 1907.
- (6): Die Chlamydozoen als intracelluläre „symbiotische“ Krankheitserreger. Ergebn. d. wiss. Med. 1909/10, Heft 4.
- (7): Weitere Untersuchungen über das Vaccinevirus. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 56, S. 41. 1910.
- (8): Zur Ätiologie der Samoapocken. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 15, S. 351. 1911.

- v. Prowazek (9): Über Vaccine und Variola. v. Prowazeks Handb. d. pathol. Protozoen, Lief. 2, Bd. 1, S. 122. 1912.
- (10): Zur Parasitologie von Westafrika. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 70. 1913.
- (11): Weitere Untersuchungen über das Vaccinevirus. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 72, S. 94. 1914.
- v. Prowazek und de Beaurepaire Aragao (1): Untersuchungen über die Variola. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 44.
- (2): Variolauntersuchungen. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz Bd. 1, S. 147. 1909.
- (3): Weitere Untersuchungen über Chlamydozoen. Münch. med. Wochenschr. 1909.
- v. Prowazek und Lipschütz: Chlamydozoen. v. Prowazeks Handb. d. pathog. Protoz. Bd. 1, S. 119. Leipzig 1912.
- v. Prowazek und Miyaji: Weitere Untersuchungen über das Vaccinevirus. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 75. 1915.
- v. Prowazek und Yamamoto: Experimentelle und morphologische Studien über das Vaccinevirus. Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 2627.
- Przibram: Bemerkungen zu S. v. Prowazeks Arbeit: Weitere Untersuchungen über das Vaccinevirus. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 75, S. 158. 1915.
- Pugliese und Debenedetti: Experimentelle Untersuchungen über die Infektionsfähigkeit der Vaccinestoffe. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 50, S. 443. 1909.
- Rabinowitsch (1): Zur Frage über den Erreger der echten und der Schutzpocken. Wiesbaden: Bergmann 1910.
- (2): Die Reinkultur des Pockenerregers. Berlin. klin. Wochenschr. 1913, S. 2213.
- (3): Über den Pockenerreger. Berlin. klin. Wochenschr. 1914, S. 300.
- Rauh: Bericht über die Tätigkeit der preuß. Impfanstalten für das Jahr 1921. Volkswohlfahrt 1924, S. 432.
- Reece, R. J.: An account of the circumstances with an outbreak of disease among milk cows, horses and their attendants, believed to be of nature of cowpox, in the county of Sommersetshire, in the year 1909, and consideration arising therefrom. Proceed. of the roy. soc. of med. Bd. 15, S. 313. 1921.
- Reed: On the appearances of certain amoeboid bodies in the blood of vaccinated monkeys and children, and in the blood from cases of variola. Journ. of exp. med. Bd. 2, S. 515. 1897.
- Rehns: Quelques expériences sur la vaccine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1903, S. 362.
- Reischauer: Über die Pocken der Vögel, ihre Beziehungen zu den echten Pocken und ihren Erreger. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 40. 1906.
- Reißner: Über eine einfache Methode zur Aufbewahrung tierischen Impfstoffes als Grundlage einer allgemeinen Einführung der animalen Impfung. Dtsch. med. Wochenschr. 1881. Nr. 30.
- Remlinger und Nouri Osman: Sur le passage du virus vaccinal à travers la bougie de Berkefeld V. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1905.
- Répin: Quelques expériences sur la biologie du virus vaccin. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 23, S. 729. 1909.
- Ricketts und Byles: The Diagnosis of smallpox 1908.
- Ringenbach: Emploi du vaccin sec en Afrique équatoriale moyen Congo. Soc. de path. exot. Bd. 7. 1914.
- Risel (1): Die Diagnose der Blattern. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 40. S. 1756. 1914.
- (2): Vaccineerreger und Glycerin. Hyg. Rundschau Bd. 24, S. 673. 1914.
- (3): Umzüchtung der Variola und Vaccine. Vortrag, Hyg. Rundschau Bd. 29, S. 423. 1919.
- (4): Über Frostlymphe, ihre Wirksamkeit, Aufbewahrung und Gewinnung. Vortrag, Hyg. Rundschau Bd. 29, S. 347. 1919.
- Da Rocha - Lima: Chlamydozoen-Strongyloplasmen. v. Prowazeks Handb. d. pathog. Protoz. Bd. 2. 1920.

- Rodenwald, E.: Über ein Behelfsmittel zur Konservierung und Versendung von Pockenlymphe in den Tropen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 18, S. 408. 1914.
- Roger und Weil (1): Recherches microbiologiques sur la variole. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1900. Dieselben: Presse méd. Bd. 8, Teil 2, S. 359.
- (2): Inoculabilité de la variole humaine au lapin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1900.
- (3): Inoculabilité de la vaccine au lapin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1900.
- (4): Note sur les nodules infectieux du foie dans la variole. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1900, Nr. 33.
- (5): Deuxième note sur la variole expérimentale du lapin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1901.
- Ross, Ph. H.: Some experiments with vaccine prepared according the method of Achalme u. Phisalix. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 4, S. 283. 1911.
- Rouffard: Vaccin antivariolique et vaccine en Afrique occidentale française. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1921, Nr. 1, S. 1.
- Rouget: Contribution à l'étude du virus vaccinal. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Juni 1905.
- Roux: Sur les microbes dits „Invisibles“. Bull. de l'inst. Pasteur Bd. 1, S. 7. 1903.
- Le Roux: Contribution à l'étude de l'étiologie du vaccin animal. Rev. intern. de la vaccine Bd. 3, S. 165. 1912/13.
- Rudolph: Weiße Pocken. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 295.
- Ruffer and Plimmer: Researchs on vaccina and variola. Brit. med. journ. 1894.
- Ruge: Einige Worte über die Verbreitung von Pocken, Tuberkulose und Typhus in den Tropen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 16, S. 6. 1912.
- Sacco: Neue Entdeckungen über die Kuhpocken, die Mauke und die Schafpocken. Leipzig 1912.
- Sahli (1): Diskussionsbemerkung zu dem Vortrag v. Sobernheim: Pockendiagnostik, Pockenimmunität, Pockenschutzimpfung. Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 38, S. 942.
- (2): Variola und Varicellen. Die Differentialdiagnose und der Neuunitarismus. Schweiz. med. Wochenschr. 1925, Nr. 1.
- Salmon: Recherches sur l'infection dans la vaccine et la variola. Ann. de l'inst. Pasteur 1897.
- Salmon und Baix: Vaccine variolique dans le cancer. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 819. 1922.
- Sanfelice, F. (1): Über die pathogene Wirkung der Blastomyeten. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 26, S. 298. 1897.
- (2): Untersuchungen über das Epithelioma contagiosum der Tauben. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 76, S. 237. 1913.
- Sanfelice und Malato: Studien über Pocken. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 62, 2. bis 3. Heft. 1902.
- Santori: Filtrazione, diluzione e triturazione del vaccino. Ann. d'ig. sperim. Bd. 16, Heft 4. 1904.
- Schamberg (1): A study of the contents of the vesicles and pustules of smallpox. Journ. of the Americ. med. assoc. 1903.
- (2): Vaccination and its relation to animal experimentation. Journ. of the Americ. med. assoc. Chicago 1910, S. 947 u. 1027.
- Schilling, M. (1): Tropenhygiene. Leipzig: Thieme 1909.
- (2): Übertragungsversuche von Vaccine auf das Schaf. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 15, S. 283. 1911.
- Schlautmann: Zur Paulschen Pockendiagnose. Zeitschr. f. Med.-Beamte Bd. 31, Nr. 7. 1918.
- Schmid, G.: Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Geflügeldiphtherie und Epithelioma contagiosum. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 52, S. 200. 1909.
- Schöbl: Note on the keeping quality of dried and pulverised vaccine virus. Philippine journ. of science Bd. 17, S. 55. 1920.
- Schreiber: Zur Diagnose der Pocken und zur Bewertung ihres biologischen Nachweises. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 16.

- Schrumpf: Über die als Protozoen beschriebenen Zelleinschlüsse bei Variola. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 179. 1905.
- Schuberg, S. A. und H. Schubotz,: Zur Frage der Geflügelpocken. Vortrag. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh. Ref. Bd. 47, S. 108. 1910.
- Schulz und Weyl: Zur Kenntnis der Lymphpocken. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 10, S. 523. 1891.
- Scott: The release of the Smallpox-patient from quarantine. Americ. Journ. of Hyg. Bd. 3, S. 401. 1923.
- Scott und Simon: The diagnosis of small pox by the Paul method. Americ. Journ. of Hyg. Bd. 3, S. 401. 1923.
- Seiffert (1): Zur Nachprüfung der Reinzüchtung des Pockenerregers. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 25, S. 1259. 1914.
- (2): Weitere Versuche über die Verwendung des Chinosols bei der Herstellung von Lymphpocken. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverwalt. Bd. 5, S. 63. 1916.
- Seiffert und Hüne: Gewinnung keimfreier Lymphpocken durch Zusatz von Chinosol. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 71, S. 86. 1914.
- Sereni: Über die Wirkung des Radiums auf Vaccinestoffe. Il polielinico Bd. 15. April 1908.
- Siegel (1): Weitere Untersuchungen über die Ätiologie der akuten Exantheme. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 27. 1900.
- (2): Beiträge zur Kenntnis des Vaccineregers. Sitzung v. 9. VI. 1904. Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss. Bd. 30. 1904.
- (3): Untersuchungen über die Ätiologie der Pocken und der Maul- und Klauenseuche. Anhang z. d. Abhandl. d. Akad. d. Wiss. Berlin 1905.
- (4): Was wissen wir über den Vaccinereger? Bemerkungen zu dem Aufsatz Paschens Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 2391. Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 2574.
- (5): Zur Kritik der bisherigen Cytorrhhyctesarbeiten. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 42. 1906.
- (6): Gelungene Reinkultur des Cytorrhhyctes vaccinae. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 59, S. 406. 1911.
- Sikorsky: De la nature des Corpuscules de Guarnieri. Arch. des sciences biol. Bd. 9, S. 461. 1903.
- Silberschmidt, W.: Quelques considérations sur l'épidémie actuelle de variole et sur le diagnostic expérimental de cette maladie. Rev. méd. de la Suisse, Romande Bd. 43, S. 487. 1923.
- Simpson: Observations on the etiology of vaccina and on the cultivation of the microbe of variola. Lancet Bd. 2, S. 20. 1912.
- Sion et Radulesco: Généralisation du vaccin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 74, S. 715. 1913.
- Sobernheim (1): Neuere über Pocken und Pockenschutzimpfung. Korresp.-Blatt f. Schweizer Ärzte 1909, Nr. 49.
- (2): Zur Frage der Revaccination. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 672.
- (3): Pockendiagnostik, Pockenimmunität und Pockenschutzimpfung. Vortrag. ref. Schweiz. med. Wochenschr. 1923, S. 142.
- Solovtsov (1): Sur les microbes de la variole. Pietroburgo 1897.
- (2): Omikroorganismach ospy. Russkij. Arch. pat. Bd. 4. 1897.
- Spinola: Handbuch der spez. Pathologie und Therapie der Tierärzte Bd. 2. 1858.
- Stargardt: Über eine Einschlußkrankheit des Hornhautepithels (Epithelioma contagiosum avium). Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. 41, S. 133. 1919.
- Steinhardt und Grund: Studies on the cultivations of the virus of vaccinia, with a note on the glycerin resistance of various organismus. Journ. of infect. dis. Bd. 16, S. 205. 1915.
- Steinhardt und Harde: Méthode pour obtenir virus vaccinal purifié des microorganismes contaminants. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 78, S. 97. 1915.
- Steinhardt, Israeli and Lambert (1): Studies on the cultivation of the virus of vaccinia. I. und II. Journ. of infect. dis. Bd. 13, S. 294. 1913; Bd. 14, S. 87. 1914.
- (2): Studies on the cultivation of the virus of vaccinia. Journ. of infect. dis. Bd. 13, S. 216. 1913.



- Streit, H.: Untersuchungen über die Geflügeldiphtherie. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 46, S. 407. 1904.
- Stulb, J. G.: Smallpox.-History, Diagnosis, symptomatology and treatment. New Orleans med. a. surg. journ. Bd. 76, S. 75. 1923.
- Stumpf: Über Variolavaccine. Vortrag, Hyg. Rundschau Bd. 22, S. 385. 1912.
- Stüpfle (1): Beiträge zur Kenntnis der Vaccinekörperchen. Inaug.-Diss. Heidelberg 1905.
- (2): Die Vaccineimmunität, eine kritische und experimentelle Studie. Arch. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 68. 1909.
- (3): Die Vererbung der Vaccineimmunität. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 54. 1910.
- (4): Das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschungen. Weichardts Ergebnisse Bd. 1. 1914.
- Stüpfle und Eisner: Zur Frage der Beteiligung der Kaninchencornea an der allgemeinen Vaccineimmunität. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 60. 1911.
- Swellengrebel: Über Zelleinschlüsse, die bei der Hornhautimpfung mit Varicellen auftreten. Arch. f. Hyg. Bd. 74, S. 164. 1911.
- Swoboda: Zur Lösung der Variola-Varicellenfrage. Wien. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 47—48.
- Szende, K.: Bekämpfung der Schweinepocken. Alat. Lap. 1913, S. 451; ref. Hyg. Rundschau Bd. 25, S. 715. 1915.
- Tanaka: Über die Untersuchung von Pockenerregern. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 32. 1902.
- Tanon (1): Sur la présence de cellules à granulations métachromatiques dans la pulpe vaccinale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 66, S. 1069. 1909.
- (2): Cellules à granulations métachromatiques dans la pulpe vaccinale. Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1909, Nr. 4.
- Tanon und Cambessédès: L'alastrim. Ann. d'hyg. publ. et de méd. lég. 1924, S. 552.
- Tavares: Tentatives de transformation de la variole en vaccin. Rev. intern. de la vaccine Bd. 3, S. 148. 1912/13.
- Terni (1): Mouches domestiques et stomoxys dans l'étiologie de la variole et du vaccin animal. Bericht über den 14. Int. Kongreß f. Hygiene u. Demographie Bd. 4, S. 133. Hyg. Rundschau 1908, S. 1344.
- (2): Contribution à l'étude de la variole et du vaccin et des autres maladies similaires. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 50. 1909.
- Tièche: Über milde Pockenepidemien. Vortrag, ref. Schweiz. med. Wochenschr. 1923, S. 802. Weiteres siehe Nachtrag!
- Tomarkin und Carrière: Variola und Vaccine. Handb. d. pathol. Mikroorganismen von Kolle u. Wassermann Bd. 8, S. 653. 1913.
- Tomarkin und Serebrenikoff: Über die bakterienfeindlichen und konservierenden Eigenschaften einiger Aufbewahrungsmittel der animalen Lymphe mit besonderer Berücksichtigung der Aufbewahrung der Lymphe in den Tropen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 14, S. 429. 1910.
- Töth, A. V.: Beiträge zur Ätiologie der Pocken bei Säugetieren und bei Vögeln, mit besonderer Berücksichtigung der Pferdepocken. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1922, Nr. 19, S. 249.
- Toyoda: Versuche über Infektion und Immunität bei verschiedenen Tierpockenarten. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 102, S. 592. 1924.
- Tsurumi, M., Toyoda, T. und S. Inowye: Studies on the sheep-pox. Japan med. world 1922, Nr. 2, S. 221.
- Tyzzar (1): The etiology and pathology of vaccinia. Indian journ. of med. research Bd. 11, Nr. 1. 1904.
- (2): The etiology and pathology of vaccinia. Studies from the Rockefeller Institute Bd. 3. 1905.
- (3): The histology of the skin lesions in Varicella. Indian journ. of med. research Bd. 14, S. 361. 1906.
- Uhlenhuth und Manteuffel (1): Über die ätiologischen Beziehungen zwischen Hühnerdiphtherie und Hühnerpocken. II. Tagung d. freien Vereinigung für Mikrobiol. in Wien 1909. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 44, S. 94. 1909.

- Uhlenhuth und Manteuffel (2): Untersuchungen über die ätiologischen Beziehungen zwischen Geflügeldiphtherie (*Diphtheria avium*) und Geflügelpocken (*Epithelioma contagiosum*). Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt Bd. 33, S. 288. 1910.
- (3): Zur Kenntnis der Geflügelpocken. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 85, S. 366. 1921.
- Unger: Die Ätiologie der Variolavaccine und die neueren Forschungen über den Pocken-erreger. Med. Klinik 1914, S. 490 u. 534.
- Ungermann und Zülzer (1): Zur experimentellen Pockendiagnose. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 23.
- (2): Beiträge zur experimentellen Pockendiagnose, zur Histologie des cornealen Impfeffekts und zum Nachweis der Guarnierischen Körperchen. Arb. a. d. Reichs-Gesundheits-amte Bd. 52, S. 41. 1920.
- Vanselow und Czaplowski: Beitrag zu der Lehre von den Staphylokokken der Lymphe. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 25, S. 141 und 546. 1899; u. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. Bd. 17, S. 124. 1899.
- Vanselow und Freyer: 2. Bericht über die Tätigkeit der von dem Herrn Minister der geistlichen Unterrichts- und Medizinalangelegenheiten eingesetzten Kommission zur Prüfung der Impfstofffrage. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. Bd. 17, S. 93. 1899.
- Vas und Bela: Histologische Diagnose der Pocken beim Cornealversuch nach Paul. Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 24.
- Veninger: Einige seltene Fälle aus der Kinderpraxis. Wiener med. Wochenschr. 1906, Nr. 7, S. 322.
- Vincent: Expériences sur le passage du virus vaccinal à travers les filtres. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Juni 1905.
- Voigt (1): Protozoen der Vaccine. Biol. Abt. d. ärztl. Vereins Hamburg, 27. X. 1896. Münch. med. Wochenschr. Bd. 44, S. 21. 1897.
- (2): Über die Verwendung der Kaninchen zur Gewinnung des Kuhpockenimpfstoffes. Verh. d. 22. Vers. d. Ges. f. Kinderheilk. Meran 1905.
- (3): Über die Versorgung der Tropen mit Kuhpockenimpfstoff. Vortrag, Hyg. Rundschau Bd. 16, S. 1407. 1906.
- (4): Sammelbericht über die Wirksamkeit verschiedenartig bereiteter und aufbewahrter Kuhpockenimpfstoffe nach Maßgabe der in den deutschen Anstalten erhobenen Beobachtungen. Hyg. Rundschau Bd. 19, S. 418. 1909.
- (5): Tierversuche mit Vaccine, Variola und Ovine. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 6, S. 101. 1909.
- (6): Die Versorgung tropischer Schutzgebiete mit Kuhpockenimpfstoff. Beihefte z. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 15, Nr. 10. 1911.
- (7): Bericht über die im Jahre 1911/12 erschienenen Schriften über die Schutzpockenimpfung. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 58, S. 359. 1912.
- (8): A propos des hôtes intermediaires de la vaccine animale. Rev. intern. de la vaccine Bd. 3, S. 137. 1912/13.
- (9): Die Kuhpockenimpfung und das Lama. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 63, S. 45. 1913.
- (10): Die Brauchbarkeit des mit Äther behandelten Kuhpockenimpfstoffs. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, S. 35.
- Volpino (1): Corpuscoli mobili, specifici dell' infezione vaccinica nell' epitelio corneale dei conigli. Rivista d' igiene e di Sanità-pubblica Bd. 18. 1907. Comunicazione fatta alla R. Accademia di Torino nelle seduta del 22. XI. 1907.
- (2): Il problema dei cosiddetti virus filtrabili del vaccino. Rif. med. 1908.
- (3): Der Kuhpockeninfektion eigentümliche bewegliche Körperchen im Epithel der Kaninchencornea. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 46, S. 322. 1908. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 49. 1908.
- (4): Weitere Untersuchungen über die beweglichen Körperchen der Vaccine. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 49, S. 197. 1909.
- (5): Weitere Beobachtungen über Vaccinevirus. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 51, S. 518. 1909.

- Volpino (6): Über die Beweglichkeit der Körperchen der Vaccine und der Pocken. Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 2270.
- (7): A propos des corpuscules mobiles de la vaccine. Rev. intern. de la vaccine 1912.
- (8): Sulla coltivazione artificiale del virus vaccinico. Pathologica Bd. 13. 1921.
- de Waele und Sugg (1): Experimentelle Untersuchungen über die Kuhpockenlymphe. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 39, S. 46. 1905.
- (2): Der Streptokokkenbefund bei Variola und Varicellen in bezug auf ein differentialdiagnostisches Verfahren. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 25, S. 1188.
- (3): Sur la production d'hémolysine par le streptocoque variolo-vaccinal. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 39, S. 324. 1905.
- (4): Etude sur la variole et la vaccine. Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie 1913.
- Wagenmann, A.: Ein Fall von lokaler, variolöser Bindehauterkrankung. v. Graefes Arch. f. Ophth., Abt. I, Bd. 41, S. 172. 1895.
- Walker: Upon the inoculation of materia morbi through the human skin by fleabiter. Journ. of hyg. 1911.
- Walko: Primäres Auftreten der Blattern im Rachen und in den Luftwegen. Prag. med. Wochenschr. 1915, Nr. 12, S. 125.
- Wankiyn: How to diagnose smallpox. London 1913.
- Warlomont: Traité de la vaccine. Paris 1883.
- v. Wasielewski (1): Über die Form und Färbbarkeit der Zelleinschlüsse bei Vaccineimpfungen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 21. 1897.
- (2): Beiträge zur Kenntnis des Vaccineerregers. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 38, S. 212. 1901.
- (3): Epithelerkrankungen. Vortrag im Komitee für Krebsforschung. Dtsch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 28.
- (4): Über die Technik des Guarnierischen Impfexperiments und seine Verwendung zum Nachweis von Vaccineerregern in den inneren Organen von Impftieren. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 25.
- (5): Diskussionsbemerkungen zum Vortrag Frenken: „Untersuchungen bei Scharlach und Pocken.“ Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. B. 54, S. 49. Beiheft.
- (6): Vaccinekörperchen. Handb. d. Hyg. von Rubner, v. Gruber und Ficker Bd. 3, III, S. 223. 1913.
- v. Wasielewski und Zander: Vaccinenachweis durch Frischfärbung abgeschabten Hornhautepithels. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1925.
- Wassermann: Über Variola. Charité-Annalen 1895, S. 565.
- Watanabe: Über Verhalten und Verteilung des intravenös einverleibten Vaccineerregers im Körper des normalen und immunen Kaninchens. Arch. f. Hyg. Bd. 92. 1923.
- Wawrinsky, R.: Bemerkungen über eine kleine Pockenepidemie in Stockholm während des Jahres 1884. Arch. f. Hyg. Bd. 8, S. 351. 1888.
- Weber: Über den Schutzverband beim Kalbe. Vortrag, Zentralbl. f. ges. Hyg. Bd. 2, S. 559. 1923.
- Weeney, Killick-Millard, Broadbent: Pocken und Impfung. Brit. med. Journ. Bd. 1, S. 377, 408, 497, 528. 1917.
- Weigert: Anatomische Beiträge zur Lehre von den Pocken. Breslau 1874.
- Wessely: Über anaphylaktische Erscheinungen an der Hornhaut. Experimentelle Erzeugung einer parenchymatösen Keratitis durch artfremdes Serum. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1713.
- Winkler: Vaccineimmunitätsversuche an der mit Dionin behandelten Kaninchenhornhaut. Klin. Wochenschr.; 1923, Nr. 19.
- Wittich: Über einen Fall von erfolgreicher Variola. — Übertragung direkt auf das Kalb. Zeitschr. f. Med.-Beamte 1912, S. 37.
- Wolff: Die experimentelle Pockendiagnose nach Paul. Sammelreferat, Zeitschr. f. Med.-Beamte Bd. 21. 1917.
- Wünn und Jungels: Gewinnung von Vaccine aus Variola in Deutsch-Ostafrika. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. Bd. 14, S. 344. 1910.

- Wurtz und Camus (1): Sur la technique du contrôle d'un vaccin telle qu'elle est en usage à l'Institut supérieur de vaccine de l'Académie de médecine. Rev. intern. de la Vaccine Bd. 4, S. 285. 1913/14.
- (2): Über Trockenimpfstoff. Bull. de l'acad. de méd. 1919.
- Wurtz und Huon: Variolisation des génisses immunisées contre la vaccine. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 163, S. 311. 1916.
- Wurtz, Teissin und Camus: Nouvelles recherches sur la variolevaccine. Rev. intern. de la vaccine Bd. 3, S. 362. 1912/13.
- Yokota: Zur Kenntnis des Vaccineerregers beim Kaninchen. Acta dermatol. Bd. 1, S. 217. 1923. (japan.).
- Zedda (1): Sostanze preventive contro l'infezione vaccinica ottenute in vitro col metodo dell' incubazione nei tamburelli di collodion immersi in siero sterile. Soc. tra i cultori d. scienze med. e nat. di Cagliari, 22. VI. 1907.
- (2): Se l'immunità che si ottiene coll' inoculazione di vaccino filtrato etc. Rif. med. 1907, Nr. 51.
- Zeller: Über Pocken bei Ziegen in Südwestafrika. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte Bd. 52, S. 501. 1920.
- Ziemann, Frief und Helm: Bericht über die in Duala gemachten weiteren Versuche zur Lymphegewinnung. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. Bd. 14, S. 551. 1910.
- Zwick: Über die Beziehungen der Stomatitis pustulosa contagiosa des Pferdes zu den Pocken der Haustiere und des Menschen. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1924, Nr. 52, S. 757.

#### Nachtrag.

- Jürgens: Epidemiologische Beobachtungen über Pocken. Berlin. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 14.
- Tièche: Einige differential-diagnostische Bemerkungen über Variola vera, modifizierte Pocken beim Nichtgeimpften und Varicellen. Schweiz. med. Wochenschr. 1923, Nr. 18.
- Über die mit der cutanen Allergiemethode gewonnenen diagnostischen Resultate während der Pockenepidemien 1921—1923. Schweiz. med. Wochenschr. 1924, Nr. 16.
- Über die obligatorische Einzeichnung von Pocken, Varicellen und sonstigen verdächtigen Exanthenen in Körperschemata als diagnostische Methode bei Pocken-gefahr. Schweiz. med. Wochenschr. 1925, S. 449.

Vollständigkeit des Schriftnachweises war nicht erreichbar. Die Verfasser wären für Hinweise auf übersehene sowie für Überlassung von Sonderdrucken neu erscheinender Arbeiten dankbar.

## II. Die neueren Anschauungen über das Wesen der Variola- und Vaccineimmunität.

Von

G. Sobernheim-Bern.

### Inhalt.

|   | Seite |
|---|-------|
| 1. Vorbemerkungen . . . . .   | 133   |
| 2. Generalisierung des Virus der Variola und Vaccine . . . . .  | 135   |
| 3. Generalisierung der Immunität . . . . .  | 144   |
| (Keine Sonderstellung der Cornea. — Alle virusempfindlichen Organe nehmen an der Immunität teil.)   |       |
| 4. Antikörper . . . . .   | 153   |
| Präcipitine, komplementbindende Antikörper, virulicide Antikörper als regelmäßige Begleiter der Immunität. — Der virulicide Versuch. — Verschiedenes Verhalten der Virulicidie bei Mensch und Tier. — Natur und Wirkungsweise der viruliciden Antikörper. |       |
| 5. Antikörper und Revaccination . . . . .   | 164   |
| 6. Vererbung der Immunität . . . . .  | 166   |
| 7. Wesen der Pockenimmunität . . . . .  | 169   |
| Humorale Immunität und ihre Beziehungen zur cellulären Immunität.   |       |

### 1. Vorbemerkungen.

Die Anschauungen über das Wesen der Pockenimmunität haben sich im Laufe des letzten Jahrzehnts geändert. Zwar sind wir auch heute noch weit davon entfernt, dieses große biologische Problem ganz oder selbst nur in seinen wichtigsten Teilen klar zu durchschauen, doch hat die neuere experimentelle Forschung zu entscheidenden Fortschritten geführt. Diese Fortschritte gipfeln vor allem in der Erkenntnis, daß man die scheinbar gut begründete Vorstellung von der histogenen Natur der Variola- und Vaccineimmunität nicht mehr in gleichem Umfange aufrechterhalten kann.

In dem Referat, das Süpfle vor etwa 10 Jahren in diesen Jahresberichten über den damaligen Stand der Frage erstattet hat, kam er zu dem Ergebnis, daß der wohl zuerst von Prowazek vertretene Standpunkt, in der Pockenimmunität den Ausdruck einer reinen Gewebsimmunität zu erblicken, durch alle unsere Erfahrungen und Experimente hinreichend gestützt sei, und schloß sich auch seinerseits diesem Standpunkt an. Das war in der Tat die Auffassung der meisten, wenn nicht aller Forscher, und gerade die Pockenimmunität galt gewissermaßen als das klassische Beispiel einer nicht durch Antikörperbildung, sondern durch celluläre Unempfindlichkeit bedingten Immunität.

Es waren namentlich zwei Gründe, welche zur Anerkennung der Gewebsimmunität bei Variola und Vaccine zwangen und anderen Erklärungsversuchen von vornherein die Berechtigung abzuschneiden schienen. Einmal nämlich wurde immer wieder gezeigt, daß das Vaccinevirus bei Verimpfung auf empfängliche Individuen sich nicht von der Injektionsstelle aus, etwa auf dem Wege der Blutbahn, weiter verbreitet, sondern rein lokal zur Wirkung gelangt. Speziell im Tierexperiment ergab sich stets das gleiche Resultat, daß selbst nach intravenöser Injektion das Vaccinevirus außerordentlich rasch aus der Blutbahn verschwand und nach kurzer Zeit weder im Blut noch in den inneren Organen mehr nachgewiesen werden konnte. Vereinzelt Beobachtungen, wobei sich hin und wieder einmal das Virus in dem einen oder anderen Organ auffinden ließ, änderten nichts an der Regel des raschen Zugrundegehens des Virus und wurden eben nur als bedeutungslose Ausnahmen gewertet.

Im Zusammenhang hiermit erblickte man in dem Deckepithel der Haut oder auch der Schleimhaut das einzig empfängliche Gewebe des Organismus, und nichts schien einleuchtender, als daß mit demjenigen Organ, das von dem Virus angegriffen wird, auch Sitz und Wesen der Immunität gekennzeichnet sei. Die Vorstellung von der überragenden und ausschließlichen Bedeutung der Haut für Infektion und Immunität bei Variola und Vaccine fand weiterhin ihre wichtigste experimentelle Stütze in dem unter dem Namen des Calmette-Guérinschen Versuchs bekanntgewordenen Phänomen. Wenn, wie diese Autoren feststellten, nach intravenöser Vaccineinjektion bei Kaninchen eine Pustelbildung an irgendeiner Hautstelle dadurch hervorgerufen werden kann, daß man diese Stelle zuvor z. B. durch Reiben mit Sandpapier verletzt, so glaubte man hierin eben den Beweis zu sehen, daß das Hautorgan die Prädilektionsstelle für den Angriff und die Ansiedlung des Virus abgibt.

Der zweite Umstand, der den histogenen Charakter der Pockenimmunität beweisen sollte, war die Sonderstellung der Cornea, die fast ausnahmslos von allen Autoren bestätigt wurde. Die Hautimmunität, die durch Cutaninfektion den Versuchstieren verliehen wird, teilt sich, wie man nachgewiesen zu haben glaubte, der Cornea nicht mit, und ebensowenig hatte die Corneaimmunität eine Hautimmunität zur Folge.

Wären beide Beobachtungen zutreffend und müßten wir es als Tatsache hinnehmen, daß das Variola-Vaccinevirus ausschließlich zu dem Hautorgan eine spezifische Affinität besitzt, und daß Hautimmunität und Corneaimmunität keinerlei Beziehungen zueinander haben, so wäre in der Tat die Immunität gegen Variola und Vaccine kaum anders zu deuten, als durch eine tiefgreifende Wändlung in der Empfänglichkeit des Gewebes.

Beide Beobachtungen treffen aber nicht zu. Und darin liegt der bedeutsame Fortschritt, den die letzten Jahre gebracht haben. Weder die rein lokale, auf die Haut beschränkte Wirkung des Virus ist vorhanden, noch kann die Lehre von der Sonderstellung der Cornea aufrechterhalten werden. Es läßt sich vielmehr zeigen, um diese wichtigen Tatsachen schon hier in den Vordergrund zu rücken, daß auch das Vaccinevirus durch Generalisierung die meisten Organe angreift und daß eine ausgesprochene und regelmäßige Wechselwirkung zwischen Haut- und Corneaimmunität besteht. Es wird die Aufgabe der folgenden Ausführungen sein, das durch zahlreiche Experimente erschlossene Tatsachen-

material, das sich vorwiegend auf diese beiden Punkte bezieht, kritisch zu besprechen.

Wenn es sich auch als notwendig erweisen mag, gelegentlich auf ältere Arbeiten zurückzugreifen, so soll in der Hauptsache doch nur das berücksichtigt werden, was seit dem Jahre 1914 zu den einschlägigen Fragen beigebracht worden ist. Hinsichtlich der früheren Literatur sei namentlich auf das Referat von Süpfle verwiesen, sowie auf die zusammenfassenden Darstellungen von Paschen und von Tomarkin und Carrière.

## 2. Generalisierung des Virus der Variola und Vaccine.

Der Gedanke, daß ein Infektionserreger nur zu ganz bestimmten Geweben eine spezifische Affinität besitzt, ist von vornherein naheliegend. Wenn man sieht, wie gewisse Infektionserreger ausschließlich Erkrankungen der Darmschleimhaut, andere solche der Haut, wieder andere Erkrankungen der Lungen oder des Nervensystems oder der serösen Häute usw. herbeiführen, so wird die Vorstellung von dem wohlumschriebenen örtlichen Charakter der Infektion und damit auch der Immunität dem Forscher geradezu aufgedrängt. Für die Infektion finden wir denn auch diese Auffassung zuerst, und am schärfsten vielleicht, von Ehrlich in seiner Rezeptorenlehre zum Ausdruck gebracht. Ähnliche Anschauungen haben sich allmählich immer weiter verbreitet, und heutzutage spielt in den Veröffentlichungen der Immunitätsliteratur das Problem der lokalisierten Infektion und der histogenen Immunität eine hervorragende Rolle. Ohne an dieser Stelle auf Einzelbeispiele einzugehen, darf aber wohl gesagt werden, daß beweisende Beobachtungen von rein cellulärer Immunität vielleicht noch gar nicht vorliegen, und daß namentlich der Zusammenhang für jede einzelne Infektionskrankheit sorgfältig analysiert werden muß. Was für die eine gilt, braucht keineswegs für eine andere zu gelten, und es ist zunächst nicht von der Hand zu weisen, daß eine Immunität, bei der wir Antikörperbildung überhaupt nicht festzustellen vermögen, durch andere biologische Ursachen bedingt sein könnte, als eine solche, in deren Begleitung wir regelmäßig spezifische Antikörper auftreten sehen. Hier ist wohl gerade die Pockenimmunität ein überaus lehrreiches Beispiel, wie vorsichtig man in der Beurteilung experimenteller Ergebnisse sein muß, und wie die Entdeckung einer einzigen Tatsache unter Umständen alle früheren Vorstellungen über den Haufen werfen kann.

Die Frage der Generalisierung liegt für das Virus der Variola und das der Vaccine nicht ganz gleich. Niemand bezweifelt, daß bei der Variola das Virus auf dem Wege der Blutbahn weiter verbreitet wird, denn das geht schon aus den klinischen Erscheinungen und den Besonderheiten des Exanthems, sowie aus den früheren Beobachtungen über den Verlauf der Variolation klar hervor. Überdies wurden durch Verimpfung von Pockenblut und Pockenorganen auf Versuchstiere (Affen, Kaninchen) vielfach positive Resultate erhalten. Nach diesen Versuchen schien freilich das Variolavirus nur vorübergehend und in geringer Menge in Blut und Organen vorhanden zu sein.

Zu diesen älteren Experimenten, welche jedenfalls das Kreisen des Variolavirus im Blute und seine Ansiedlung in verschiedenen Organen erwiesen haben, sind neuerdings Versuche von Kyrle und Morawetz hinzugekommen, welche

durch Verimpfung des Blutes von Pockenkranken auf Affen namentlich über die Dauer der Infektiosität des Blutes Aufschluß bringen sollten. Die Autoren ziehen aus ihren Ergebnissen den Schluß, daß das Variolavirus zu allen Zeiten während der Erkrankung eines Individuums in der Blutbahn vorhanden ist. Auch mit dem Auftreten des Exanthems verschwindet das Virus nicht aus dem Blut. Im Initial- und Eruptionsstadium, im Stadium der Suppuration und Abtorkung erwies sich das Blut als infektiös. Eine Bestätigung dieser Beobachtungen, die hinsichtlich der Dauer der Anwesenheit des Virus im Blute mit anderen Erfahrungen nicht ganz übereinstimmen, wäre um so mehr erwünscht, als die von den Autoren ihren Experimenten gegebene Deutung gewisse Einwände zuläßt. Die erfolgreiche Infektion der Versuchstiere, die mit 5–10 ccm Blut intravenös geimpft wurden, zeigte sich nach Kyrle und Morawetz in dem Auftreten eines Exanthems und einer Allgemeinreaktion, sowie in dem positiven Ausfall des Komplementbindungsversuchs. Indessen führen die Autoren selbst an, daß das Exanthem vielfach so spärlich, vorübergehend und atypisch war, daß die Diagnose eines spezifischen Pockenexanthems zweifelhaft bleiben mußte. Für das Komplementbindungsverfahren aber findet sich keine Kontrolle angegeben, die den Variola-spezifischen Charakter der Reaktion erst sicher gestellt hätte, und endlich lassen die eigentümlichen Immunitätsverhältnisse der mit dem Pockenblut geimpften Affen die Frage laut werden, ob die Reaktion der geimpften Tiere wirklich immer als der Ausdruck einer Infektion mit Variolavirus zu betrachten war. Insbesondere wurden die Tiere nach intravenöser Impfung gegen eine wiederholte intravenöse Infektion nicht immun, was der allgemeinen Erfahrung des Tierexperimentes widerspricht.

In anderer Weise sind Barikine und seine Mitarbeiter vorgegangen. Sie haben mit einem Variolavirus experimentiert, das auf dem Wege der „Selektion“ durch Tierpassage bei Kälbern zu hoher Virulenz gebracht worden war und nach cutaner Verimpfung die Tiere mitunter in 4–5 Tagen tötete. Wurden die infizierten, schwerkranken Tiere 12–24 Stunden vor dem zu erwartenden Tode getötet, so konnte das Virus oft in sämtlichen Organen durch cutane Verimpfung auf Kaninchen nachgewiesen werden. Namentlich fanden sich Milz, Lymphdrüsen und Nieren infiziert. Auch im Gehirn war das Virus enthalten. Durch Verimpfung auf den Kaninchenhoden und weitere Hodenpassagen wurde schließlich eine so erhebliche Virulenz erreicht, daß bei einseitiger Impfung auch der andere Hoden spezifisch erkrankte und das Virus in das Gehirn überging. Die Autoren schreiben der Virulenz des Erregers die entscheidende Bedeutung für sein Generalisierungsvermögen zu und erblicken in seiner organotropen Abstimmung, im Gegensatz zu Levaditi, nur ein sekundäres Phänomen. Es wird hierauf später noch zurückzukommen sein.

Auch diese neueren Experimente bestätigen also jedenfalls, daß das Virus der Variola durch den Blutkreislauf verbreitet wird und in inneren Organen, nicht nur in der Haut, zur Ansiedlung kommt.

Es blieb zu untersuchen, ob das gleiche für das Vaccinevirus zutrifft. Das brauchte durchaus nicht der Fall zu sein. Wenn man vielleicht auch die Vermutung hegen konnte, daß hinsichtlich der Verbreitungsweise keine durchgreifenden Unterschiede beständen, da Vaccine und Variola ja nur biologische Modifikationen des gleichen Virus darstellen, so ist eben doch andererseits das wesent-



liche klinische Merkmal der Vaccine, daß sie sich nach cutaner Impfung nur ganz ausnahmsweise generalisiert. Mit Recht weist allerdings Gins verschiedentlich darauf hin, daß bei Mensch und Kaninchen im Anschluß an die Vaccination häufig genug eine Anschwellung der regionären Lymphdrüsen eintritt, und daß bei kräftig geimpften Kaninchen fast regelmäßig eine Milzschwellung nachgewiesen werden kann. Hier hätten wir also Veränderungen, die nicht mehr rein lokaler Natur sind und entschieden auf eine Generalisierung der Vaccine hindeuten. Eigenümlich ist es, daß die früheren Experimente in dieser Hinsicht keine rechte Klarheit gebracht haben. Zwar liegen eine Reihe von Mitteilungen über positive Befunde vor, Fälle also, in denen man mit Blut oder Organen cutan infizierter Tiere bei anderen Tieren, wie Kälbern, Affen, Kaninchen, spezifische Vaccineinfektion hervorrufen konnte (L. Pfeiffer, Frosch, Vanselow, Freyer u. a.); die große Mehrzahl aller Autoren aber hatte nur Mißerfolge zu verzeichnen und gelangte zu dem Resultat, daß ein Kreisen des Vaccinerregers im Blute nicht nachgewiesen werden kann (vgl. Süpfle). Selbst nach intravenöser Einführung verschwindet das Virus, wie der Calmette - Guérinsche Versuch zu lehren schien, sehr rasch aus der Blutbahn. Es wurde also der Standpunkt vertreten, daß das lokal inserierte Vaccinevirus sich gewöhnlich nur an seiner Haftstelle vermehrt, ohne in den Kreislauf überzugehen.

In größeren Versuchsreihen haben Gins und Weber die Frage von neuem aufgegriffen. Sie untersuchten das Verhalten des Vaccinevirus im Körper des Kaninchens nach intravenöser Injektion und fanden hierbei zunächst die Resultate von Calmette und Guérin nur teilweise bestätigt. Es gelang ihnen zwar, in einer beschränkten Zahl von Fällen positive Ergebnisse zu erzielen, also an Hautstellen, die durch Rasieren oder Ausrupfen der Haare vorbereitet worden waren, Pusteleruption hervorzurufen, die Mehrzahl der Versuche verlief indessen ergebnislos oder zweifelhaft. Aus diesen Experimenten kann somit kaum gefolgert werden, daß sich das Virus schnell und mit Vorliebe in dem Hautorgan ansiedelt, um so weniger, als die Autoren die Enthaarung und Verletzung der Haut immer frühzeitig, 1—5 Stunden nach der Infektion, vorgenommen haben. Die weiteren Versuche, welche ihnen über das Schicksal des intravenös injizierten Vaccinerregers Aufschluß bringen sollten, ergaben, daß selbst nach Einspritzung größter Virusmengen (bis zu 50 ccm einer 1 : 20 verdünnten Glycerinlymphe) 1—5 Stunden später das Virus niemals mehr im Blute nachgewiesen werden konnte, dagegen häufig in der Milz, zum Teil reichlich, und ganz ausnahmsweise in anderen Organen. In der Leber wurde das Virus 2 mal angetroffen, niemals im Knochenmark. Nach 24 Stunden wurde das intravenös eingespritzte Virus im Körper des Versuchstieres überhaupt nicht mehr wiedergefunden. Ähnliches beobachtete Gins später auch bei Meerschweinchen. Die Autoren folgern daher aus ihren Versuchen, daß das Vaccinevirus, auch wenn man es direkt in den Blutstrom bringt, offenbar rasch zugrunde geht und daß die gelegentlich nach dem Vorgang von Calmette und Guérin zu erzielende Hauteruption durch vereinzelte Keime veranlaßt wird, die sich in die Hautcapillaren gerettet haben. Sie kommen also bezüglich der Generalisierung der Vaccine im wesentlichen zu einem negativen Resultat und bestätigen die alten Anschauungen, wenn sie andererseits auch keineswegs engere Beziehungen des Virus zur Haut festzustellen vermochten. Es sei indessen schon hier hervorgehoben, daß Gins bei Verwendung von Roh-

lymphe (nicht Glycerinlymphe) bei Kaninchen und besser noch bei Meerschweinchen im Anschluß an die intravenöse Injektion großer Vaccinemengen eine typische Vaccineinfektion der Hornhaut auftreten sah, wenn die Hornhaut zuvor steril verletzt wurde, und zwar 3—7 Tage nach der Injektion. Diese Beobachtung ist in mehrfacher Hinsicht von Interesse. Sie zeigt, gewissermaßen als Calmette - Guérinscher Versuch an der Hornhaut, daß auch die Cornea, genau wie die Haut, zur Ansiedlung des kreisenden Virus geeignet ist, sobald nur durch Scarifikation ein Locus minoris resistentiae geschaffen wird; sie weist aber ferner und vor allem darauf hin, daß das Vaccinevirus durchaus nicht so rasch zugrunde geht. Denn gerade der Umstand, daß das Virus erst vom dritten Tage an in der Cornea auftritt, in den ersten 2 Tagen nach der Injektion aber noch nicht, kann, wie auch Gins selbst annimmt, wohl nur so erklärt werden, daß infolge der geringen Blutversorgung der Hornhaut das Virus langsam in diese eindringt, wo es dann bis zum 7. Tage durch den Scarificationsversuch nachgewiesen werden kann. Ob es während dieser Periode, also vom 3.—7. Tage nach der Infektion, einfach in der Hornhaut abgelagert bleibt und nur auf eine Läsion der Cornea hin manifest wird (Gins), oder ob es nicht auch weiter im Blute kreist, läßt sich auf Grund dieser Beobachtung allein nicht entscheiden. Das letztere ist nach anderweitigen Experimenten, von denen später die Rede sein wird, durchaus möglich. Denn daß die Haut nur während der ersten 24 Stunden nach intravenöser Viruseinverleibung auf sterile Läsion mit Vaccineeruption reagiert, ist kein Gegengrund und beweist, streng genommen, nicht das Fehlen des Virus im Blut. Einmal könnten sehr wohl geringe Vaccinemengen, die noch auf die Cornea wirken, in der Haut nicht mehr infektiös sein, und ferner setzen die Immunisierungsvorgänge in dem Hautgewebe erwiesenermaßen viel früher ein als in der Cornea.

Es liegen nun aber in der Tat Beobachtungen in größerer Zahl vor, die unzweideutig die Generalisierung des Virus erkennen lassen. So fand Camus, daß bei Kaninchen kleinere Mengen von Vaccine, intravenös injiziert, nach etwa 3 Tagen an den Schleimhäuten von Lippen, Zunge und Geschlechtsorganen Pustelbildung hervorrufen, und in gleicher Weise vermochte er auch bei Meerschweinchen, Hund, Katze, Pferd, Rind und Affe durch intravenöse Injektion von Vaccinevirus allgemeine Vaccineinfektion zu erzeugen. Uhlenhuth und Bieber sahen Ähnliches bei Rindern, die nach intravenöser und cutaner Behandlung mit Vaccine regelmäßig nach Verlauf von 7—16 Tagen in Maul und Umgebung Pusteln, Papeln und rote Flecken bekamen, Efflorescenzen, deren spezifischer Charakter durch erfolgreiche Verimpfung auf Kaninchen und Meerschweinchen erwiesen werden konnte. Aus den Versuchen von Camus und Uhlenhuth und Bieber geht zum mindesten hervor, daß das Vaccinevirus nach einem Latenzstadium von zum Teil recht beträchtlicher Dauer Allgemeinerscheinungen hervorzurufen vermag, also keineswegs rasch zugrunde geht. Könnte man allenfalls noch einwenden, daß die Generalisierung sich hierbei nur auf Haut und Schleimhäute beschränkte, so ist von anderer Seite der Nachweis des Virus auch in inneren Organen erbracht worden. Watanabe gibt an, daß er nach intravenöser Injektion von Vaccine (Kaninchen) häufig papulöse Hauteruptionen sowie Bläschen und Pusteln an den Schleimhäuten von Lippen, Zunge und Gaumen auftreten sah, die später ulcerierten. Aber auch mit dem Nachweis des Virus in

inneren Organen hatte er Erfolg, und zwar stellte er fest, daß das Virus zunächst verschwindet, dann aber vom 4. bis zum 9. Tage nachweisbar wird. Das Virus wurde in Haut, Schleimhaut, gelegentlich auch in der Leber, Milz und Nieren gefunden, niemals im Blut, Knochenmark, Herzmuskel und Gehirn. Besonders umfassende Experimente stammen sodann von Ohtawara, der sich zum Nachweis des Virus im Blute des von Henseval, Paschen und namentlich Noguchi, wenn auch zu anderem Zwecke, verwendeten Verfahrens der Hodenimpfung bediente. Der Hoden des Kaninchens ist nach seinen Erfahrungen ein viel feineres Reagens als Haut und Cornea und daher gerade zum Nachweis kleiner Virusmengen besonders geeignet. Bei positivem Befunde wurden die an sich schon charakteristischen Veränderungen des Hodens noch überdies durch erfolgreiche Verimpfung des durch Kastration gewonnenen Materials auf die Haut von Kaninchen und Kälbern als spezifische bestätigt. Auf diese Weise konnte gezeigt werden, daß nach Cutaninfektion des Kaninchens, und zwar sowohl bei ausgedehnter Flächenimpfung als auch bei einer auf die Nasolabialgegend beschränkten Impfung das Virus schon am folgenden Tage in der Blutbahn auftritt und daselbst mindestens 10 Tage lang nachweisbar bleibt. Dabei ist Pustelbildung für den Übertritt des Virus in das Blut nicht erforderlich, denn das Resultat war das gleiche, wenn die Infektion an der rasierten Ohrspitze erfolgte und das Ohr am nächsten Tage an der Wurzel abgetragen wurde. Da das Virus auch in inneren Organen gefunden wurde und anscheinend sogar — an der Stärke der Hodenreaktion gemessen — in größerer Menge als im Blute des gleichen Tages, so findet wahrscheinlich in den Organen eine Vermehrung des Virus statt. Auch beim Menschen (Kind) konnte in einem daraufhin untersuchten Falle 7 Tage nach der Vaccination das Virus im Blut nachgewiesen werden. Endlich sahen Huon und Placidi nach intensiver Rückenhautimpfung mit einer hochvirulenten Vaccine bei Kaninchen eine Generalisierung des Virus eintreten, die nach 4—5 Tagen den Tod der Tiere unter cerebralen Erscheinungen herbeiführte. Mundschleimhaut und Zunge waren mit Vaccinepusteln bedeckt, die Meningen wiesen capillare Blutungen auf, das Gehirn enthielt das Virus und rief bei weiterer Verimpfung typische Vaccineeruption hervor.

Über 2 Fälle von Impfblatternrezidiv beim Menschen wird neuerdings von Meder berichtet. Hierbei traten 33 bzw. 44 Tage nach der Impfung von neuem Pusteln im Bereich der Impfstelle auf, was von dem Autor wohl mit Recht auf eine nur partielle Immunisierung des Körpers bei dem ersten Ausbruch und einen Nachschub durch Selbstinfektion zurückgeführt wird. Derartige, immerhin recht seltene Beobachtungen weisen, wie man sie auch deuten möge, gleichfalls auf eine längere Haltbarkeit des Vaccinevirus im Körper des Menschen hin.

Die Ausscheidung des Virus mit dem Harn will Yokota bei Kaninchen nach Cutanimpfung konstatiert haben, wogegen anderen Autoren (Gins, Watanabe) bei intravenöser Injektion nur negative Resultate zu verzeichnen hatten. Inwieweit die Beobachtung Ponnorfs, daß ein Kaninchen nach stomachaler Infektion, nämlich durch Abknabbern der Borsten eines geimpften Tieres, universelle Pusteln bekam, als beweiskräftig angesehen werden kann, läßt sich aus seiner kurzen Mitteilung nicht entnehmen. Auch die von Salmon angegebene Tatsache, daß das Virus von der Conjunctiva des Kaninchens oft weiterverbreitet werde

und zur Entstehung von Vaccinepusteln an Nase, Lippen und Geschlechtsteilen führe, ist vielleicht, wie der Autor selbst hervorhebt, mit einer äußeren Übertragung zu erklären und beweist daher nicht einwandfrei die hämatogene Generalisierung. Erwähnt sei, daß Torikata im Blute vaccinierter Rinder antigene Substanzen nachweisen konnte, wogegen Jonescu und seine Mitarbeiter bei Untersuchung der verschiedenen inneren Organe von 5 stark geimpften und entbluteten Kälbern nur einmal einen positiven Befund erhoben haben.

Mögen also auch manche Forscher zweifelhafte oder negative Resultate gewonnen haben, so dürfte doch schon aus den bisher angeführten Arbeiten in Verbindung mit älteren positiven Befunden das eine zu entnehmen sein, daß das Vaccinevirus sich sehr wohl im Körper zu verbreiten und in einer Reihe von Organen, nicht allein in der Haut, eine Zeitlang zu halten vermag. Wenn hierüber noch ein Zweifel bestehen konnte, so haben Levaditi und Nicolau in ihren systematischen Untersuchungen über die Neurovaccine, deren Resultate in einer fortlaufenden Serie von Veröffentlichungen und in einer größeren zusammenfassenden Arbeit bekanntgegeben wurden, den Vorgang der Generalisierung weitgehend geklärt. Ob es sich hierbei nur um besondere Eigenschaften der Neurovaccine handelt, also eines durch Hirnpassage modifizierten Virus, oder um eine der Vaccine ganz allgemein zukommende Wirkung, soll zunächst unerörtert bleiben. Aus zahlreichen Beobachtungen der Autoren geht hervor, daß die Neurovaccine beim Kaninchen stets zur Generalisierung führt, auf welchem Wege auch die Infektion vorgenommen wird. So fand sich nach intravenöser, intraarterieller oder trachealer Injektion das Virus in Haut, Hornhaut, Brustdrüse, Zentralnervensystem, Lunge, Leber (spärlich), Nebennieren, Speichel und stets reichlich in den Geschlechtsdrüsen (Hoden und Ovarium). Die Virulenz des Speichels ist, wie sich zeigen ließ, bedingt durch Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut, das Virus wird nicht von der Speicheldrüse sezerniert. Niemals gelang der Nachweis in Blut, Knochenmark, Drüsen und Muskeln, nur je zweimal in Milz und Nieren. Es sind also nach Levaditi und Nicolau in erster Linie die ektodermalen Bildungen, welche eine Empfänglichkeit für das Virus besitzen, während das Mesoderm meistens ganz frei bleibt. Hervorgehoben sei, daß die Neurovaccine nach intravenöser Injektion genau wie die Dermovaccine (Calmette und Guérin, Camus u. v. a.) an präparierter Hautstelle eine Pusteleruption hervorruft und ebenso an der durch X-Strahlen gereizten Cornea eine spezifische Reaktion auslöst, was mit dem von Gins für die Rohlymphe des Kalbes bei steriler Scarification der Cornea erhobenen Befunde übereinstimmt. Die Generalisierung des Virus erfolgt, was weiterhin von Wichtigkeit ist, nicht nur nach Blutinfektion (intravenös, intraarteriell), sondern auch bei lokaler Insertion der Vaccine, indem z. B. nach Hautimpfung das Gehirn virulent wird oder umgekehrt nach Impfung einer Hirnhemisphäre auch die andere Hemisphäre, Rückenmark, Haut und Speichel nach wenigen Tagen das Virus enthalten; die tracheale Infektion hat an vorher rasierter Hautstelle Vaccineeruption zur Folge, Impfung des Nerven (N. ischiadicus) macht Gehirn und Rückenmark virulent.

Vom allgemein biologischen Standpunkt bietet es Interesse, daß sich das Variola- und Vaccinevirus hinsichtlich seiner Tendenz zur Generalisierung ganz so verhält wie das Virus der Geflügelpocken, sich dagegen von dem ihm sonst

nahestehenden Herpes-Encephalitisvirus einigermaßen unterscheidet. Daß bei Geflügelpocken das Virus in den verschiedensten Organen anzutreffen ist und sich hier zum Teil außerordentlich lange lebensfähig hält, ist bekannt und durch Sanfelice und Lipschütz neuerdings wieder bestätigt worden. Lusena konnte sogar zeigen, daß auch im Körper des Kaninchens das Taubenpockenvirus längere Zeit generalisiert haltbar bleibt. Demgegenüber sind, wie Teissier, Gastinel und Reilly gefunden haben, die meisten Organe des Kaninchens für die Herpesinfektion unempfindlich, selbst bei direkter Einspritzung haftet das Virus in ihnen nicht, ruft auch keinerlei histologische Veränderungen hervor, sondern wird einfach zu den empfänglichen Geweben, hauptsächlich dem Zentralnervensystem, weitergeleitet. Abgesehen von Haut, Cornea, Hoden und Zentralnervensystem findet das Herpesvirus nur in den Nebennieren die Bedingungen zur Vermehrung und pathogenen Wirkung, worin sich wiederum die Verwandtschaft mit dem Vaccinevirus äußert, das ebenfalls zur Lokalisation in den Nebennieren neigt, im übrigen aber, wie erwähnt, eine wesentlich größere Tendenz zur Generalisierung besitzt.

Die Verbreitung des Virus vollzieht sich, wie Levaditi und Nicolau betonen, unter Umständen ziemlich rasch. Sie fanden es in den Organen, wenn sie die Tiere nach 6–10 Tagen töteten, doch erhielten sie auch schon früher positive Resultate. In den Geschlechtsdrüsen war das Virus am 2. Tage nachweisbar, in einem Falle sogar schon nach  $\frac{3}{4}$  Stunden. Vor allem aber sprachen die charakteristischen histologischen Veränderungen gerade auch in Hoden und Ovarium dafür, daß das Virus in den Organen nicht einfach abgelagert wird, sondern das Gewebe angreift und sich vermehrt.

Wie es scheint und wie ja auch mehrere der bereits besprochenen Veröffentlichungen erkennen lassen, ist die Generalisierung des Vaccinevirus nicht nur an die biologische Modifikation der Neurovaccine gebunden. Zwar sind bisweilen gewisse Unterschiede vorhanden, und Levaditi und Nicolau halten gegenüber anderweitigen Angaben an dem besonderen Charakter der Neurovaccine und ihrer ausgesprochen neurotrophen Wirkung fest, doch konnten Burnet und Conseil sowie Blanc und Caminopetros für die gewöhnliche Glycerinlymphe ein ganz analoges Verhalten konstatieren, und Lucksch kommt neuerdings auf Grund von Kaninchenversuchen mit verschiedenen Proben von Vaccine gleichfalls zu dem Schluß, daß sich eine cerebrale Infektion nach subduraler oder cornealer Impfung selbst mit stark verdünnter Lymph (1 : 100) leicht erzielen läßt. Da überdies Lucksch zu seinen Experimenten dadurch veranlaßt wurde, daß 3 Kinder kurze Zeit nach der Impfung mit gewöhnlicher Glycerinlymphe an Encephalitis erkrankt und gestorben waren, so könnte man daran denken, daß die Dermovaccine bei dem Menschen ebenfalls gelegentlich einmal neurotrophe Wirkung zu äußern vermag.

So haftet also das Vaccinevirus gewöhnlich, ohne vorangegangene Hirnpassagen, schon bei der ersten Impfung im Gehirn, was ursprünglich auch von Calmette und Guérin sowie von Marie konstatiert worden war. Wird die Resistenz des Gehirns durch Anaesthetica, wie Chloral, Opium, Chloroform, herabgesetzt, so ist die Infektion besonders wirksam und führt zu reicher Vermehrung des Virus im Gehirn (Burnet und Conseil). Mit Dermovaccine und Corneavaccine läßt sich nach Blanc und Caminopetros durch Hoden-

impfung (Kaninchen) der Übergang des Virus in das Gehirn erreichen, wie überhaupt Infektionsversuche und auch die später zu berichtenden Immunisierungsversuche ihnen für Dermovaccine, Neurovaccine und Hodenvaccine im wesentlichen die gleichen Ergebnisse lieferten. Auch Nodake konnte bei Verimpfung von Glycerinlymphe auf den Kaninchenhodern aus gewissen Immunitätserscheinungen eine frühzeitige Generalisierung des Virus erschließen. Yokota rief durch intravenöse Injektion eine vaccinale Orchitis hervor, wenn die Hoden provokatorisch gereizt wurden.

Die Ansicht, daß das Vaccinevirus stets lokalisiert bleibt und sich infolge seiner dermatotropen Eigenschaften speziell nur in der Haut anzusiedeln und zu entwickeln vermag, kann nach allen diesen Ergebnissen nicht aufrechterhalten werden. Wenn Gins und Weber noch im Jahre 1916 meinten, daß „beim hautgeimpften Kalb und Kaninchen der Nachweis des Virus in inneren Organen vom Zufall abhängig ist. Meistens gelingt der Nachweis nicht“, so gilt heute vielmehr der Satz, daß das Virus der Vaccine, gleichgültig wie und von welcher Stelle es dem Organismus einverleibt wird, eine Verbreitung und wahrscheinlich sogar Vermehrung in verschiedenen Organen erfährt. Ob man das Virus intravenös, intracerebral, subcutan verimpft, ob man es in den Hoden einspritzt oder in die Haut und selbst in die Cornea einträgt, in jedem Falle ist der Nachweis der Generalisierung zu erbringen. Es bleibt lebensfähig, bis es unter dem Einfluß der Immunitätsvorgänge zugrunde geht. Die natürlichen Abwehrstoffe des Körpers reichen zur Abtötung des Virus anscheinend nicht aus. Interessant ist es, daß v. Prowazek und Miyaji den Phagocyten geradezu eine Art schützender Wirkung für das Virus zuschreiben. Sie deuten wenigstens in dieser Weise einen Versuch, bei dem sie das Virus in der Peritonealhöhle des Kaninchens nach 4 Stunden abgetötet fanden, wenn sie es den Tieren ohne weitere Vorbehandlung injizierten, dagegen nach 5 Stunden noch lebensfähig, sobald vorher ein leukocytenreiches peritonitisches Exsudat durch sterile Bouillon erzeugt worden war. In dem letzteren Falle wurde das Virus phagocytiert und im Innern der Phagocyten erst langsam abgetötet. Mag der Zusammenhang vielleicht auch ein anderer sein als die Autoren schließen, so würde nach diesem Versuch doch jedenfalls der vernichtende Einfluß der Phagocyten auf das Vaccinevirus nur gering eingeschätzt werden können.

Wenn somit nicht mehr daran zu zweifeln ist, daß die Vaccine sich von der Infektionsstelle aus weiter verbreitet, so ist der Nachweis der Generalisierung im Einzelfalle doch nicht immer leicht zu erbringen. Schon das Impf- und Prüfungsverfahren ist wesentlich. Zum Nachweis des Virus steht uns, bei dem bisherigen Versagen aller Züchtungsversuche und der Schwierigkeit einer mikroskopischen Diagnose, lediglich das Tierexperiment zur Verfügung. Inwieweit auf diesem Wege aber auch vereinzelte Keime noch ermittelt werden können, entzieht sich einstweilen unserer Kenntnis. Es ist möglich, daß die Hodenimpfung, wie Ohtawara angibt, die schärfste Prüfungsmethode darstellt, und es ist gewiß nicht unwesentlich, ob auf das Virus mittels Corneaimpfung oder Hautimpfung gefahndet wird. Auch die Art der Cutaninfektion spielt eine Rolle, je nachdem sie z. B. in Form von Einreibungen in die nur oberflächlich geritzte Haut oder mit Hilfe von Scarificationsschnitten erfolgt. Mit anderen

Worten, nur die feinste Prüfungsmethode vermag unter Umständen die Anwesenheit des Virus in dem Untersuchungsmaterial zu konstatieren. Die Generalisierung der Vaccine wird aber auch durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst, die dem Virus die allgemeine Verbreitung im Körper erleichtern oder erschweren. Die verschiedenen Tierarten verhalten sich darin nicht gleichmäßig. Allem Anschein nach setzt das Meerschweinchen wegen seiner geringen Empfänglichkeit dem Haften und der Verbreitung des Virus im Körper größeren Widerstand entgegen als andere empfänglichere Tiere. So ist es Gins und Weber überhaupt nicht gelungen, Vaccine in Form von Glycerinlymphe, Rohstoff oder Kinderlymphe in Gehirn und Hoden des Meerschweinchens zum Haften zu bringen; weder direkt noch indirekt (Immunitätsprüfung) konnte der Nachweis des Virus in den beiden Organen erbracht werden. Uhlenhuth und Bieber geben an, daß die von ihnen bei Rindern beobachteten Allgemeinerscheinungen bei Meerschweinchen niemals auftraten. Sodann spielt neben der Virulenz des Erregers möglicherweise, wenn auch vielleicht nicht allein und in so entscheidendem Maße, wie Levaditi und Nicolau annehmen, die spezifische Affinität des Virus zu bestimmten Organen eine Rolle, vor allem aber kommt der Anpassung des Virus an die Tierart gewiß eine größere Bedeutung zu. Daß der „Tropismus“, je nach Herkunft und Vorbereitung der Vaccine, zu berücksichtigen ist und daß es nicht ganz gleichgültig ist, ob die Versuche mit einer Dermovaccine, einer Neurovaccine oder einer Hodenvaccine angestellt werden, wird man zugeben dürfen, auch wenn sich Differenzen in dieser Hinsicht nicht immer mit voller Deutlichkeit ergeben haben (vgl. Burnet und Conseil, Blanc und Caminopetros, Ohtawara u. a.). Jedenfalls bedarf diese Frage noch weiterer Prüfung. Levaditi und Nicolau führen die Eigenschaft der Neurovaccine und ihre ausgesprochene Tendenz zur Generalisierung, wie schon erwähnt wurde, auf den besonderen neurotrophen Charakter dieser Virusart zurück. Biglieri scheint sich ebenfalls dieser Anschauung anzuschließen. Es könnte aber auch sehr wohl möglich sein, daß mit der fortgesetzten Gehirnpassage das Virus sich nicht nur diesem einzelnen Organ, sondern dem Gesamtorganismus der verwendeten Tierart, in dem vorliegenden Falle also dem Kaninchen, anpaßt. Der Virulenzgrad, den die Autoren dem „virus fixe“ der Neurovaccine schließlich verleihen konnten, war ganz außerordentlich; noch in der Verdünnung 1 : 10 000 000 wirkte das Virus bei intracerebraler Verimpfung tödlich. Es wäre immerhin merkwürdig, wenn diese höchste Virulenzsteigerung sich einzig und allein in einer isoliert organotropen Richtung äußern und nicht auch auf andere Organe erstrecken sollte. Daß mit der Virulenzsteigerung für das Zentralnervensystem sich beim Kaninchen nicht zugleich eine verstärkte Wirkung der Neurovaccine auf die Haut nachweisen läßt, spricht nicht gegen diese Auffassung, und daß die Hautimpfung mit Neurovaccine bei Kalb und Huhn, wie Levaditi und Nicolau fanden, im Vergleich mit der gewöhnlichen Dermovaccine wesentlich abgeschwächt ist, spricht eher dafür als dagegen. Auch die von Levaditi und Nicolau mitgeteilte Beobachtung, daß der Neurovaccine nach 1–2 ektodermalen Passagen und gesteigerter ektodermaler Affinität der Neurotropismus nicht verloren geht, verdient in diesem Zusammenhang erwähnt zu werden. Und ebenso ist es von Interesse, daß die bei Menschen (Kindern) mit Neurovaccine versuchsweise vorgenommenen Schutzimpfungen keinerlei Andeutung einer besonderen

Beziehung dieser Virusart zum Zentralnervensystem ergeben zu haben scheinen.

Alle diese Beobachtungen geben uns eine Erklärung, weshalb der Nachweis der Generalisierung des Vaccinevirus im Körper empfänglicher Tiere bisweilen auf Schwierigkeiten stößt und namentlich in früheren Experimenten nur unregelmäßig geglückt ist. Sie lassen aber keinen Zweifel darüber, daß auch die Vaccine zu einer Allgemeininfektion führt, die sich auf eine große Zahl verschiedener Gewebe und Organe des Körpers erstreckt.

### 3. Generalisierung der Immunität.

Die Analyse des Immunitätsphänomens, die in den neueren Arbeiten unter mannigfachen Gesichtspunkten vorgenommen worden ist, hat die Erfahrungen über die Generalisierung des Virus in dem Kardinalpunkt bestätigt: Nicht durch eine engbegrenzte Unempfindlichkeit eines bestimmten Organs, entsprechend der vermeintlichen rein dermatotropen Wirkung des Variola-Vaccinevirus, ist die Pockenimmunität charakterisiert, sondern durch eine Immunität des Gesamtorganismus. Die Ergebnisse des Immunisierungsexperimentes stimmen mit denen des Infektionsversuchs durchaus überein. In beiden Fällen eine generalisierte Wirkung; ganz wie die Infektion ist auch die Immunität eine allgemeine, die sich von jeder Stelle aus allen empfänglichen Geweben und Organen mitteilt.

In dieser Hinsicht ist es von größter Bedeutung, daß die früher angenommene Sonderstellung der Cornea in Wirklichkeit nicht besteht. Die Cornea nimmt vielmehr an der allgemeinen Immunität des Organismus, genau wie jedes andere Organ, teil, wenn auch in einer Form und unter Bedingungen, die sich aus den histologischen Verhältnissen der Hornhaut, namentlich aus ihrer mangelhaften Blutversorgung leicht erklären lassen.

Die Verschiedenheit von Hautimmunität und Corneaimmunität wurde ursprünglich daraus erschlossen, daß es niemals recht gelungen war, durch Cutanimpfung bei empfänglichen Tieren (hauptsächlich Kaninchen) eine Immunität der Cornea herbeizuführen oder auch umgekehrt durch Impfung der Hornhaut die Haut des Tieres für die Vaccination unempfindlich zu machen. Man sah nach Hautimpfung eine Hautimmunität eintreten, nach Corneaimpfung eine Immunität der Cornea, aber wechselseitige Beziehungen konnten nicht festgestellt werden (Paschen, Süpfle, Prowazek und Miyaji u. a.).

So war es gewiß folgerichtig, die Immunität der Cornea als einen besonderen Fall zu betrachten, der von der Hautimmunität scharf zu trennen sei, und ebenso verständlich war es, wenn man in diesen Beobachtungen den Hauptbeweis für den histogenen Charakter der Vaccineimmunität zu erblicken glaubte. Die Immunität eines bestimmten Gewebes schien sich selbständig und unabhängig von anderen Geweben zu entwickeln, und zwar immer nur nach voraufgegangener Infektion dieses Gewebes selbst. Das war denn auch die Auffassung, die etwa bis zum Jahre 1910 von vielen Autoren, insbesondere von Prowazek, Süpfle u. a. vertreten wurde. Freilich lagen schon vereinzelt Beobachtungen vor, die darauf hindeuteten, daß auch die Cornea von der allgemeinen Immunität des Individuums mitergriffen werden kann, ohne daß man jedoch diesen Befunden weitere Aufmerksamkeit schenkte. So fanden z. B. Kraus und Volk bei Ver-



suchen an Affen, daß die Cornea unter Umständen an der durch subcutane Impfung erzeugten Immunität teilnimmt, und schon Strauß, Chambon und Ménard hatten beim Kalbe nach cutaner Impfung auch die Hornhaut immun gefunden. Paschen sah gelegentlich Ähnliches. Es ist aber bekanntlich erst Grüter gewesen, der durch eine besondere Versuchsanordnung dartun konnte, daß eine scharfe Scheidung zwischen der allgemeinen Hautimmunität und der Hornhautimmunität nicht berechtigt ist und daß es sehr wohl gelingt, auf verschiedenen Wegen — indirekt — auch die Cornea zu immunisieren. Nach subcutaner, cutaner und intravenöser Vaccination von Kaninchen erhielt die Hornhaut immer einen mehr oder weniger ausgesprochenen Schutz. Wenn diese Angaben zunächst auch auf Zweifel und zum Teil sogar Widerspruch stießen und in ihrer Beweiskraft bestritten wurden, so haben sie sich schließlich doch als vollkommen zutreffend erwiesen. Grüter selbst fand in neueren Versuchen bei Rindern seine älteren Experimente im wesentlichen bestätigt. Er sah nach allgemeiner Immunisierung in Form wiederholter intravenöser oder cutaner Impfungen Hornhautimmunität eintreten, wobei der Immunitätsgrad des Auges im einzelnen weitgehende Schwankungen aufwies, unabhängig von Art und Stärke der Immunisierung. Doch konnte bisweilen auch schon eine einzige ausgedehnte Cutanimpfung ausgesprochene Hornhautimmunität erzeugen.

Offenbar spielen bei der Entwicklung der Hornhautimmunität, wie gerade die letzterwähnten Beobachtungen Grüters zeigen, verschiedenartige, wandelbare Einflüsse mit, im allgemeinen aber sind quantitative Verhältnisse von ausschlaggebender Bedeutung. Erst die experimentelle Berücksichtigung dieses wichtigen Umstandes ermöglichte den sicheren Nachweis der Beteiligung der Hornhaut an der allgemeinen Variola- und Vaccineimmunität. Das, was z. B. von v. Prowazek den Grüterschen Versuchen vorgeworfen worden war, daß er nämlich die Versuchstiere wiederholt und stark vorbehandelt, dann aber nur mit einer sehr verdünnten (1 : 1000) Lymphe nachgeimpft habe, ist eben das Wesentliche und Entscheidende der ganzen Versuchsanordnung gewesen. Wie wir sehen werden, bedarf es einer möglichst kräftigen Immunisierung und eines möglichst empfindlichen Prüfungsmodus, um die mitunter schwachen Grade der Hornhautimmunität aufzudecken. Andernfalls kann es leicht geschehen, daß die Immunität der Cornea sich nur unvollkommen entwickelt oder dem Nachweis entgeht. So wird man auch an einer immunisierten Cornea stärkere Reaktionen erhalten, wenn man die Immunitätsprüfung mit einer virulenten, konzentrierten Vaccine vornimmt, und es ist nicht weiter überraschend, daß v. Prowazek bei kritischer Nachprüfung der Grüterschen Versuche zu negativen Resultaten gelangte. Er behandelte die Tiere absichtlich nur einmal vor (subcutan, intramuskulär und intraperitoneal), impfte sie dann corneal mit unverdünnter Lymphe nach und beurteilte den Erfolg nach dem Auftreten von Guarnierischen Körperchen. Ein „positives Guarnierisches Phänomen“ besagt unter diesen Umständen eben nichts für die vorliegende Frage, auch in einer immunisierten Hornhaut kann es bei so gewaltsamer Vaccination zu einer Durchbrechung der Immunität und zur Entwicklung der Infektion kommen. Wenn sich in Prowazeks Versuchen die Tiere gegen die Hautimpfung als immun erwiesen, so läßt sich hieraus lediglich folgern, daß die Hautimmunität leichter, rascher und stärker zustande kommt, als die Immunität der Cornea. Eine nicht immer ge-

nügende quantitative Abstimmung zwischen Vorbehandlung und Nachimpfung liefert gewiß die Erklärung, weshalb auch in älteren Experimenten der Zusammenhang der Hornhautimmunität mit der allgemeinen Immunität meist übersehen worden ist. Daß ein solcher Zusammenhang gesetzmäßig vorhanden ist und daß von einer immunologischen Sonderstellung der Cornea in dem früheren Sinne gar nicht gesprochen werden kann, ist das Entscheidende. Die Frage, warum die Hornhaut träger reagiert als andere Organe, kommt erst in zweiter Linie.

Nun haben Süpfle und Eisner die Angaben Grüters zwar insofern bestätigt, als es ihnen unter gewissen Bedingungen gelang, auch die Cornea mit zu immunisieren. Sie erkannten aber die „partielle“ Corneaimmunität, die sie nach wiederholten intravenösen und subcutanen Injektionen großer Lymphmengen oder nach einmaliger ausgiebiger Cutanimpfung und namentlich bei Kontrollimpfung mit verdünnter (1 : 200) Lymphe eintreten sahen, nicht als die Regel an, weil in ihren Experimenten nach „legitimer Cutaninsertion“ die Cornea der Tiere empfänglich blieb. Dies stimmt indessen mit den neueren Versuchsergebnissen vieler Autoren nicht überein, und es ist namentlich das Verdienst von Gins, die Frage der Vaccineimmunität der Cornea und ihre Rolle im Rahmen der Allgemeinimmunität weitgehend geklärt zu haben. Durch die umfassenden Untersuchungen von Sato sind diese Beobachtungen nach verschiedenen Richtungen ergänzt worden, und auch andere Forscher, wie Condrea, Krumbach, Nakagawa, Nodake, Murata, Okawachi u. a. fanden stets eine mehr oder minder deutliche Teilnahme der Cornea an der allgemeinen Vaccineimmunität.

Betrachtet man die Bedingungen, unter denen die Immunität, speziell die Hautimmunität, auf die Cornea übergreift, etwas näher, so darf als wichtiger Gesichtspunkt die Tatsache vorangestellt werden, daß die Cornea auf indirektem Wege schwächer und langsamer immun wird als bei direkter Immunisierung. Die einmal vaccinierte Cornea reagiert auf eine Revaccination überhaupt nicht mehr oder nur noch stark abgeschwächt, je nach Virulenz und Dosis der verimpften Vaccine, und zwar tritt diese Immunität schon sehr bald, nach Ablauf der Reaktionserscheinungen, ein, also etwa innerhalb der gleichen Zeit, in der sich eine Hautimmunität nach Hautimpfung entwickelt. Ganz anders, wenn die Cornea ihre Immunität auf indirektem Wege erwirbt, also nach vorangegangener cutaner, subcutaner, intravenöser usw. Infektion. Die Cornea wird in diesem Falle meist erst wesentlich später immun, und insbesondere pflegt nach Cutanimpfung die Entwicklung der Hornhautimmunität hinter der der Hautimmunität um ein erhebliches zurückzubleiben. Aber auch dann, wenn die Hornhaut immun geworden, kann zunächst der Immunitätsgrad noch gering sein, obwohl andere Male ihre Unempfindlichkeit fast vollständig ist. Im allgemeinen ist die Corneaimmunität um so ausgesprochenener, je kräftiger die Immunisierung erfolgt. Es läßt sich also, wie namentlich Gins und Sato gezeigt haben, deutlich ein Zusammenhang zwischen der Stärke der immunisierenden Infektion und dem Immunitätsgrad der Cornea konstatieren. Aber auch bei einfacher Cutaninsertion erwirbt die Cornea unzweifelhaft Immunität. So fand Sato bei Kaninchen nach einmaliger Cutanimpfung mit unverdünnter Lymphe in ausgedehnten Scarificationen die Cornea stets deutlich oder vollständig immun, wenn sie mit 1 : 10, 1 : 50 oder 1 : 100 verdünnter Vaccine geimpft wurde. Auch bei Meer-

schweinchchen entwickelte sich, nach subcutaner Impfung, eine Immunität der Cornea, allerdings in schwächerem Maße. Jedenfalls ergibt sich aus diesem eigentümlichen Verhalten der Hornhaut für den Nachweis ihrer Immunität die Folgerung, daß die Prüfung erst nach einem längeren Zeitabstand mit Aussicht auf Erfolg vorgenommen werden darf und daß für die Impfung der Cornea eine entsprechend verdünnte Lymphe zu verwenden ist. Die Corneaimmunität setzt eben nach cutaner Infektion viel später ein als die Hautimmunität und kann beim Kaninchen nach den Beobachtungen von Gins bisweilen erst nach mehreren Monaten konstatiert werden. Auch nach intravenöser Impfung tritt die Corneaimmunität verzögert, oft nach vielen Wochen ein, deutlich später als die Immunität der Haut. Ausnahmen kommen freilich vor. Gelegentlich beobachtete Sato schon nach 24 Tagen völlige Immunität der Cornea, wobei cutane Impfung anscheinend sicherer zum Ziele führte als subcutane, Nakagawa gibt an, daß nach 2—3 Wochen die Immunität der Cornea unvollkommen, nach 3—4 Wochen sehr deutlich oder sogar vollkommen sein kann, und aus den Versuchen von Okawachi, Murata u. a. geht hervor, daß diese relativ frühzeitige Entwicklung der Corneaimmunität nicht einmal allzuselten stattfindet. Nodake stellte in einigen Fällen von Hodenvaccination fest, daß die Cornea bereits vom 13. Tage an immun geworden war.

Es kann kaum einem Zweifel unterliegen, daß die mangelhaften Ernährungs- und Zirkulationsverhältnisse der Cornea für die eigentümlichen zeitlichen Beziehungen der Corneaimmunität zur allgemeinen Immunität verantwortlich zu machen sind.

Zeigen die neueren Experimente also unzweideutig, daß die Cornea von der allgemeinen Vaccineimmunität nicht ausgeschlossen bleibt, so hat auch umgekehrt die Infektion der Cornea neben der Corneaimmunität eine allgemeine Immunität zur Folge. Daß durch punktförmige Impfung der Cornea die ganze Cornea immunisiert wird, nicht etwa nur die circumscribte Partie der Impfstelle, ist in besonderen Versuchen durch Sato festgestellt worden. Wenn v. Prowazek gelegentlich Ausnahmen beobachtet haben will, so mag es sich dabei wohl um eine zu schwache Immunisierung gehandelt haben, die bei der Nachimpfung mit starker Vaccine nicht zur vollen Geltung kam. Die Corneaimmunität greift vor allem aber auch auf die Haut über. Haut- und Corneaimmunität stehen in Wechselbeziehung zueinander. Ebenso jedoch, wie nach Cutanimpfung die Cornea erst spät immun wird, teilt sich die Immunität von der vaccinierten Cornea aus nur langsam, nach etwa 1 Monat, der Haut mit. Wiederum tritt auch bei der cornealen Immunisierung die Bedeutung des Immunitätsgrades hervor. Nach schwacher cornealer Infektion entwickelt sich nur eine schwache und nicht leicht nachzuweisende allgemeine Immunität. Es ist von Interesse, daß z. B. Nakagawa durch Einträufeln des immunisierenden Antigens, eines Variola-Vaccine-Koktoimmunogens, in das Auge des Kaninchens zwar dieses Auge, nicht aber das andere Auge immunisieren konnte und ebensowenig Haut, Nasolabialfläche, Naseneingang und Hoden immun fand. Obwohl die Einträufelungen 45 Tage lang, täglich in der Menge von zweimal je 2 Tropfen, vorgenommen wurden, war der Immunisierungseffekt dieses unbelebten Agens doch offenbar zu schwach und blieb hinter der Wirkung des belebten Virus entschieden zurück. Denn mit virulenter Vaccine gelingt es durch Scarification der Cornea, wie Gins

und Sato gezeigt haben, regelmäßig auch eine allgemeine Immunität hervorzurufen. Dabei ist die Hautimmunität stark und vollständig, wenn die Corneae beider Augen vacciniert werden, sie ist schwächer bei einseitiger Hornhautimpfung und tritt in diesem Falle erst deutlich bei Nachimpfung der Haut mit verdünnter Lymphe (1 : 50) hervor (Sato). Daß die Corneainfektion beim Kaninchen auch Immunität des Gehirns bedingt, ist durch Levaditi und Nicolau, sowie Blanc und Caminopetros, Krumbach u. a. nachgewiesen worden. Der Übergang der Corneaimmunität von einem Auge auf das andere vollzieht sich anscheinend nicht ganz leicht, was ohne weiteres verständlich ist, wenn man berücksichtigt, daß in diesem Falle die ungünstigen Zirkulationsbedingungen in der Cornea sich in beiden Augen bemerkbar machen müssen. So fanden v. Prowazek und Miyaji, sowie Sato bei einseitiger Corneaimpfung die Hornhaut des anderen Auges nicht immun, doch hat Gins positive Resultate erhalten und nach virulenter Vaccination der einen Cornea auch die andere immun werden sehen, namentlich allerdings, wenn gleichzeitig die Haut mitgeimpft wurde; damit ist aber wieder die Beweiskraft des Experimentes hinfällig.

Es bietet eigentlich heute nichts Auffälliges mehr, wenn wir die Cornea bei der Pockenimmunität ihrer vermeintlichen Sonderstellung enthoben sehen. Auch bei anderen Infektionen ist ja die Teilnahme der Cornea an der allgemeinen Immunität teils längst bekannt, teils durch neue Erfahrungen sichergestellt, und es braucht in diesem Zusammenhang nur auf die Immunitätsverhältnisse bei Mäusesepticämie (Löffler), bei Ricinvergiftung (Miyashita, Ehrlich), bei Herpes und Encephalitis (Doerr und Vöchting, Levaditi, u. a.), bei Typhus und Paratyphus (Zoeller und Bastouil) hingewiesen zu werden. Die histologische Eigenart der Hornhaut macht es verständlich, daß die von ihr ausgehende oder zu ihr gelangende Immunität verzögert und abgeschwächt ist, schließt sie aber nicht von der Immunität der übrigen Organe aus. In erster Linie ist es, wie erwähnt, wohl die unvollkommene Blutversorgung, welche die Zirkulation der Schutzstoffe in der Cornea erschwert, und ohne hier schon auf die Frage nach der Bedeutung der Antikörper für die Variola- und Vaccineimmunität näher einzugehen, läßt sich leicht der Beweis erbringen, daß mit vermehrtem Säftestrom auch die Immunität der Cornea gefördert, verstärkt und in ihrer Entwicklung beschleunigt wird. So bleibt die Cornea nach cutaner Impfung zunächst noch unempfindlich, auch wenn das Blut bereits reiche Mengen von Antikörpern enthält. Das Kammerwasser pflegt zu der gleichen Zeit nur wenig oder gar nicht virulicid zu sein (Camus). Es ist daher schon früher von Süpfle der Versuch gemacht worden, durch Entleerung des Kammerwassers den Zustrom der Flüssigkeit zum Auge anzuregen. Er gelangte zu einem scheinbar negativen Ergebnis. Denn wenn die Cornea mit virulenter Lymphe geimpft wurde, sobald die vordere Kammer sich wieder gefüllt hatte, erwies sie sich trotzdem noch immer als empfänglich. Wie indessen Nakagawa neuerdings gezeigt hat, gelingt es doch auf diesem Wege, die Cornea schnell zu immunisieren, wenn nur die Punktion des Kammerwassers wiederholt vorgenommen wird. Er fand die Cornea des Auges, dessen Kammerwasser 5 mal in 2-tägigen Zwischenräumen punktiert wurde, deutlich stärker immun als die des anderen, zur Kontrolle unberührt gelassenen Auges, ein Zeichen, daß der angewandte Reiz die

Immunstoffe des Blutes rascher und ausgiebiger in das sich regenerierende Kammerwasser übertreten läßt als unter gewöhnlichen physiologischen Bedingungen. Ein schon vorher von Camus ausgeführtes Experiment, wobei das Kammerwasser durch antikörperhaltiges Serum ersetzt wurde und die Cornea sich nun als immun erwies, dürfte in gleichem Sinne sprechen. Aber die Immunität der Cornea entwickelt sich nach cutaner oder intravenöser Impfung wohl nicht einfach infolge der Zufuhr von Antikörpern, die an anderer Stelle gebildet werden, sondern zugleich auch als aktive und selbständige Reaktion auf das eingedrungene Virus. Das Virus gelangt nur langsam hierher. Daß hieran die Gefäßarmut der Cornea und nichts anderes die Schuld trägt, konnte Winkler durch eine besondere Versuchsanordnung zeigen, wobei der Säfteaustausch gefördert wurde. Träufelt man nämlich in das eine Auge eine Dioninlösung, so wird die betreffende Cornea nach cutaner oder intravenöser Vaccination gleichzeitig mit der Haut immun, während das andere, nicht dionisierte Auge noch empfänglich bleibt. Auch fällt am dioninbehandelten Auge der Calmette-Guérinsche Versuch schon am Tage nach der Impfung (i. v.) positiv aus, der normalerweise, wie wir sahen, erst nach 3—7 Tagen eine Reaktion zu geben pflegt.

Genau wie die Cornea nehmen nun aber auch andere Organe an der Immunität teil, gleichgültig auf welchem Wege und von welchem Gewebe aus sie entsteht. So erwerben nach Cutanimpfung des Kaninchens außer Haut und Cornea zugleich Gehirn und Hoden Immunität (Levaditi und Nicolau, Krumbach, Nakagawa u. a.). Während bei normalen Tieren die Impfung dieser Organe zu charakteristischen Gewebsveränderungen und zur Vermehrung und Generalisierung des Virus führt, verläuft die gleiche Infektion bei cutan vaccinierten Individuen reaktionslos. Umgekehrt hat Hoden- oder Hirnimpfung neben der entsprechenden Organimmunität auch Haut- und Corneaimmunität zur Folge, und daß sich im Anschluß an subcutane oder intravenöse Infektion gleichfalls eine Hautimmunität entwickelt, wurde bereits früher erwähnt. Unregelmäßigkeiten, wie sie Bachmann und Biglieri bei wechselseitiger Gehirn-, Hoden-, Haut- und Corneaimmunisierung beobachteten, fallen für unsere Betrachtungen nicht ins Gewicht, weil sie hauptsächlich Unterschiede betreffen, die mit der Art des verwendeten Virus — Variola oder Vaccine — zusammenhängen. Hier spielen also die biologischen Beziehungen der beiden Virusarten zu einander mit hinein. Ähnliches wurde übrigens auch von Wurtz und Huon mitgeteilt, von Gauducheau und Béclère bestritten. Auch die bei Schafpocken und Geflügelpocken von Gins, van Heelsbergen, Toyoda u. a. angestellten Immunisierungsversuche betreffen vorwiegend die Wechselbeziehungen zwischen den verschiedenen Formen von Tierpocken und berühren daher gleichfalls ein anderes Gebiet des Immunitätsproblems. So darf also, namentlich nach den vielseitigen Experimenten von Levaditi und Nicolau mit subcutaner und intravenöser Vaccination, ganz allgemein gesagt werden, daß in dem einmal irgendwie infizierten Organismus eine Immunität sämtlicher Organe eintritt, die normalerweise für das Vaccinevirus empfänglich sind. Das Virus haftet bei dem immunen Tiere an keiner Stelle mehr und geht rasch zugrunde. Das ist von größter Bedeutung für den Charakter der Immunität: die Variolavaccineimmunität ist somit eine Immunität des Gesamtorganismus, nicht die Immunität eines einzigen Organs.

Mit dieser Erkenntnis steht die Tatsache in Einklang, daß es zur Erzielung einer Vaccineimmunität durchaus nicht einer Pustelbildung an der Haut bedarf. Wenn die Vaccination dem Menschen erfahrungsgemäß einen um so stärkeren Impfschutz verleiht, je kräftiger sich die Hautreaktion entwickelt, und die Immunität gewissermaßen der Zahl und Größe der entstandenen Impfpusteln parallel geht, so liegt hierin kein Widerspruch. Wissen wir doch, daß auch im Tierexperiment Kraft und Menge des inserierten Impfstoffes den Immunitätsgrad und die Dauer der Immunität maßgebend beeinflussen, wie seinerzeit schon durch Kelsch, Camus und Tanon konstatiert worden ist. Diese Beobachtungen, die unzweifelhaft praktisch wichtige Gesichtspunkte berühren, werfen nur auf quantitative Verhältnisse bei der Pockenimmunität ein Licht, geben aber über das Wesen des Immunitätsvorgangs keinen Aufschluß. Und wenn neuerdings gar gelegentlich geäußert wird, daß wohl niemand auf den Gedanken kommen würde, eine Pockenschutzimpfung etwa auf subcutanem Wege vorzunehmen, weil die Variola-Vaccineimmunität eine Funktion des Hautorgans sei (Böhme, Hoff), so ist dieser für abwegig erklärte Gedanke eben tatsächlich durchaus berechtigt und im Experiment und in der Praxis auch schon längst verwirklicht worden. Die älteren Untersuchungen von Chauveau, Raynaud, Fröhlich, Casagrandi, Strauss, Chambon und Ménard, Kraus und Volk, Calmette und Guérin, Knöpfelmacher u. a. beweisen dies, neuere Experimente bestätigen es (Gins, Sato, Murata u. a.), und in jüngster Zeit wird sogar über die Einführung dieses Verfahrens in die Praxis der Pockenschutzimpfung verschiedentlich Günstiges berichtet (Fearnside und Gibson, Goodall, Salvioli). Die intracutane Vaccination führt zwar das Virus in die Haut ein, läßt aber doch das spezifische Produkt der vaccinalen Hautreaktion, die Pustel, nicht zur Entwicklung gelangen und bewirkt trotzdem, wie durch zahlreiche Beobachtungen, größtenteils am Menschen, sichergestellt ist, eine Immunität gegen erneute Infektion (Nobl, Knöpfelmacher, Novotný und Schick, Leiner und Kundratitz, Hoffmann, Frankenstein, Singer, Czapski, Salvioli u. a.). In gleichem Sinne spricht die Angabe von Levaditi und Nicolaou, daß das Huhn nach völlig reaktionsloser Impfung mit Neurovaccine Immunität gegen die wirksame Dermovaccine erwirbt. Also alle diese Tatsachen lehren zur Genüge, daß die Entstehung der Pockenimmunität keineswegs an die Bildung von Pockenpusteln gebunden ist, und es braucht hier nicht nochmals auf die mehrfach erwähnten Immunisierungsmethoden mittels intravenöser, intraperitonealer, intracerebraler, intratestikulärer und cornealer Infektion hingewiesen zu werden. Von besonderem Interesse ist es, daß eine Immunisierung auch auf stomachalem Wege gelingt. Schon von Chauveau, Teissier und Duvoir, Casagrandi waren vereinzelte Experimente nach dieser Richtung unternommen worden, neuerdings hat dann Gastinel bei Kaninchen durch Verfütterung von konzentrierter oder verdünnter Lymphe mittels Schlundsonde Immunität hervorgerufen, die gewöhnlich nach 25—28 Tagen auftrat. Hierbei ist allerdings nicht ausgeschlossen, daß es auf der Magenschleimhaut zur Pustelbildung kommt, so wie es bei den Schafpocken nach stomachaler Infektion beobachtet ist.

Die Verbreitung und insbesondere die rasche Verbreitung des Erregers im Körper, seine Ansiedlung und vermutlich auch Vermehrung in den verschieden-

sten Organen ist bei dem Zustandekommen der Immunität das Wesentliche. So läßt sich das empfängliche Versuchstier (Kaninchen) durch Cutaninfektion selbst dann immunisieren, wenn die Insertionsstelle bald nach der Infektion excidiert wird, ehe es noch zur Pustelbildung gekommen ist (Kraus und Volk). Zwar liegen auch anderslautende Angaben vor, indem Henseval Kaninchen nach Hautimpfung nur dann immun fand, wenn die infizierte Hautstelle nicht vor dem 4.—5. Tage, also erst bei bestehender Vaccineeruption, herausgeschnitten wurde, doch sind die ersterwähnten Befunde auch durch Levaditi und Nicola u bei entsprechenden Versuchen am Kaninchenohr bestätigt worden. Die Abtragung des cutan vaccinierten Ohres, 2 Tage nach der Impfung, beeinflusste die Immunität nicht, weder die Hautimmunität noch auch die des Gehirns. Auch verdient die Tatsache hervorgehoben zu werden, daß sich gewisse Immunitätserscheinungen nach der Vaccination schon einzustellen pflegen, ehe es zur vollständigen Ausbildung der Vaccinepustel gekommen ist. Noch während der Entwicklung der Pustel tritt die allergische Umstimmung des Gewebes ein (v. Pirquet), und auch die Komplementbindungsreaktion kann unter Umständen schon in den ersten Tagen nach der Einverleibung des Virus deutlich erkennbar sein (Gastinel). Das sind Beobachtungen, welche gleichfalls die Immunität in ihrer Unabhängigkeit von der spezifischen Hautreaktion beleuchten.

Wenn also die Entstehung eines Primäraffektes für die Entwicklung der Variola- und Vaccineimmunität nicht unbedingtes Erfordernis ist und auch die Vermehrung des Virus in inneren Organen sich wohl gewöhnlich nur in engeren Grenzen hält, so drängt sich naturgemäß die Frage auf, ob das Zustandekommen der Immunität überhaupt an die Anwesenheit eines vermehrungsfähigen Virus gebunden ist und ob insbesondere nicht auch mit dem abgetöteten Virus Immunität herbeigeführt werden kann. Die Frage ist schon vielfach studiert und experimentell bearbeitet worden, hatte aber zu sehr verschiedenen Ergebnissen geführt. Janson (1891) bezeichnet eine „erhitzte“ Lymphe als unwirksam, obwohl er gelegentlich doch Andeutungen eines Immunisierungseffektes sah, Knöpfelmacher erzielte mit größeren Mengen einer auf 70° erhitzten Vaccine bei Kindern durch subcutane Injektion eine schwache Immunität, eine bessere, wenn die Abtötung der Vaccine bei 58° vorgenommen wurde. Ganz analoge Beobachtungen machte Henseval im Tierversuch, indem er Kaninchen nur mit einer auf 58—60° erhitzten Vaccine immunisieren konnte, nicht aber mit einer stärker (70°) erhitzten Lymphe. Kraus und Volk gelangten mit erhitzter Vaccine (58°) bei Affen zu positiven Resultaten, ebenso Süpfle bei Kaninchen. Prowazek fand eine durch Vermischung mit Kaninchengalle völlig unwirksam gemachte Vaccine imstande, bei Affen sichere Immunität hervorzurufen. Im Gegensatz hierzu konnte Arndt mit inaktivierter (abgetöteter) Lymphe Kaninchen niemals immunisieren, und auch Gastinel sowie Tomarkin und Suárez sahen nach Impfung mit abgetöteter Vaccine weder Immunität noch Antikörperbildung eintreten. Ebensowenig hat Groth in neueren Experimenten mit einer bei 56° völlig inaktivierten Lymphe durch intracutane, subcutane oder intravenöse Vorbehandlung Immunität gegen cutane oder intravenöse Infektion erzielt. Gins wiederum gibt an, daß mit abgetöteter Vaccine im Tierversuch schwache, aber deutliche Immunität zu erreichen sei. Die widersprechen-

den Resultate erklären sich wohl einmal daraus, daß an verschiedenen Tierarten, mit verschiedenen Infektions- und Abtötungsmethoden sowie auch mit verschiedener Dosierung gearbeitet worden ist, vor allem aber aus der Schwierigkeit, mit Sicherheit zu entscheiden, inwieweit durch das zur Sterilisierung gewählte Verfahren tatsächlich eine Abtötung des Virus gewährleistet wird. In einigen Arbeiten findet sich überhaupt keine Kontrolle dieser Art angegeben, in anderen Fällen erstreckte sie sich darauf, daß die erhitzte oder sonstwie behandelte Vaccine z. B. auf die Kaninchencornea oder auf die Kaninchenhaut verimpft wurde und sich hierbei als reaktionslos erwies. Die Prüfung im Tierversuch ist ja auch der einzige, indessen nicht absolut zuverlässige Weg, um über die Anwesenheit des lebenden Virus Aufschluß zu erlangen. Es ist klar, daß das Ausbleiben jeder Reaktion noch nicht die Abtötung aller Keime verbürgt. Eine Abschwächung des Virus und eine weitgehende Verminderung der Keimzahl könnte schon genügen, um die Lymphe für das Tier unwirksam zu machen, so daß also der völlig einwandfreie Maßstab für die erfolgte Abtötung des Virus fehlt.

Jedenfalls lassen Versuche, welche im hiesigen Institut von Murata ausgeführt worden sind, keinen Zweifel darüber, daß eine bei 60° (1 Std.) inaktivierte und für Kaninchenhaut und Kaninchencornea völlig indifferente Lymphe bei cutaner, subcutaner oder intraperitonealer Verimpfung eine schwache Hautimmunität sowie Antikörperbildung auslöst. Wenn ich — trotz des mangelnden untrüglichen Beweises — der Ansicht bin, daß es sich hier, wie auch in anderen ähnlichen Versuchen, um die Wirkung des abgetöteten Virus handelt, so schließe ich dies namentlich aus den Erfahrungen, die Torikata und in jüngster Zeit Nakagawa mit einem aus Vaccine dargestellten „Koktoantigen“ oder „Koktoimmunogen“ gemacht haben. Es geht daraus hervor, daß z. B. ein Extrakt aus frischer Rohlymphe, die 40 Minuten gekocht wurde, bei Kaninchen nach intravenöser und subcutaner Impfung immunisierende und antikörperbildende Fähigkeiten äußert. Freilich sind hierzu, speziell nach den Versuchen von Nakagawa, sehr erhebliche Mengen des Antigens erforderlich, die bei intravenöser Vorbehandlung einer Dosis des Ausgangsmaterials von ca. 3—4 g, bei subcutaner Impfung der Menge von ca. 5—6 g Rohlymphe entsprechen. Trotzdem sind diese Feststellungen von grundsätzlicher Bedeutung, weil sie eben zeigen, daß die in der Lymphe enthaltenen spezifischen Stoffe, auch ohne eine weitere Lebenstätigkeit des Virus, die gleichen Immunitätsreaktionen auslösen und eine gleiche Immunität herbeiführen wie das lebende Virus selbst. Auch v. Einsiedel gibt an, daß er bei Rind und Kaninchen durch Injektion von Extrakt abgetöteter Pustelmassen weitgehende, beim Kaninchen „bis zur Immunität gesteigerte“ Allergie erreicht habe. Es darf daran erinnert werden, daß das Virus der Geflügelpocken sich anscheinend ebenso verhält; zwar fanden Manteufel u. a. ein durch Hitze oder durch Chemikalien abgetötetes Virus immunisatorisch unwirksam, aber nach de Blicck und van Heelsbergen benutzen amerikanische Forscher zur Immunisierung gegen Geflügelpocken ein durch Erhitzen auf 55° (1 Std.) inaktiviertes Virus, und Negrete verwendet für den gleichen Zweck sogar die auf 100° erhitzten Borken des Epithelioma contagiosum. Die schon vor längerer Zeit von de Waele und Sugg ausgeführten Versuche, wobei Kollodium- oder Schilfsäckchen sowie Cellulosesäckchen, mit geringen Mengen von Vaccine gefüllt, Kälbern unter die Haut gebracht wurden und hiernach Immunität eintrat,



sprechen in gleichem Sinne. Sie geben zu erkennen, daß die immunisierende Substanz der Vaccine auf dem Wege der Diffusion von dem lebenden Erreger getrennt werden kann. In den Versuchen von Murata war gewöhnlich 1 ccm Glycerinlymphe zur Verimpfung gelangt, die von ihm erzielte Immunität infolgedessen auch nur geringgradig. Bezeichnend ist aber, daß eine von Murata in gleicher Weise geprüfte alte abgelagerte Glycerinlymphe, die in ihrer Virulenz spontan ganz zurückgegangen war und in konzentriertem Zustande nur noch an der Cornea, nicht an der Haut geringe spezifische Reaktion hervorrief, die erhitzte Lymphe an immunisierender Kraft bei weitem übertraf. Hieraus geht hervor, daß das lebende Virus auf alle Fälle, und sei es auch noch so stark abgeschwächt und in der Keimzahl reduziert, eine ungleich stärkere Wirkung ausübt als das leblose Antigen. Bei der Vaccination mit den kleinen Lymphemengen, wie sie gewöhnlich beim Menschen und im Tierversuch zur Anwendung gelangen, spielt also unzweifelhaft die Lebenstätigkeit des Erregers und seine Vermehrung innerhalb des Organismus eine wichtige Rolle. So bestätigen diese Experimente gleichzeitig, auf einem anderen Wege, das, was sonst über die Generalisierung des Virus ermittelt worden ist. Wir werden später sehen und ausdrücklich darauf hinweisen, daß die Verhältnisse bei der Revaccination anders liegen.

#### 4. Antikörper.

Die Frage nach dem Auftreten spezifischer Antikörper im Blut variola-vaccine-immuner Individuen ist begreiflicherweise von größter Bedeutung für die Vorstellung, die wir uns von dem Wesen der Pockenimmunität zu machen haben. Der Umstand, daß hier besondere Verhältnisse vorzuliegen schienen, indem die Antikörperbildung nicht mit der gleichen Regelmäßigkeit wie bei anderen Infektionskrankheiten nachgewiesen werden konnte und meist sogar vermißt wurde, war eines der Hauptargumente, das man für den histogenen Charakter der Pockenimmunität geltend machte. So gingen die Angaben der Autoren über Präcipitationswirkung, Komplementbindungsvermögen, Immunisierungskraft des Immunserums bei Variola und Vaccine beträchtlich auseinander, und man konnte bei dem Wechsel zwischen positiven und negativen Befunden in der Tat kaum zu einem anderen Schluß kommen, als daß die Antikörper des Serums für die Immunität nicht von erheblicher Bedeutung sind. Das war freilich auch nicht ganz einleuchtend, denn die Antikörper einfach als mehr oder weniger belanglose Begleiterscheinung der Immunitätsvorgänge anzusprechen, stand mit den Anschauungen, die man sich seit Behring und Ehrlich über das Wesen der Immunität gegen Infektionskrankheiten gebildet hatte, nicht recht in Einklang. So ist es wohl zu erklären, daß die Frage immer wieder von neuem aufgenommen wurde, mit dem Ergebnis, daß man schließlich doch zu einem eindeutigen und einheitlichen Resultat gelangte. Die früheren Fehlschläge beruhten, wie sich zeigte, hauptsächlich auf einer nicht ausreichenden Technik und auf nicht genügender Berücksichtigung quantitativer und zeitlicher Verhältnisse. Den verbesserten Methoden, die neuerdings zur Anwendung gelangten, ist die Erkenntnis zu danken, daß die Variola- und Vaccineimmunität regelmäßig mit Antikörperbildung einhergeht. Das gilt für die präcipitierende, komple-

mentbindende und antivirulente Wirkung des Serums, und es kann keinem Zweifel mehr unterliegen, daß sich das Variola-Vaccineserum in dieser Hinsicht ganz so wie viele andere Immunsera verhält.

Der Nachweis von Präcipitinen war schon früher mehrfach geglückt (Freyer, Casagrandi, Belin), doch gelangten andere Forscher, wie z. B. Pirquet und später auch Gastinel, zu negativen Ergebnissen. Nach den Untersuchungen von Paschen, Torikata sowie namentlich von Tomarkin und Suárez darf indessen die Präcipitation als ein konstantes Phänomen des Pockenserums angesprochen werden. Wird Serum hochimmunisierter Kaninchen in der Verdünnung 1 : 50 in vitro (Capillaren) zur Einwirkung auf Kinderlymphe gebracht, so bildet sich nach Paschen ein Präcipitat, das makroskopisch, besser noch im Agglutinoskop nachgewiesen werden kann und im Dunkelfeld Häufchenbildung, im gefärbten Präparat die agglutinierten Elementarkörperchen erkennen läßt. Ein ähnliches „Koagulationsphänomen“ ist schon vor längerer Zeit von Tanaka beschrieben worden. Mit filtriertem Dekokt von frischer Kuhpockenlymphe als Antigen erhielt Torikata auch durch Serum vaccinierter Rinder Präcipitation, und Tomarkin und Suárez haben im Blute von vaccinierten Menschen ebenso wie bei vaccinierten Kühen und Kaninchen spezifische Präcipitine nachgewiesen. Gewisse Einzelheiten ihrer Beobachtungen beanspruchen ein besonderes Interesse. So bewährte sich ihnen die Methode der Thermopräcipitation am besten, namentlich da, wo die Präcipitinbildung nur gering war, und als Antigen lieferten Vaccinepusteln vom Tier (Rind), die in geeigneter Weise präpariert wurden, klare Resultate. Im Serum cutan oder subcutan geimpfter Kaninchen, nicht aber nach cornealer Infektion, treten nach den Erfahrungen der beiden Autoren Präcipitine nach 8—14 Tagen auf, um nach  $1\frac{1}{2}$  bis 4 Monaten zu verschwinden, bei vaccinierten Rindern läßt sich die Präcipitation vom 11.—12. Tage an nachweisen, und zwar für die Dauer von 2—3 Monaten. Eine eigentümliche Beobachtung, die für den Nachweis der Präcipitine und für die Klärung ihrer Wirkungsweise von Bedeutung ist, konnte speziell bei dem Immunsorum der Rinder gemacht werden, indem ein scheinbar unwirksam gewordenes Serum durch Erhitzen auf  $60^{\circ}$  wieder aktiviert wurde. Hierdurch gelang es, Präcipitine sogar bis zu 5 Monaten nachzuweisen. Diese Verstärkung der Präcipitation durch Erwärmen auf  $60^{\circ}$  erinnert an eine ähnliche Erscheinung, die von Belin ebenfalls bei dem Vaccineserum als „*précipitation réversible*“ beschrieben worden ist. Tomarkin und Suárez weisen freilich auf gewisse Unterschiede hin, immerhin ist es von Wichtigkeit, daß auf diese Weise schwache oder selbst latente Präcipitine des Pockenserums ermittelt werden können. Erstmalig vaccinierte Menschen liefern eine positive Präcipitationsreaktion vom 10.—12. Tage an bis zu 2—4 Monaten, gelegentlich länger (6 Monate); im Serum Revaccinierter tritt die Reaktion schon nach 7—11 Tagen auf und bleibt 2—3 Monate nachweisbar. Ungeimpfte oder vor mehr als einem Jahr Geimpfte reagieren stets negativ.

Daß es sich bei allen diesen Präcipitinreaktionen um ein ganz spezifisches Phänomen handelt, das aus dem Zusammenwirken des spezifischen Pockenantikörpers mit dem Vaccinevirus hervorgeht, konnte durch Tomarkin und Suárez in einer Reihe von Kontrollexperimenten erwiesen werden, und es muß, wie gesagt, gerade nach den eingehenden Untersuchungen dieser Autoren als Tat-

sache hingenommen werden, daß im Blute vaccinierter Individuen regelmäßig spezifische Präcipitine auftreten.

In diesem Zusammenhang sei auch kurz darauf hingewiesen, daß Löns eine Paragglutination des Pockenserums mit Proteusbacillen, die in besonderer Weise mit dem Pockenvirus in Kontakt gebracht worden waren, zu erzielen und diagnostisch zu verwerten gesucht hat. Das Resultat war nicht eindeutig, die Zahl der beobachteten Fälle gering. Auch nach den Untersuchungen von Gradojevitch scheint eine solche Wirkung sowohl gegenüber Proteusbacillen als gegenüber Staphylokokken, die aus der Lymphe stammen oder mit der Lymphe zusammengebracht werden, nur gelegentlich nachweisbar zu sein und kein konstantes Phänomen darzustellen.

Die Resultate mit der **Komplementbindung** waren früher außerordentlich ungleichmäßig (Lit. vgl. bei Süpfle, 1914). Noch im Jahre 1913 berichten Arzt und Kerl, daß die Komplementbindung bei Variola meist negativ sei. Auch Hallenberger hat ungleichmäßige und unzuverlässige Resultate erhalten. Alle übrigen Untersuchungen aus neuerer Zeit führten indessen so gut wie ausnahmslos zu positiven Ergebnissen, so daß nach den übereinstimmenden Angaben von Klein, v. Korschegg, Habetin, Casagrandi, Bizzarri und Palmas, Gastinel u. a. nicht mehr daran zu zweifeln ist, daß das Variola- und Vaccine-serum über komplementbindende Fähigkeiten verfügt. Für die Prüfung des Serums dürfte es auch hier vor allen Dingen auf ein geeignetes Antigen sowie auf den richtigen Zeitpunkt der Untersuchung ankommen. So wurden bei den Versuchen, die sich größtenteils auf das Serum von Pockenkranken erstreckten, Pockenpustelinhalt und Pockenborken mit Erfolg verwendet. Auch alkoholische Organextrakte (Haut, Milz, Leber) von Pockenleichen scheinen brauchbar, allerdings wenig haltbar zu sein. Nach den Beobachtungen von Gastinel gelingt die Reaktion mit Variolaantigen (Borken, Lymphe) zu Beginn der Krankheit besser, hält aber mit Vaccineantigen länger an. Die Kontrollexperimente des gleichen Autors liefern überdies den Beweis, daß die Reaktion unzweifelhaft durch eine spezifische Einwirkung des Antiserums auf das Virus zustande kommt. Vor allem aber ist zu berücksichtigen, daß die komplementbindenden Stoffe gewöhnlich nur kurze Zeit in dem Serum vorhanden sind, indem sie frühzeitig auftreten und ziemlich rasch wieder verschwinden, wie speziell durch Gastinel und v. Korschegg gezeigt werden konnte. Schon nach Abborkung des Pockenausschlags verliert das Serum allmählich seine komplementbindende Wirkung, niemals bewahrt es sie, nach Gastinel, länger als 2—3 Wochen. Es handelt sich also um eine ganz transitorische Reaktion des Serums, die ebendeshalb wohl vielfach übersehen worden ist bzw. dem Nachweis entging, sich im übrigen aber gerade wegen ihres frühzeitigen Auftretens auch zu diagnostischer Verwertung eignet. Unter diesen Umständen ist es nicht zu verwundern und aus der engen zeitlichen Begrenzung der Komplementbindungsreaktion ohne weiteres erklärlich, daß zwei chinesische Forscher, Chang chia pin und Chen yü hsiang, in Schanghai bei 50 variolagenesenen Menschen, die vor 2—43 Jahren die Krankheit überstanden hatten, mit Ausnahme von 1 zweifelhaften und 4 positiven Fällen durchweg nur negative Resultate erhielten. Die Untersuchung erfolgte eben viel zu spät, um noch eine Komplementbindungsreaktion feststellen zu können, und steht daher in ihrem Resultat keineswegs in Widerspruch mit den erwähnten positiven Befunden.

Von wesentlicher Bedeutung sind nun aber vor allem die „viruliciden“ oder „antivirulenten“ Antikörper, die ihre Wirkung direkt gegen den Infektionserreger richten und das Virus abtöten. Über die Rolle, welche den Präcipitinen und komplementbindenden Stoffen bei der Pockenimmunität zukommt, kann man, ebenso wie bei anderen Infektionskrankheiten, geteilter Meinung sein. Es ist gewiß richtiger, auch diese spezifischen Antikörper als eigentliche Immunstoffe zu betrachten, indessen ist zuzugeben, daß sich hier der ursächliche Zusammenhang der Antikörperleistung mit der Unempfänglichkeit des Individuums nicht unbestreitbar nachweisen läßt. Anders liegen die Dinge bei den viruliciden Stoffen des Immunserums. Über ihren Charakter als Schutzstoffe kann kein Zweifel bestehen.

Der Nachweis von schützenden Antikörpern ist zunächst mittels der Methode der passiven Immunisierung versucht worden. Die Ergebnisse waren nicht sehr befriedigend. Meist wurden negative Resultate erhalten, vereinzelte Beobachtungen über gelungene Übertragung der Immunität durch das Serum vaccinierter Tiere gestatteten keine verallgemeinernden Schlußfolgerungen. Erst Bécélère, Chambon und Ménard (1896) haben in einer größeren Versuchsreihe einwandfrei feststellen können, daß das Serum des ausgiebig geimpften Kalbes tatsächlich immunisierende und selbst therapeutische Eigenschaften besitzt. Diese Schutzkraft des Serums erwies sich freilich als sehr geringgradig und machte die Verwendung recht beträchtlicher Serummengen erforderlich. Ohne auf die übrigen älteren Untersuchungen im einzelnen noch weiter einzugehen (vgl. bei Süpfle, Paschen, Sato), läßt sich über das Gesamtergebnis aller dieser Experimente nur so viel sagen, daß auf dem Wege der passiven Immunisierung recht ungleichmäßige Erfolge erzielt wurden. Auch da, wo überhaupt der Nachweis von Immunstoffen gelang, war die Schutzkraft des Serums meist sehr schwach und schien in keinem Verhältnis zu dem Immunitätsgrad des betreffenden Individuums zu stehen. Der entscheidende Fortschritt wurde erreicht, als man die Wirkung des Immunserums mit verbesserter Technik untersuchte und den sog. „viruliciden Versuch“ zur Prüfung heranzog. Das Verfahren, das zuerst von Sternberg (1892) angewendet worden ist und darin besteht, daß das Vaccinevirus vor der Verimpfung *in vitro* mit dem Immunserum vermischt wird, gestattet den Nachweis, daß virustötende Antikörper regelmäßige Begleiter der Vaccine- und Variolaimmunität sind, und daß diese viruliciden Stoffe ganz analoge Beziehungen zur Pockenimmunität besitzen wie etwa die baktericiden (bakteriolytischen) Antikörper zur Typhusimmunität oder Choleraimmunität oder ähnlichen Infektionen.

Die Angaben von Sternberg wurden durch Kinyon und Reed bestätigt, dann haben aber namentlich Bécélère, Chambon und Ménard (1899) den Wert dieser Methode erkannt und im Blut vaccinierter Tiere (Kälber, Pferde) sowie beim Menschen nach der Vaccination oder nach Überstehen von Variola regelmäßig antivirulente Stoffe nachzuweisen vermocht. Sie fanden, daß die virulicide Kraft des Serums gleichmäßig nach cutaner, subcutaner oder intravenöser Impfung auftritt, also unabhängig von einer vorausgegangenen Hauteruption, und es ist ihr großes Verdienst, in Bestätigung und Erweiterung der Sternbergschen Befunde durch umfassende Untersuchungen die Bedeutung humoraler Einflüsse für die Entwicklung der Variola- und Vaccineimmunität klargestellt

zu haben. An dem weiteren Ausbau dieser Lehre sind zahlreiche Forscher beteiligt. In neuerer Zeit haben sich besonders Casagrandi, Gastinel, Gins, Sato u. a. um die experimentelle Bearbeitung des Problems und der damit zusammenhängenden Fragen bemüht, indem an Stelle der früher ausschließlich benutzten größeren Tiere (Kälber, Pferde, Affen usw.) in erster Linie der Kaninchenversuch mit Erfolg Verwendung fand. Das Kaninchen diente hierbei in doppelter Weise dem Experiment: es war das Tier, das man gegen Vaccine immunisierte, und man benutzte das Kaninchen zur Anstellung des viruliciden Versuchs, also zur Virulenzprüfung einer zuvor mit Immunserum vermischten Vaccine.

Der virulicide Versuch wird heute vielfach in einer Form ausgeführt, die ihm Gins gegeben hat. Dabei wird die Vaccine in einer Verdünnung 1 : 50 oder 1 : 100 mit dem zu prüfenden Serum zu gleichen Teilen vermischt und die Mischung nach ca. 2stündigem Aufenthalt im Brutschrank auf die gitterförmig geritzte Hornhaut des Kaninchens verimpft. Das Serum gelangt unverdünnt und in verschiedenen Verdünnungsgraden zur Verwendung. Die charakteristischen Erscheinungen der Vaccinekeratitis, wie sie die Lymphe allein oder auch nach Vermischung mit normalem Serum hervorruft, bleiben je nach der Wirksamkeit des Immunserums ganz aus oder treten nur verzögert und abgeschwächt auf, so daß aus der Stärke der Reaktion und dem Verdünnungsgrade des Serums der Gehalt des letzteren an viruliciden Antikörpern mit einiger Genauigkeit bestimmt werden kann. Statt der Hornhautimpfung kann auch die Cutanimpfung am Kaninchen vorgenommen und hierbei wiederum durch abgestufte Serum- bzw. Vaccineverdünnungen das Mischungsverhältnis von Antikörper und Virus beliebig variiert werden. Für den Nachweis geringer Mengen von Antikörpern ist das ursprünglich von Sternberg geübte Verfahren der Vermischung und Verdünnung des Immunserums mit der unverdünnten oder besser noch mit einer verdünnten Glycerinlymphe angezeigt. Ob die Verimpfung des Serum-Vaccinegemisches auf die Kaninchencornea oder auf die Kaninchenhaut vorzuziehen, ist eine Frage, die verschieden beantwortet wird. Nach den Erfahrungen im Berner Hygienischen Institut erhält man an der Cornea meist klare Resultate, die eine Beurteilung der viruliciden Serumwirkung gut gestatten. Aber mag auch über Einzelheiten der Technik die Ansicht der Autoren noch auseinandergehen und der einzelne den viruliciden Versuch in dieser oder jener Modifikation anstellen, so lassen sich jedenfalls mit Hilfe dieser Methode wichtige Aufschlüsse über die Antikörperwirkung des Pockenserums gewinnen. Daran wird auch durch die Erwägung nichts geändert, daß der Ausfall des Versuchs naturgemäß in Beziehung zur Virulenz der Vaccine steht und, da diese eine schwankende Größe ist, unter Umständen ebenfalls schwankend und ungenau sein könnte. Gewiß ist das ein Einwand, den man von vornherein mit Recht erheben durfte, und doch scheint ihm eine erheblichere praktische Bedeutung nicht zuzukommen. Wenn man in vergleichenden Untersuchungen, soweit möglich, immer eine Glycerinlymphe gleicher Herkunft und gleichen Alters (ca. 5—6 Wochen) benutzt, bei Anstellung des viruliciden Versuchs überdies zunächst eine Homogenisierung der Lymphe durch Sedimentieren, Zentrifugieren oder Filtrieren durch Papierfilter herbeiführt, so erhält man eigentlich überraschend gleichmäßige und gut übereinstimmende Resultate. Demgemäß ist es nach unseren Erfahrungen nicht

unbedingt erforderlich, so zweckmäßig es auch an sich erscheinen könnte, zunächst immer erst eine genaue Virulenzbestimmung der Vaccine nach irgendeiner der hierfür empfohlenen Methoden (Calmette und Guérin, Wurtz und Camus, Henseval und Convent, Groth u. a.) vorzunehmen, ganz abgesehen davon, daß diese Methoden selbst auch wieder mit gewissen Ungenauigkeiten behaftet sind. Es ist mir mit der Zeit überhaupt zweifelhaft geworden, ob wirklich dem Virulenzgrade der Vaccine die ihm allgemein zugeschriebene Bedeutung für den viruliciden Versuch zukommt, wissen wir doch nicht, inwieweit eine erhöhte Virulenz durch eine stärkere Infektiosität des einzelnen Erregers oder einfach durch eine vermehrte Zahl von Viruselementen bedingt ist. Es wäre sehr wohl möglich, daß 2 Vaccineproben von gleicher Virulenz sich hinsichtlich der Erregerzahl weitgehend voneinander unterscheiden, indem die eine nur wenige, aber hochvirulente Keime, die andere zahlreiche Keime, jedoch von geringer Virulenz enthält. Für den Ausfall des viruliciden Versuchs ist das gewiß nicht gleichgültig, wenigstens darf man nach den Erfahrungen der Bakteriolyse wohl annehmen, daß die virustötende Wirkung des Antiserums in erster Linie durch die Zahl der Keime beeinflusst wird.

Wie sich aus dem Kaninchenexperiment in Übereinstimmung mit den älteren, namentlich von Bécclère, Chambon und Ménard herrührenden Angaben ergibt, erscheinen die viruliciden Antikörper nach cutaner Impfung regelmäßig im Blute, und zwar schon nach einmaliger Infektion. Sie treten gegen Ende der ersten Woche auf, sind gewöhnlich nach 2—4 Wochen besonders wirksam und nehmen im Laufe der folgenden Monate wieder ab. Sie können schon nach 3 Monaten größtenteils verschwunden sein, aber sich auch 5 und 6 Monate halten. Dabei ist die Virulicidie des Serums in hohem Maße von der Stärke der immunisierenden Infektion und damit von dem Immunitätsgrad des betreffenden Individuums abhängig. Also auch hier bestehen enge Beziehungen quantitativer Natur zwischen Vorbehandlung und Antikörpergehalt des Serums, genau wie zwischen Vorbehandlung und Immunität, was wiederum auf den Zusammenhang zwischen Serumvirulicidie und Immunität hinweist. Eine starke Cutanimpfung mit unverdünnter virulenter Lymphe auf breiter Hautfläche in ausgedehnten Scarificationen ruft beim Kaninchen vollkommene Hautimmunität und zugleich starke Virulicidie des Blutes hervor. Bisweilen vermag ein solches Serum noch in 100facher und selbst 200facher Verdünnung das Vaccinevirus ganz oder größtenteils abzutöten. Wiederholte Impfungen steigern den Antikörpergehalt des Serums. Andererseits pflegt nach Verwendung wenig virulenter oder verdünnter Lymphe oder auch nach Anlegung kleinster Impfschnitte nur eine schwache Virulicidie des Serums zur Entwicklung zu gelangen, entsprechend der schwachen Immunität, die hierbei erzielt wird (Camus, Gins, Sato u. v. a.).

Die Art der Vorbehandlung ist für die Entstehung virulicider Antikörper insofern ohne Belang, als jede Methode, die zur Immunisierung führt, auch dem Serum virulicide Kräfte verleiht. So sehen wir zunächst durch die neueren Versuche die Tatsache bestätigt, daß die subcutane Impfung genau wie die Cutaninsertion der Vaccine antivirulente Stoffe im Serum auftreten läßt, und wir können ferner feststellen, daß in gleicher Weise die intravenöse oder intraperitoneale Injektion, die Hodenimpfung, die Hirnimpfung, die stomachale Einverleibung des Virus (Gastinel) von der Bildung antivirulenter Antikörper

gefolgt ist. Was aber vor allem betont zu werden verdient, ist der wohl zuerst von Sato erbrachte Nachweis, daß entgegen der früheren Annahme (vgl. v. Pro-wazek) auch die Corneaimmunität mit spezifischen Blutveränderungen einhergeht. Die Virulicidie des Serums ist in diesem Falle zwar nicht immer sehr stark, dennoch aber deutlich und kann selbst nach Impfung mit verdünnter Vaccine beobachtet werden. Die Vaccination beider Corneae mit unverdünnter Lymphe war in Satos Versuchen allerdings nicht wesentlich wirksamer. Es wäre wünschenswert, diese Verhältnisse noch weiterhin zu prüfen, insbesondere auch hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs der Antikörperbildung, da die Untersuchungen von Sato immer nur zu einem einzigen Zeitpunkt an den Tieren vorgenommen worden sind, meist ca. 4 Wochen nach der Impfung. Für unsere Betrachtungen ist indessen der Nachweis, daß die Corneainfektion überhaupt mit der Bildung spezifischer Antikörper verbunden ist und auch darin keinerlei Sonderstellung verrät, schon wichtig genug.

Gelten zwar die am Kaninchen gewonnenen Ergebnisse zunächst nur für diese Tierart, so geht doch aus den Experimenten verschiedener Autoren, namentlich von Gastinel, hervor, daß sich andere Tierarten ganz ebenso verhalten. Auch bei Affen, Rindern, Hunden, Pferden lassen sich die humoralen Veränderungen bei der Vaccineimmunität feststellen und über längere Zeit verfolgen, wobei sich die Virulicidie des Blutes eben stets als eine konstante und relativ langdauernde Immunitätsreaktion charakterisiert. Nur das Huhn macht nach den Untersuchungen von Kondo eine Ausnahme, indem erst wiederholte kräftige Verimpfung der Vaccine virulicide Antikörper zur Entwicklung kommen läßt (vgl. auch Loewenthal). Aber hier liegen wohl überhaupt ungewöhnliche Verhältnisse vor, die mit der geringen Empfänglichkeit des Geflügels für die Vaccineinfektion zusammenhängen.

Im Gegensatz zu den rasch auftretenden und ebenso rasch verschwindenden komplementbindenden Stoffen bleiben die viruliciden Antikörper längere Zeit, zum mindesten mehrere Monate, nachweisbar, was z. B. Gastinel veranlaßt hat, die ersteren als ein Infektionssymptom, die Virulicidie als ein Immunitäts-symptom zu bezeichnen. Wie lange die viruliciden Antikörper überhaupt im immunen Organismus persistieren, ist mit völliger Sicherheit und in allgemeingültiger Weise nicht zu beantworten. Die vorliegenden Angaben sind vielleicht nicht ganz einwandfrei, weil die Methoden des Nachweises, auch in der Form des viruliciden Versuchs, noch Mängel besitzen und gewiß weiter verfeinert werden können. So pflegt zwar die Zeit, bis zu der die Immunstoffe beim Versuchstier nachweisbar bleiben, kaum mehr als 1 Jahr zu betragen, doch ist damit möglicherweise die wahre Grenze noch nicht erreicht. Andererseits bedürfte die ältere Angabe, wonach die viruliciden Antikörper gelegentlich viele Jahrzehnte, 25 und 50 Jahre, erhalten bleiben, doch wohl einer Nachprüfung.

Eigentümlich ist das Verhalten der Serumvirulicidie beim pockenimmunen Menschen. Hier liegen die Dinge offenbar in mancher Hinsicht anders als bei dem Versuchstier, und namentlich bestehen Unterschiede, je nachdem die Immunität durch Überstehen einer Variolainfektion erworben oder durch Vaccination künstlich geschaffen worden ist. Daß der Pockengenesene ein an Antikörpern reiches Immunserum besitzt, geht aus fast allen diesbezüglichen Untersuchungen übereinstimmend hervor, so auch aus den neueren Arbeiten von

Gastinel, Schneider, Okawachi. Speziell nach den sorgfältigen Untersuchungen von Schneider läßt sich die Virulicidie des Blutes schon am 9. Tage nach Beginn der Erkrankung feststellen, worauf dann die Produktion der Antikörper zunächst im Verlauf der Erkrankung und Rekonvaleszenz eine weitere Steigerung zu erfahren scheint. Die Abtötungskraft des Immunerums ist bisweilen noch in den Verdünnungen  $\frac{1}{100}$  und  $\frac{1}{200}$  zu konstatieren. Inwieweit deutliche Beziehungen zwischen der Schwere des Krankheitsfalles und dem Grade der antivirulenten Serumwirkung bestehen, ist aus den vorliegenden Beobachtungen nicht mit völliger Klarheit ersichtlich. Schneider fand zwar einen engeren Zusammenhang, indem der virulicide Titer des Serums anscheinend um so höher lag, je schwerer die Krankheit verlaufen war, doch ist dieser Zusammenhang in den Versuchen von Okawachi nicht mit gleicher Deutlichkeit zutage getreten. Haben wir also bei dem variolagenesenen Menschen ganz ähnliche Verhältnisse wie bei dem künstlich immunisierten Kaninchen, so gilt nicht das gleiche für die durch Vaccination erzeugte Immunität des Menschen. Wohl besagen ältere Literaturangaben, daß auch beim vaccinierten Menschen spezifische Antikörper gebildet werden, ihr Nachweis ist aber oft mit Schwierigkeiten verbunden, und es kann nach den Feststellungen von Fujii, Frankenstein, Gins, Paschen und Görttler kein Zweifel darüber bestehen, daß der Übergang virulicider Antikörper in das Blut vaccineimmuner Menschen sich viel unregelmäßiger vollzieht als bei Variolagenesenen oder bei dem Versuchstier. Erstmals vaccinierte Menschen, sowohl Kinder (Frankenstein) als auch Erwachsene (Fujii), lassen in ihrem Blut meist ziemlich geringe Antikörperwirkung erkennen. Nur Progulski gibt an, daß junge Säuglinge befähigt seien, nach Erstimpfung beträchtliche Mengen virulicider Antikörper zu bilden. Selbst Revaccinierte oder solche Individuen, die einer wiederholten Impfung unterworfen worden sind und außer der Vaccination und Revaccination noch zu wiederholten Malen vacciniert wurden, besitzen häufig nur ein schwach virulicides Serum. In dem letzterwähnten Falle ist eine antivirulente Serumwirkung gewöhnlich nur für das unverdünnte Serum oder höchstens in der Verdünnung 1 : 5 nachzuweisen. Das erscheint gering, wenn man bedenkt, daß es sich doch offenbar um hochimmunisierte Menschen handelt, die auf eine neue Impfung überhaupt nicht mehr oder nur unter dem Bilde einer Frühreaktion antworten, also nach allen unseren Anschauungen eine sehr hochgradige Pockenimmunität besitzen müssen. Es besteht demnach ein Mißverhältnis zwischen dem Immunitätszustand des Individuums und den viruliciden Kräften seines Blutes. Andererseits aber ergibt sich aus den Beobachtungen von Fujii, daß ein völliger Verlust der einmal erworbenen Antikörper auch nach mehreren Jahren nicht eintritt, solange der betreffende Mensch überhaupt noch eine Vaccineimmunität besitzt. Auch da, wo die virulicide Kraft des Serums nur gering ist, übertrifft sie doch fast stets die des normalen menschlichen Serums, denn unter den gleichen Versuchsbedingungen erweist sich das Serum eines ungeimpften Menschen stets als gänzlich wirkungslos. Es gewinnt somit den Anschein, als ob der Mensch auf die Infektion mit Vaccinevirus zwar nur eine unvollkommene Virulicidie des Blutes entwickelt, daß diese immunisatorische Umstimmung aber dann recht lange Zeit persistiert. Das führt weiterhin zu der Vermutung, daß die Antikörperbildung in diesem Falle vielleicht



vorwiegend in bestimmten Zellgebieten lokalisiert bleibt, von wo aus eine Abgabe der viruliciden Stoffe an das Blut nicht so reichlich und leicht erfolgt, wie man es sonst meist beobachtet. Mit anderen Worten, es würde sich hier um ein Beispiel zellständiger Immunstoffe handeln, für deren Vorkommen und Bedeutung ja auch auf anderen Gebieten neuerdings bemerkenswerte Beweise beigebracht worden sind (vgl. Versuche von Neufeld und Meyer bei der Pneumokokkenimmunität). Daß ein solcher Zusammenhang in der Tat angenommen werden darf, ergibt sich aus Versuchen, wie sie im Berner Institut von Matsuda angestellt worden sind. Es konnte gezeigt werden, daß es gelingt, die im Schwinden begriffenen viruliciden Antikörper im Serum vaccineimmuner Kaninchen durch einen unspezifischen Reiz wieder zur Vermehrung zu bringen. Ganz ähnlich wie man bei Infektionen bakterieller Natur (Typhus, Ruhr, Cholera usw.) nach den Untersuchungen von Fleckseder, Conradi und Bieling, Tsukahara, Jaggi u. a. die Antikörperbildung (Agglutination) durch die Injektion von Proteinkörpern der verschiedensten Art neubeleben kann, läßt sich auch bei der Vaccineimmunität durch Nachbehandlung mit Deuteroalbumose die Virulicidie des Blutes erneuern und verstärken. Die von Jeki gefundene Tatsache, daß man mittels abgetöteter Vaccine eine gewisse Verstärkung der Virulicidie des Blutes zu erreichen vermag, beruht vermutlich ebenfalls nur auf einer unspezifischen Reizwirkung und würde damit in dem gleichen Sinne sprechen. Inwieweit diese tierexperimentellen Feststellungen auf die Immunitätsvorgänge im menschlichen Organismus übertragen werden dürfen, kann in letzter Linie nur durch den Versuch am Menschen selbst entschieden werden. Es wäre also zu prüfen, ob der vaccineimmune Mensch gleichfalls auf die Injektion von Deuteroalbumose mit verstärkter Virulicidie seines Blutes reagiert. Über das Resultat diesbezüglicher Versuche, die hier eingeleitet wurden, kann vorläufig noch nicht berichtet werden.

Über die Natur und besondere Wirkungsweise der viruliciden Antikörper ist nicht allzuviel auszusagen, kaum mehr, als schon in der Veröffentlichung von Bécélère und seinen Mitarbeitern enthalten ist. In der Hauptsache wird die genauere Erforschung dieser Verhältnisse dadurch erschwert und behindert, daß zur Kontrolle der Schädigung oder Abtötung des Virus als einziges Reagens nur der Tierkörper zur Verfügung steht. So läßt sich die Frage, ob die antivirulenten Substanzen des Immuserums nach Art der bakteriolytischen und hämolytischen Antikörper komplexer Natur sind und auf dem Zusammenwirken von Amboceptor und Komplement beruhen, experimentell nur schwer zur Entscheidung bringen. Die Tatsache, daß auch das inaktivierte Serum im Mischungsversuch noch seine virulicide Kraft einigermaßen bewahrt, ist für die Frage der Komplementbeteiligung nicht zu verwerfen, da das Komplement des Tierkörpers bei cutaner und selbst bei cornealer Verimpfung des Serum-Vaccinegemisches zur Geltung kommen kann. Die viruliciden Antikörper besitzen jedenfalls eine ausgesprochene Resistenz gegen die verschiedensten Schädigungen, bleiben bei der Aufbewahrung des Serums längere Zeit haltbar, werden durch Erhitzen auf 70° nicht wesentlich geschädigt und sollen nach Bécélère in getrocknetem Zustande sogar 1/2 stündiges Erhitzen auf 100° ertragen und nicht einmal bei 125° vollständig unwirksam werden. Wenn die

„antivirulente“ Wirkung des Variola- und Vaccineserums jetzt zumeist als eine „virulicide“ bezeichnet zu werden pflegt, indem man annimmt, daß die Wirkung des Antikörpers eben auf einer direkten Abtötung des Virus beruht, so wird diese Auffassung in der Tat durch verschiedene experimentelle Erfahrungen gestützt. So hinterläßt die Impfung mit einem unwirksamen Serum-Vaccinegemisch keine Immunität, was eigentlich zu erwarten wäre, wenn die Mischung noch lebende Keime enthielte. Nur ein unvollkommen neutralisiertes Gemisch, das wegen ungenügender Wirksamkeit oder zu starker Verdünnung des Serums noch eine spezifische Reaktion auslöst, führt zur Immunisierung. Das geht klar und eindeutig aus den Experimenten von Sato an der Kaninchencornea hervor. Das gleiche stellte Camus für die subcutane und intravenöse Verimpfung des Serum-Vaccinegemisches fest. Nur ein scheinbarer Widerspruch ist es, wenn ein durch Erhitzen abgetötetes Virus, wie wir sahen, doch noch immunisierend wirkt. Denn in diesem letzteren Falle führt nur die Vorbehandlung mit ungewöhnlich großen Antigenmengen zum Ziel, auch bleibt die Immunität meist schwach und kommt von der Cornea aus nach den Beobachtungen von Murata wahrscheinlich überhaupt nicht zustande.

Durch die immunisatorische Unwirksamkeit eines völlig neutralen Vaccine-Serumgemisches wird zugleich eine Annahme widerlegt, die man früher wohl erörtern konnte und die auch tatsächlich von den französischen Autoren (Béclère) zur Diskussion gestellt worden ist, daß nämlich die viruliciden Antikörper nicht direkt das Virus abtöten, sondern nur als spezifischer Reiz wirken, der die Zellen des Organismus (Phagocyten) zur raschen Vernichtung des Erregers befähigt. Die Abtötung des Virus erfolgt offenbar auf direktem Wege, so daß schon das in vitro hergestellte Serum-Vaccinegemisch bei genügender Wirksamkeit des Serums keine lebenden Pockenkeime mehr enthält. Damit stimmt die bereits erwähnte Tatsache gut überein, daß das Immuserum vornehmlich im Mischungsversuch deutliche und starke antivirulente Kraft entfaltet, bei der passiven Immunisierung aber Unvollkommenes leistet. Zwar ergibt sich aus neueren Experimenten von Händel, Gildemeister und Schmitt sowie besonders von Urbani, Okawachi und Bessho, daß man auch Schutz- und Heilerfolge mit dem Variola- und Vaccineserum beim Kaninchen leichter erzielen kann, als man nach den bisherigen Erfahrungen annehmen durfte, vor allen Dingen mit geringeren Mengen (0,1—5—10 ccm, je nach der Applikationsweise), indessen bleibt nach wie vor die Tatsache bestehen, daß bei Injektion des fertigen Serum-Vaccinegemisches die Schutzkraft des Serums sich ungleich wirksamer entfaltet als bei getrennter Einspritzung.

Wenn von verschiedenen Seiten (v. Pirquet, Groth, Winkler u. a.) den viruliciden Antikörpern daneben noch andere Eigenschaften zugeschrieben oder auch besondere „hüllenlösende“ und „antitoxische“ Antikörper angenommen werden, so sind derartige Wirkungen bisher experimentell nicht nachgewiesen und auch wohl schwer nachweisbar. Man hat sie zur Erklärung einiger Immunitätserscheinungen, insbesondere der Areabildung vorausgesetzt (vgl. hierzu auch Jacobsthal und v. Einsiedel).

Über die Bildungsstätte der Pockenantikörper lassen sich einstweilen noch keine bestimmten Angaben machen, wenn auch gewisse Beobachtungen

vielleicht Anhaltspunkte bieten. Die Frage hängt in letzter Linie ja zusammen mit dem Wesen der Pockenimmunität überhaupt und ihrer Klärung würde eine hohe Bedeutung zukommen. Die Vorstellung, daß die Antikörper allein in der Haut entstehen und von hier aus im Körper verbreitet werden, konnte nur so lange berechtigt sein, als man das Hautorgan als die einzige Haftstelle für das Virus betrachtete und man die Pockenimmunität mit Hautimmunität identifizierte. Der Umstand, daß die Hautimmunität gewöhnlich schon früher nachweisbar ist als die Virulicidie des Serums, kennzeichnet durchaus nicht die Haut als die Bildungsstätte der Antikörper; er schließt keinesfalls die Möglichkeit aus, daß die Antikörper auch an anderer Stelle des Organismus gebildet werden und berührt lediglich die Beziehungen zwischen cellulären und humoralen Faktoren. Die Haut ist wahrscheinlich nur eines der vielen Gewebe, denen die Antikörper entstammen. Die Ursprungsstätte der Antikörper mit Sicherheit aufzudecken, ist ja in diesem Spezialfall genau so schwierig wie auch sonst. Gewöhnlich bedient man sich des Verfahrens, daß der Antikörpergehalt des zu untersuchenden Organs mit dem des Blutes verglichen wird, unter Berücksichtigung der zeitlichen und quantitativen Verhältnisse, und man nimmt an, daß da, wo sich die Antikörper früher und in größerer Menge zeigen, auch ihre Quelle zu suchen sei. Es bleibe dahingestellt, inwieweit die Methode zu dieser Schlußfolgerung berechtigt. Sie hat jedenfalls bei der Vaccineimmunität ungleichmäßige Resultate ergeben, die übrigens eher auf die inneren Organe als auf die Haut hinzuweisen scheinen. In neueren, noch unveröffentlichten Versuchen konnte Schneider in der Haut und in der Cornea des immunen Kaninchens keinen höheren Gehalt an viruliciden Antikörpern konstatieren als in dem gleichzeitig geprüften Serum des Tieres, und aus den Experimenten von v. Pro-wazek und Miyaji geht ebenfalls hervor, daß die immune Cornea nur eine mäßige antivirulente Wirkung ausübt. Wenn die beiden letztgenannten Autoren mit Milz- und Hautextrakt immuner Kaninchen keine passive Immunität erzielen konnten, so sind daraus keine bindenden Schlüsse abzuleiten. Wichtiger ist schon, daß Gastinel im viruliciden Versuch Milzextrakte meist unwirksam fand, was mit der Angabe von Gins gut übereinstimmen würde, daß auch bei entmilzten Tieren Immunität entsteht, genau wie bei normalen Kontrolltieren. Gastinel konnte dagegen in der Leber nach cutaner Impfung virulicide Stoffe nachweisen, und zwar zu einer Zeit, als das Serum noch ohne Wirkung war; auch nach stomachaler, intraperitonealer und intravenöser Injektion gaben Leberextrakte immer Virulicidie. Ein Versuch von Levaditi und Nicolau könnte zugunsten der Bildung von Antikörpern im Gehirn gedeutet werden, indem sich zeigen ließ, daß die Gehirnschubstanz des vaccineimmunen Kaninchens das Virus der Neurovaccine völlig unwirksam macht und stärker virulicid wirkt als das Serum. In gleichem Sinne spricht vielleicht auch die Beobachtung der Autoren, daß der Vaccineerreger nach cerebraler Infektion im Gehirn des Immuntieres rapide zugrunde geht und weder nach 2 Stunden, noch später jemals wieder nachgewiesen werden kann, während er sich unter den nämlichen Infektionsbedingungen beim normalen Tier fortschreitend vermehrt. Levaditi und Nicolau verwerten diesen Befund freilich zur Begründung der histogenen Natur der Vaccineimmunität, worauf später noch des näheren eingegangen werden soll.

### 5. Antikörper und Revaccination.

Der virulicide Versuch hat zugleich mit der Klärung der serologischen Verhältnisse auch einen Weg zur Erforschung einiger spezieller immunologischer Fragen eröffnet. In erster Linie gilt dies von der Wirkung der Revaccination.

Wenn wir von Fällen absehen, in denen die Erstimpfung eines Menschen schon so lange zurückliegt, daß sein Impfschutz größtenteils erloschen ist und er nunmehr auf eine erneute Infektion (Revaccination) ähnlich oder selbst genau wie ein Erstimpfling reagiert, so charakterisiert sich die Wirkung der Revaccination durch Erscheinungen, die wir im Sinne Pirquets als allergische Frühreaktionen ansprechen. Sie sind der Ausdruck einer erhöhten und beschleunigten Reaktionsfähigkeit des noch mehr oder weniger immunen Organismus und kennzeichnen sich bekanntlich durch frühzeitig auftretende und rasch vorübergehende lokale Symptome, speziell Rötung und Infiltration an der Impfstelle. Auch abortive Knötchen- und Bläschenbildung kann eintreten. In diesen Formen spiegelt sich der Immunitätsgrad des Individuums wider; sie stellen also gewissermaßen einen Maßstab dar und ein diagnostisch verwertbares Symptom, das uns über den Immunitätszustand des Individuums Auskunft gibt.

Es ist nun nicht nur vom wissenschaftlichen, sondern fast mehr noch vom praktischen Standpunkt wichtig, zu entscheiden, inwieweit die unter dem Bilde einer Frühreaktion verlaufende Revaccination zugleich eine Steigerung und Auffrischung der Immunität bedingt. Wohl alle Forscher sind darüber einig, daß die erneute Impfung dann unzweifelhaft auch die Immunität verstärkt, wenn diese Neuimpfung mit Pustelbildung einhergeht. Denn in diesem Falle kommt es, ganz wie bei dem Erstimpfling, mit der Pustelbildung zu einer starken Vermehrung des Erregers. Die Reaktion unterscheidet sich in ihrem Wesen nicht von der eines normalen Individuums und wirkt daher immunisierend. Anders liegt die Frage, ob auch eine reaktionslos verlaufende oder nur von abortiven Erscheinungen gefolgte Revaccination die Immunität des Organismus zu steigern vermag. Hierüber gehen die Ansichten auseinander. Gins, Paul, Jürgens u. a. glauben nicht, daß unter diesen Umständen eine Immunitätssteigerung zustande kommen kann, und bewerten die allergische Reaktionsform eben nur als diagnostisches Merkmal. Sie sind der Ansicht, daß wegen der fehlenden Pustelbildung und der somit ausbleibenden Vermehrung des Virus eine Änderung in dem Immunitätszustand des Individuums nicht eintritt. Von anderer Seite (Paschen, Sobernheim, Sato u. a.) wird die entgegengesetzte Anschauung vertreten. Paschen insbesondere ist auf Grund mikroskopischer und histologischer Untersuchungen beim Menschen zu der Ansicht gelangt, daß die Revaccination in jedem Falle immunitätssteigernd wirkt, und systematische experimentelle Untersuchungen, die namentlich im Berner hygienischen Institut ausgeführt worden sind, dürften ohne Frage in dem gleichen Sinne sprechen.

Den Ausgangspunkt dieser Versuche bildet eine Arbeit von Sato. Es ist nicht leicht, den Immunitätsgrad eines Individuums gegenüber der Vaccineinfektion einigermaßen genau zu bestimmen. Der Weg, den Sato beschritt, war ein indirekter, indem er die viruliciden Antikörper des Serums als Wertmesser für die Immunität nahm. Seine Versuchsanordnung bestand darin, daß er Kaninchen, die durch Cutaninfektion eine ausgesprochene Hautimmunität

erworben hatten, erst nach längerer Zeit, gewöhnlich nach 2—3 Monaten, von neuem cutan infizierte. Zu diesem Termin war die Immunität der Tiere zwar noch so ausgeprägt, daß sie auf die Infektion nicht mehr lokal reagierten, die virulicide Kraft des Serums hatte aber bereits erheblich abgenommen. Er konnte nun feststellen, daß im Anschluß an die Reinfektion wieder stark virulicide Antikörper im Blut auftraten. Es ist gewiß nicht angängig, die Menge und Wirksamkeit der Antikörper in jedem Falle mit dem Immunitätsgrad eines Individuums zu identifizieren, denn bei der Vaccineimmunität besteht in dieser Hinsicht ebensowenig ein strenger Parallelismus wie auf anderen Gebieten der Immunität, indessen darf man doch wohl aus der erheblichen Neuproduktion spezifischer Schutzstoffe auf eine verstärkte Abwehr und eine Steigerung der Immunität schließen. Man würde somit in diesen Versuchen den Beweis zu sehen haben, daß die Revaccination des Kaninchens auch dann zu einer Verstärkung der Immunität führt, wenn sie mit keiner äußerlich wahrnehmbaren Reaktion einhergeht. Und dies um so mehr, als die erneute, verstärkte Virulicidie nicht nur eine rasch vorübergehende Erscheinung ist, sondern, wie die Experimente von Sato gezeigt haben, ein länger dauernder Zustand. Es handelt sich also nicht etwa darum, daß unter dem Einfluß der erneuten Impfung die noch vorhandenen Antikörper einfach „ausgeschwemmt“ werden, sondern offenbar übt die Revaccination einen Immunisierungsreiz aus, der die antikörperbildenden Zellkomplexe wieder zu kräftiger Antikörperbildung anregt und befähigt. Selbstverständlich gelten diese Beobachtungen zunächst nur für das Kaninchen. Es ist auch von Sobernheim und Sato darauf hingewiesen worden, daß eine Übertragung der Befunde auf den Menschen nicht ohne weiteres zulässig ist. Die Empfänglichkeit von Mensch und Kaninchen für das Vaccinevirus ist nicht die gleiche, außerdem wird bei der bekannten und auch von Sato geübten Art der Cutanimpfung des Kaninchens auf breiter Hautfläche und in ausgedehnten Scarificationen eine unverhältnismäßig große Virusmenge verimpft. Die quantitativen Verhältnisse spielen aber gerade bei der Vaccineimmunität, wie wir immer wieder sehen, eine wesentliche Rolle. Die Einverleibung sehr beträchtlicher Mengen eines präformierten Antigens im Kaninchenexperiment könnte daher möglicherweise schon an sich ausreichen, um eine Antikörperbildung herbeizuführen, auch ohne daß eine Vermehrung des Virus eintritt, während bei der Vaccination des Menschen ja bedeutend geringere Virusmengen verimpft werden. Bedenken dieser Art sind denn auch von anderer Seite (Gins, Händel) geäußert worden. Indessen konnten Yonezawa und überzeugender noch Kohno zeigen, daß die Neubildung virulicider Antikörper im Blute des revaccinierten Kaninchens auch dann erfolgt, wenn die Impfung in Anlehnung an die beim Menschen geübte Technik in Form kleiner, ca. 1 cm langer Impfschnitte unter Verwendung kleiner Lymphmengen vorgenommen wird. Es kommt bei dieser Versuchsanordnung ebenfalls zu einer verstärkten Virulicidie, und zwar um so deutlicher, je stärker die Immunität ist, die dem Kaninchen bei der erstmaligen Vaccination verliehen wurde. Diese Tatsache, wie sie sich speziell aus den Untersuchungen von Kohno ergibt, würde somit ganz besonders die Auffassung stützen, daß selbst bei Bestehen einer noch hochgradigen Immunität und bei Ausbleiben jeder Lokalreaktion die Neuimpfung doch zu einer Auffrischung der Immunität führt.

Das einfachste und nächstliegende Experiment, um die vorliegende Frage zur Entscheidung zu bringen, war natürlich der Versuch am Menschen selbst. Hier besteht aber die Schwierigkeit, daß, wie schon erwähnt, die Antikörperbildung in Form der Virulicidie des Blutes nicht mit der gleichen Regelmäßigkeit nachweisbar ist wie bei dem Versuchstier, speziell dem Kaninchen. So hat Fujii, der die Wirkung der Revaccination beim Menschen in einer größeren Versuchsreihe prüfte, keine ganz eindeutigen Resultate erhalten. Durch die Neuimpfung von vaccinierten und revaccinierten Personen wurde zwar in der Regel eine mäßige Antikörpervermehrung erzielt, die aber zu unbestimmt war, um ein sicheres Urteil zu gestatten. Auch da, wo die letzte Impfung schon längere Zeit zurücklag und die Neuimpfung mit etwas stärkerer Reaktion verlief, wurde der Antikörpergehalt des Serums nicht erheblich gesteigert. Gleichmäßigere Befunde konnte Görttler mit einer etwas anderen Methodik erheben, wobei nur das unverdünnte Serum im viruliciden Versuch verwendet wurde. Hiernach scheint sich in der Tat auch beim Menschen eine gesteigerte Virulicidie im Anschluß an die Revaccination regelmäßig nachweisen zu lassen, und zwar ohne Rücksicht auf den Charakter der Lokalreaktion. Selbst reaktionslos verlaufende Impfungen führen, ähnlich wie im Tierexperiment, zu einer Zunahme der antivirulenten Fähigkeiten des Blutes. Nach Hammerschmidt und v. Korschegg geben Komplementbindungsversuche an Wiederimpfungen ein positives Resultat nur dann, wenn die Revaccination mit Pustel- oder zum mindesten Knötchenbildung einhergeht, versagen aber bei Frühreaktion und abortiver Knötchenbildung. Das wäre neben den schon erwähnten Unterschieden ein weiteres Zeichen, daß antivirulente und komplementbindende Antikörper verschiedenartige Reaktionsprodukte darstellen. Zugleich geht daraus hervor, daß das Komplementbindungsphänomen uns kein zutreffendes Bild von den Immunitätsschwankungen liefert.

Es liegen die Bedingungen bei der Revaccination offenbar anders als bei der Erstimpfung, indem zur Auslösung des Immunisierungseffektes eine Vermehrung des Virus nicht mehr erforderlich ist. Denn es ist sicher, daß das Virus im immunisierten Organismus rasch zugrunde geht. Trotzdem wird der spezifische Immunisierungsreiz bei der Revaccination nur von dem lebenden Infektionserreger ausgeübt, wenigstens läßt sich nach den Ergebnissen des Tierexperimentes mit einem durch Erhitzen inaktivierten Virus, dessen Vermehrungs- und Lebensfähigkeit also schon vorher aufgehoben ist, auch nicht im entferntesten eine solche Steigerung der Virulicidie und Immunität herbeiführen wie durch virulente Lymph (vgl. Jeki und Kohno).

## 6. Vererbung der Immunität.

Eine aktive Immunisierung des Kindes während des intrauterinen Lebens kommt vielleicht vor, aber gewiß nur in seltensten Fällen. Hierzu zählen Beobachtungen, wonach das Kind einer pockenkranken oder pockengenesenen Mutter bei der Geburt Pockenpusteln oder Pockennarben aufweist. Auch Beispiele, daß ein Kind intrauterin eine Variola „sine exanthemate“ durchmacht und so eine aktive Immunität mit zur Welt bringt, sind nach Süpfle bekannt. Für die Vaccine konnte die Möglichkeit des placentaren Übergangs von der Mutter auf

den Foetus nur so lange als ausgeschlossen gelten, als man nicht an die Generalisierung des Virus glaubte und von seiner streng lokalisierten Entwicklung überzeugt war. Indessen wird sich ein solcher Fall ebenfalls nur außerordentlich selten ereignen. Schon die Tatsache, daß da, wo nach den bestehenden Gesetzen eine Vaccination aller Kinder im 1. Lebensjahre stattzufinden hat, der Prozentsatz der bei einwandfreier Technik sich als refraktär erweisenden Kinder verschwindend gering ist, läßt erkennen, daß eine angeborene aktive Vaccineimmunität, wenn überhaupt, nur eminent selten in Betracht kommen kann. In dem gleichen Sinne sprechen ja auch die alten Erfahrungen mit der Variolation.

Anders verhält es sich hinsichtlich der passiven Übertragung der Pockenimmunität von Mutter auf Kind. In der Literatur findet sich vielfach die Angabe, daß Neugeborene in den ersten Monaten weniger empfänglich für die Vaccination seien als ältere Kinder. Von vornherein wäre ja vielleicht auch daran zu denken, daß die verschieden starke Reaktionsfähigkeit neugeborener und älterer Kinder auf einer verschiedenen, von erworbener Immunität unabhängigen Altersdisposition beruhen könnte. Soweit man diesem Problem aber bei anderen Infektionen auf den Grund gegangen ist, wie z. B. bei der Diphtherie, sind doch gewöhnlich Beziehungen zur Immunität der Mutter nachweisbar, und es wäre auch in unserem Falle unwahrscheinlich, daß die Antikörper des mütterlichen Blutes für die Immunität des Kindes keine Bedeutung haben sollten. Aber eigentümlicherweise besteht über die tatsächlichen Verhältnisse, ob nämlich überhaupt eine erhöhte Widerstandsfähigkeit der Neugeborenen anzunehmen ist, keineswegs Einigkeit.

Man hat das Problem hauptsächlich in der Weise angefaßt, daß man nach Art eines Experimentes die Mütter während der letzten 1—2 Monate der Gravidität, also möglichst kurz vor der Geburt des Kindes, vaccinierte bzw. revaccinierte und nun an den neugeborenen Kindern frühzeitig, schon in den ersten Tagen, die Impfung vornahm. Daneben wurden zur Kontrolle Neugeborene von ungeimpften bzw. vor längerer Zeit geimpften Müttern geimpft. Während Burckhardt, der als erster (1879) derartige Untersuchungen anstellte, bei Neugeborenen frisch geimpfter Mütter fast nie Impfreaktion erhielt, auch Piéry, Camus, Mensching u. a. später ähnliche Erfahrungen machten, gelangten andere Autoren zunächst gerade zu dem entgegengesetzten Resultat. So fanden Gast, Behm und Wolff die Neugeborenen geimpfter Mütter meist voll empfänglich; sie reagierten auf die Vaccination in typischer Weise. Indessen lassen sich doch wohl bei genügender Berücksichtigung der Reaktionsstärke und namentlich der Zahl der Impfpusteln Unterschiede in der Empfänglichkeit von Neugeborenen und älteren Kindern feststellen. Das ergibt sich unzweifelhaft aus den Beobachtungen von Palm, Wickensack und Kirstein, wonach bei Neugeborenen zwar die Impfung angeht, im allgemeinen aber schwächer und unvollkommener als es normalerweise der Fall sein sollte. So fanden Wickensack und Kirstein übereinstimmend nur einen verhältnismäßig geringen Prozentsatz von Schnitterfolgen, viele Kinder bekamen nur 1 Pustel. Auf Grund klinischer Beobachtungen in Epidemiezeiten kommt z. B. auch Morawetz zu dem Schluß, daß eine angeborene Immunität oder wenigstens eine herabgesetzte Empfänglichkeit der Neugeborenen für Variola angenommen

werden muß. Wenn sich in den Versuchen verschiedentlich gezeigt hat, daß auch die Kontrollfälle, also die Kinder der in der Gravidität nicht revaccinierten Mütter, eine verminderte Reaktionsfähigkeit aufweisen können, so spricht das keineswegs gegen eine passive Übertragung der Immunität. Die Annahme ist zulässig, daß selbst bei länger zurückliegender Impfung die Mutter imstande ist, dem Kind Schutzstoffe während des intrauterinen Lebens zu übermitteln. Nun verwerten aber einige Autoren, namentlich Wickensack und Kirstein, ihre Erhebungen in einem ganz anderen Sinne. Sie erblicken in den schwächeren Reaktionen der Neugeborenen und Säuglinge nicht den Ausdruck einer gewissen Immunität, sondern nehmen an, daß es sich dabei um Mißerfolge der Impfung handele, die lediglich auf technische Fehler und Schwierigkeiten zurückzuführen seien. Die Haut des Neugeborenen, die leicht stärker blutet und mit Lanugo bedeckt ist, behindere das Eindringen der Lymphe in die Impfschnitte und täusche so eine Vaccineimmunität nur vor. Deshalb bestehe auch kein Unterschied zwischen den Kindern frisch- und nicht frischgeimpfter Mütter, und gar nicht selten gehe die Impfung, die zunächst fehlschlägt, bei dem zweiten oder dritten Impfversuch schließlich doch an. Es ist sehr wohl möglich, daß das rein mechanische Moment in der hier angedeuteten Weise auf den Erfolg der Vaccination einen Einfluß ausübt, indessen dürfte es zu weit gegangen sein, nun einfach jede Übertragung der Immunität von der Mutter auf das Kind in Abrede zu stellen. Daß auch im kindlichen Blute virulicide Antikörper nachgewiesen werden können, wenn es sich um Neugeborene von frischrevaccinierten Müttern handelt, wurde schon vor längerer Zeit und zuerst durch Bécélère und seine Mitarbeiter (Chambon, Ménard und Coulomb) festgestellt. Görttler hat neuerdings gleichfalls das Serum von 2 Neugeborenen deutlich virulicid gefunden. Wir können wohl mit Bestimmtheit sagen, daß in einem solchen Falle der kindliche Organismus auch über einen gewissen Grad von Immunität verfügen muß. Wenn also z. B. Kirstein zwar den Übergang der Antikörper von Mutter auf Kind annimmt, ihm aber keinen entscheidenden Wert beimißt, so hat er höchstens insofern recht, als bei einer starken Vaccination des Neugeborenen mit virulenter Lymphe die Immunität vielleicht nicht ausreichend zur Geltung kommt. Die passive Immunität des Neugeborenen ist jedenfalls nicht sehr hochgradig, schon deshalb nicht, weil ja überhaupt der Antikörpergehalt des menschlichen Blutes, also auch der Mutter, nur mäßig zu sein pflegt, und überdies geht die Virulicidie des kindlichen Blutes ziemlich rasch verloren (Bécélère). Soweit die kurzen Angaben von Janson über seine Beobachtungen an vaccinierten Ammen ein Urteil gestatten, kommt eine Übermittlung von Antikörpern auf dem Wege der Säugung, durch die Milch, nicht in Betracht.

Im Tierversuch ist die Frage wenig geprüft worden. Süpfle, der an Kaninchen experimentierte, fand, daß die Jungen von cutan infizierten und dann belegten Kaninchenweibchen nur zu einem kleinen Teil eine schwache, partielle Immunität besaßen, und nimmt daher an, daß die Vererbung der Vaccineimmunität von immunen Müttern auf die Nachkommen ausnahmsweise und in abgeschwächter Form erfolgt. Die Prüfung der Jungen wurde von ihm freilich erst 4 Wochen, zum Teil sogar 2 $\frac{1}{2}$  Monate nach der Geburt vorgenommen. Sato hat 2 Junge eines hochimmunen Tieres (Kaninchen), dessen Serum sehr



stark virulicid war, geprüft und 4 Wochen nach der Geburt gegen Haut- und Cornea-  
infektion immun gefunden; das Serum der Tiere besaß schwache, aber deutliche  
antivirulente Wirkung. Auch der weitere Verlauf, insbesondere das rasche Schwin-  
den der Corneaimmunität, sprach für den passiven Charakter der Immunität.

Die Gesamtheit aller Beobachtungen und Experimente gestattet somit wohl  
den Schluß, daß die antivirulenten Schutzstoffe der variola- und  
vaccineimmunen Mutter intrauterin auf das Kind übergehen  
und somit dem Neugeborenen Immunität verleihen können. Diese  
Immunität ist indessen nur schwach und gemäß ihrem passiven Charakter  
von geringer Dauer, eine weitere Verstärkung auf dem Wege der Säugung  
scheint keine Rolle zu spielen. Der schwache Immunitätsgrad des Neu-  
geborenen, der sich zum Teil durch die experimentell erwiesene Schwierigkeit einer  
passiven Immunisierung gegen Variola und Vaccine erklären läßt, bringt es  
mit sich, daß der Nachweis der Immunität nicht immer deutlich zu führen  
ist. Trotzdem sprechen die Resultate der Vaccination von Neugeborenen, sowie  
die klinischen und epidemiologischen Erfahrungen bei Pockengefahr dafür, daß  
Neugeborene weniger empfänglich sind als ältere Kinder.

## 7. Wesen der Pockenimmunität.

Unsere Anschauungen über das Wesen der Pockenimmunität müssen sich  
auf einer völlig veränderten Grundlage aufbauen. Die Sonderstellung der Cornea  
kann nicht mehr aufrechterhalten werden, die zahlreichen Beweise für die  
Generalisierung des Vaccinevirus stoßen die Lehre von der rein lokalen Wir-  
kung des Virus um, und das Studium der viruliciden Antikörper läßt die Be-  
deutung humoraler Einflüsse für die Pocken- und Vaccineimmunität doch in  
einem neuen Licht erscheinen.

So kann es keinem Zweifel mehr unterliegen, daß in der Antikörper-  
bildung und Antikörperwirkung ein wesentlicher Teil der Pocken-  
immunität zu erblicken ist. Wenn wir zeigen können, daß das Blut des  
pocken- oder vaccineimmunen Individuums eine stark antivirulente Wirkung  
äußert, im Mischungsversuch im Reagensglase das Vaccinevirus abtötet oder  
zum mindesten sehr energisch schädigt und auch in der Form passiver Immuni-  
sierung mehr leistet als man nach den ersten Beobachtungen annehmen durfte,  
so ist es eigentlich ein geradezu selbstverständlicher Schluß, daß diese virus-  
feindlichen Eigenschaften des Immunserums auch dem eigenen Organismus, der  
die Stoffe produziert, zum Schutz gereichen müssen. Es besteht daher heutzutage  
im allgemeinen Einigkeit darüber, daß die spezifischen Antikörper an der  
Pockenimmunität beteiligt sind. Die Frage ist nur, ob hiermit das Wesen der  
Pockenimmunität vollkommen erschöpft und aufgeklärt ist, oder ob bei dem  
gesamten Komplex der Erscheinungen nicht zugleich auch das mit im Spiele  
ist, was man als histogene Immunität zu bezeichnen pflegt. In dieser Hin-  
sicht gehen die Anschauungen noch ziemlich weit auseinander.

Der Hauptgrund, weshalb man an dem rein humoralen Charakter der Pocken-  
immunität zweifeln könnte, ist der, daß zwischen der Immunität und der Viru-  
licidie des Blutes kein völliger Parallelismus besteht, weder in quanti-  
tativer, noch in zeitlicher Hinsicht. Zwar treten virulicide Antikörper bei Ent-

wicklung der Immunität so gut wie regelmäßig auf, doch entspricht ihre Wirksamkeit, wie wir sahen, nicht immer und bei allen Tierarten dem Grade der Immunität, ferner aber pflegen sie schon zu einer Zeit aus dem Körper zu verschwinden oder zum mindesten bis auf Spuren zurückzugehen, wenn die Immunität des betreffenden Individuums noch nahezu ungeschwächt fortbesteht. Das ist in der Tat eine Erscheinung, die immer wieder von neuem zu dem Studium der Frage zwingt, ob und inwieweit etwa doch noch andere Faktoren bei der Pocken- und Vaccineimmunität beteiligt sein könnten. Es wurde bereits früher darauf hingewiesen, daß der Antikörpernachweis im Blute wahrscheinlich noch kein vollständiges Bild der Gesamtleistung des Organismus liefert, vielmehr erst unter Berücksichtigung der zellständigen Antikörper, die z. B. auf einen unspezifischen Reiz hin abgesondert und in die Blutbahn abgegeben werden, in richtiger Weise ergänzt wird. Unregelmäßigkeiten in den Beziehungen zwischen Antikörpergehalt des Blutes und Immunität des Individuums können somit die Bedeutung der humoralen Virulicidie für die Vaccineimmunität keineswegs widerlegen. Das kann natürlich auch nicht die von Camus herrührende Angabe, daß ein immunes Tier (Kaninchen) nach fast völliger Entblutung und Ersatz seines Blutes durch normales Kaninchenblut die Immunität unvermindert bewahrt. Es ist allgemein bekannt, wie rasch in solchen Fällen der Antikörpergehalt des Blutes erneuert wird. Aber alle diese Fragen gelten ja nicht nur für den Spezialfall der Vaccineimmunität, sie gelten in gleichem Sinne auch für die Immunität bei anderen Infektionskrankheiten, bei denen ebenfalls Grad und Dauer der Immunität nicht immer mit dem nachweisbaren Gehalt des Blutes an spezifischen Antikörpern in Einklang stehen. Es braucht hier z. B. nur an die Verhältnisse bei der Typhusimmunität erinnert zu werden, um die weitgehende Analogie mit der Pockenimmunität zu kennzeichnen. Das, was als wesentliches Ergebnis aus allen experimentellen Studien hervorgeht, ist jedenfalls die Tatsache, daß die spezifischen Blutveränderungen sich nach Pocken- und Vaccineinfektion genau so einstellen wie bei vielen anderen Infektionen und daß die viruliciden Antikörper des Pockenserums offenbar die gleiche Rolle spielen wie die Bakteriolyse, Bakteriotropine, Antitoxine, Hämolyse, Präcipitine usw., die wir sonst als Waffe des immunen Organismus kennen. Die Pockenimmunität bildet nach dieser Richtung keinen Ausnahmefall. Das ist der Standpunkt, den, seitdem Bécèle und seine Mitarbeiter für den humoralen Charakter der Pockenimmunität eingetreten sind, namentlich Gastinel, Gins und Sato zum Ausdruck gebracht haben. Nun wird ja freilich das ganze Antikörperproblem in letzter Zeit wieder allgemein erörtert und experimentell bearbeitet, speziell daraufhin, inwieweit wirklich unsere immunologischen Anschauungen über den rein humoralen Charakter der Immunität gegen Infektionskrankheiten zutreffend sind. Die Fragen humorale Immunität oder Gewebsimmunität, lokale Immunität oder allgemeine Immunität stehen zur Zeit im Vordergrund des Interesses. Da es jedoch von vornherein sehr wohl denkbar ist, daß der biologische Mechanismus nicht in allen Fällen genau der gleiche ist, bedarf es für jede Infektion einer besonderen Analyse des Anteils, den humorale oder celluläre Faktoren an der Immunität haben.

Welche Anhaltspunkte bieten sich nun dafür, daß außer den Antikörpern auch celluläre Faktoren bei der Pockenimmunität im Spiele sind?

Daß die Pockenimmunität keine eng lokalisierte Gewebsimmunität eines Einzelorgans darstellt, wie bis vor noch nicht allzu langer Zeit angenommen wurde, darf heute als erwiesen gelten. Von einer ausschließlichen Beteiligung des Hautorgans an Infektion und Immunisierung ist keine Rede. Schon die einfache Tatsache, daß bei cutaner Impfung auch nach frühzeitiger Excision der Impfstelle die Immunität sich ungestört entwickelt (Kraus und Volk, Levaditi und Nicolau) und daß die nachträgliche Excision der Lokalaffektion die bereits zur Entwicklung gelangte Immunität ebensowenig schwächt (Levaditi und Nicolau), ist mit einer derartigen Annahme schwer vereinbar. Wohl aber könnte eine allgemeine Gewebsimmunität oder mindestens eine Immunität der zahlreichen Gewebe und Organe des Körpers in Betracht kommen, die normalerweise für die Variola- und Vaccineinfektion empfänglich sind. Man müßte dann, so wie es Levaditi und seine Mitarbeiter auf Grund ihrer Beobachtungen mit der Neurovaccine dargelegt haben, sich etwa vorstellen, daß die Immunität des Gesamtorganismus zusammengesetzt ist aus der histogenen Immunität der einzelnen für das Virus empfänglichen Organe. Denn es scheint ja, daß die Neurovaccine hinsichtlich der Generalisierung und Immunisierung keine Sondereigenschaften besitzt, die etwa nur diesem Typus des Erregers zukommen, sondern daß prinzipiell das gleiche auch bei der gewöhnlichen Dermovaccine konstatiert werden kann. Und etwas Ähnliches meint wohl v. Prowazek, wenn er sagt, die Grundfrage sei noch nicht entschieden, ob eine vollständige allgemeine Immunität bei Variolavaccine vorkomme oder, was wahrscheinlicher sei, nur eine graduell sich verschiebende Partialimmunität einzelner Histogenbezirke.

Auf den Standpunkt, den Levaditi und Nicolau zur Frage der Pockenimmunität einnehmen, sei noch etwas näher eingegangen, weil hierin die Gesichtspunkte, die zugunsten histogener Einflüsse und gegen die humorale Deutung sprechen, besonders prägnant zum Ausdruck gebracht werden. Levaditi und Nicolau kennzeichnen ihre Vorstellungen etwa folgendermaßen: Mit der Ausheilung der durch die Infektion und die Vermehrung des Virus in den sensiblen Organen hervorgerufenen Veränderungen, die häufig in Form von Gewebsläsionen festgestellt werden können, erwirbt das Gewebe Immunität. Diese Unempfindlichkeit des Gewebes äußert sich in doppelter Weise, indem das vaccinierte Organ das Virus mit überraschender Schnelligkeit zerstört und andererseits aufhört, mit charakteristischen histologischen Veränderungen auf eine neue Einwirkung des Virus zu reagieren. Das Virus erzeugt somit in jedem empfänglichen Zellsystem einen lokalen refraktären Zustand, und jedes Organ verteidigt sich auf eigene Hand und durch seine eigenen Mittel. Die allgemeine Immunität setzt sich demgemäß aus ebensoviel Einzelimmunitäten zusammen, als empfängliche Gewebe vorhanden sind. Dafür, daß diese Immunität tatsächlich eine reine Gewebsimmunität ist, die unabhängig von der viruliciden Wirkung der Körperflüssigkeiten besteht, lassen sich eine Reihe von Beweisen erbringen. Die wichtigste Stütze liegt in der Tatsache, daß die Immunität der einzelnen Gewebe zu verschiedenen Zeiten einsetzt und von verschieden langer Dauer ist.

Wir wissen ja, um zunächst das letzte Argument zu betrachten, daß z. B. nach einer Cutanimpfung die Immunität der Cornea sich wesentlich später ent-

wickelt als die der Haut, und daß die Vaccination der Cornea diese viel früher immun werden läßt als die Haut, wir haben aber auch in den ungünstigen Zirkulationsbedingungen die Erklärung für das eigenartige Verhalten der Cornea kennengelernt. Indessen können bei anderen Organen, wo dieser Umstand nicht in Betracht kommt, ähnliche Unterschiede festgestellt werden. So haben Levaditi und Nicolau gezeigt, daß beim Kaninchen die Neurovaccine nach cutaner oder intravenöser Verimpfung zu einer Zeit (6 bis 7 Tage), wenn Haut und Gehirn bereits immun und keimfrei geworden sind, in Hoden, Ovarium und bisweilen in der Lunge noch lebt. Erst allmählich stirbt auch hier das Virus ab, gewöhnlich 14 Tage nach der Hautimpfung, 21 Tage nach intravenöser Impfung. Ebenso ist die Dauer der Immunität für die verschiedenen Organe ungleich. Durch Nachimpfung vaccinierter Kaninchen stellten die Autoren fest, daß die Hautimmunität nach etwa 200 Tagen erloschen war, während die Immunität des Hodens unter den gleichen Versuchsbedingungen erst nach ca. 1 Jahr schwand, die des Gehirns sogar noch länger bestand. Nach Auffassung von Levaditi und Nicolau ist die Schnelligkeit, mit der die Erneuerung des betreffenden Gewebes erfolgt, für das frühere oder spätere Schwinden der Immunität maßgebend, da die Vaccineimmunität sich von Zelle zu Zelle vererbt. So verliere eben z. B. die sich schnell erneuernde Haut ihre Immunität verhältnismäßig rasch.

Diese und andere Erwägungen sind es, welche Levaditi und Nicolau bestimmt haben, den histogenen Ursachen die entscheidende Bedeutung für die Pockenimmunität zuzuschreiben und den humoralen Faktor nur als sekundäre und nebensächliche Erscheinung zu betrachten. Eine Reihe von Forschern folgt ihnen hierin, indem auch diese, wie Ohtawara, de Jong, Winkler u. a., Gewebs- und Antikörperimmunität auseinanderhalten und die Virulicidie des Blutes und der Körpersäfte nur in beschränktem Umfang als Immunitätsursache gelten lassen. Am weitesten geht in der Verleugnung einer humoralen Immunität wohl Besredka, der entsprechend seinen allgemeinen Anschauungen von dem Wesen der Immunität auch für Variola- und Vaccineimmunität nur die veränderte Empfänglichkeit des Gewebes verantwortlich macht.

Lassen die Dinge nun wirklich nur den Schluß zu, den Levaditi und mit ihm andere Autoren daraus ziehen? Die ausgesprochene Autonomie der verschiedenen Gewebe und Organe scheint ja in der Tat auf den ersten Blick dafür zu sprechen. Aber streng genommen ist eine von humoralen Einflüssen unabhängige Zellimmunität damit doch noch nicht bewiesen. Wenn wir uns nach früheren Ausführungen vorstellen, daß an der Antikörperbildung nicht nur dieses oder jenes Organ beteiligt ist, sondern alle Organe, die Empfänglichkeit für das Virus besitzen, so begreift es sich ohne weiteres, daß in diesen Organen nun auch die Immunität am deutlichsten zutage tritt und daß der Prozeß der Antikörperbildung sich in den verschiedenen Geweben keineswegs in der gleichen Weise und mit der gleichen Schnelligkeit zu vollziehen braucht. Die histologischen Besonderheiten der einzelnen Organe erklären es wohl zur Genüge, daß die Bildung der Antikörper bald schneller, bald langsamer, bald spärlicher, bald reichlicher erfolgen kann, und würden somit auch vom humoralen Standpunkt aus die zeitlichen Differenzen in der Entwicklung der Organimmunität ausreichend begründen. Mit dem Nachlassen und Aufhören der Antikörper-

bildung würde in entsprechendem Grade auch die Immunität allmählich verschwinden und, da der Ursprung der Antikörper in letzter Linie in einer Zellfunktion zu suchen ist, so kann sehr wohl je nach der Art, Lebensäußerung und Vermehrungsweise der einzelnen Zellsysteme die Antikörperbildung in dem einen Organ rascher oder langsamer als in dem anderen zum Stillstand kommen. Kurz, die Unterschiede, welche die sensiblen Organe bei Entwicklung und Fortbestand ihrer Immunität aufweisen, sind auch vom Standpunkt einer humoralen Immunität zu verstehen. Morawetz gelangt durch Analyse der klinischen Beobachtungen zu dem gleichen Schluß und sieht das Wesen der Abwehrreaktion innerer Organe hauptsächlich darin, daß die Zellverbände der Organe zur Produktion virulicider Antikörper befähigt sind. Ebensowenig ist es ein Widerspruch oder gar eine Widerlegung der Antikörpertheorie, wenn die Immunität irgendeines Organs noch nicht erkennbar ist, obwohl im Blute bereits Antikörper existieren. Hier spielen eben quantitative Beziehungen, wie verschiedentlich betont wurde, eine große Rolle, und solange Antikörperproduktion und Virulicidie des Blutes noch nicht ihren Höhepunkt erreicht haben, kann vielleicht sehr viel davon abhängen, in welchem Maße bestimmte Organe die Antikörper zurückhalten und speichern. Indessen ist zuzugeben, daß die ungleichmäßigen Resultate, die sich überhaupt auf dem Wege der passiven Immunisierung bei Variola und Vaccine erzielen lassen, gegen den humoralen Charakter dieser Immunität ins Feld geführt werden könnten. Ein entscheidendes Argument bilden sie keinesfalls. Auch hier handelt es sich möglicherweise um Fragen der Quantität, die ursprünglich wohl nicht genügend berücksichtigt worden sind. Wenigstens stellt sich bei neueren Versuchen mit hochwertigem Antiserum die prophylaktische und therapeutische Wirkung günstiger dar.

Nimmt man nun aber doch mit Levaditi und anderen Forschern und ganz im Sinne der früheren, vor allem von Prowazek und Süpfle vertretenen Anschauungen eine besondere Beteiligung des Gewebes und speziell der Gewebszellen bestimmter Organe an der Variola-Vaccineimmunität an, so fragt es sich nur, worin diese „histogene“ Immunität besteht. Hierüber kann man sich, wie ich glaube, gewisse Vorstellungen machen. Und das ist nötig. Wollte man sich einfach mit dem Begriff „Gewebsimmunität“ begnügen, um damit zu sagen, daß die Antikörperwirkung zur Erklärung der Immunität nicht ausreicht und wir deshalb noch eine weitere Unempfindlichkeit der Zellen anzunehmen haben, so liegt darin natürlich keine Erklärung, sondern nur eine Umschreibung der Tatsachen. Es hieße das nichts anderes, als daß der Körper immun geworden ist, weil seine Gewebe unempfindlich sind.

Es ist von vornherein nicht recht einleuchtend, daß die Vaccineimmunität einen Doppelcharakter tragen sollte, einen histogenen und einen humoralen. Auch bei anderen Infektionskrankheiten hat sich bisher ein solches Verhalten der Immunität nicht mit Sicherheit erweisen lassen. Daher liegt es nahe, daran zu denken, daß auch die vermeintliche Gewebsimmunität nichts anderes als eine Antikörperimmunität ist, nur mit dem Unterschied, daß sich die Wirkung der spezifischen Schutzstoffe unmittelbar an oder in den Zellen abspielt und damit als Abwehrreaktion des Gewebes erscheint. Einige wichtige Beobachtungen und Experimente machen in der Tat einen solchen Zusammenhang wahrscheinlich. Levaditi und Nicolau haben gezeigt, daß

bei vollentwickelter und hochgradiger Immunität die empfänglichen Organe über starke virulicide Kräfte verfügen. Das einem hochimmunen Individuum eingespritzte Virus wird in den Geweben rasch abgetötet, und zwar ohne daß sich mikroskopisch durch genaue histologische Untersuchung auch nur die geringste Gewebsreaktion feststellen läßt. Dieser letztere Umstand erscheint für unsere Betrachtungen von wesentlicher Bedeutung; er zeigt, daß das Virus in dem Gewebe des Immuntieres abgetötet wird ohne sichtbare Mitwirkung der Zellen. Die Reaktionserscheinungen, die sich bei immunen Individuen, Mensch und Tier, mitunter zeigen, sind also nur der Ausdruck einer übermäßig starken Infektion oder einer unvollkommenen Immunität. Die Abtötung des Virus bei völlig reaktionslosem Verhalten des Gewebes führt uns aber ein Phänomen der Virulicidie vor Augen, das lediglich als Wirkung gelöster Stoffe erklärt werden kann. Und noch mehr. Wie aus den Experimenten der genannten Autoren hervorgeht, äußert das Zellmaterial eines immunen Organs (Hirnbrei) auch *in vitro* im viruliciden Mischungsversuch unter Umständen eine starke antivirulente Wirkung. Bringen wir diese beiden Beobachtungen in Einklang, so scheinen sie darauf hinzuweisen, daß auch die Gewebsimmunität insofern humoralen Charakter trägt, als die Abtötungskraft der immunen Organe auf der Wirkung gelöster virulicider Stoffe beruht, wie wir sie von der Serumvirulicidie her kennen.

Bei dieser Auffassung der Dinge müßte man also annehmen, daß in den Zellen die gleichen viruliciden Stoffe vorhanden sind wie im Blute des Immuntieres, und es wäre ein weiterer Schluß, daß diese Stoffe eine stärkere Affinität zu den Zellen und eine längere Persistenz im Gewebe hätten als im Blute. Denn das, was besonders zu der Annahme einer histogenen Immunität geführt hat, ist ja die Tatsache, daß auch ohne Anwesenheit von Antikörpern im Blute und nach ihrem Verschwinden aus dem Blute die aktive Immunität des Individuums noch lange Zeit unvermindert fortbestehen kann. Hierbei ist aber folgendes zu bedenken: Einmal nämlich sind unsere Methoden speziell zum Nachweis der viruliciden Antikörper des Pockenserums technisch noch nicht vollkommen genug, um auch geringe Spuren und schwache antivirulente Wirkungen in jedem Falle aufzudecken. Ferner aber, und das scheint mir von besonderer Bedeutung zu sein, werden die viruliciden Stoffe, deren Bildungsstätte gemäß unseren, durch Ehrlich begründeten Anschauungen in den empfänglichen Zellterritorien zu suchen ist, von eben diesen Zellen offenbar nicht ohne weiteres in die Blutbahn abgegeben. In dieser Hinsicht ist der Vergleich zwischen der Serumvirulicidie beim Menschen und dem Versuchstier, speziell dem Kaninchen, recht lehrreich. Die viruliciden Antikörper, die der Mensch nach der Vaccination und Revaccination bildet, sind, wie wir gesehen haben, im Blute meist nur in verhältnismäßig geringer Menge aufzufinden, und ihre schwache Wirkung scheint in einem gewissen Gegensatz zu dem Grade der Vaccineimmunität zu stehen. Andererseits aber ist die Persistenz der Serumvirulicidie des Menschen doch eine recht beträchtliche. Wie aus den Untersuchungen von Fujii hervorgeht, um hier noch einmal die neueren Experimente zu berücksichtigen, war doch in allen Fällen zwischen dem Serum der ungeimpften und dem Serum der vaccinierten und revaccinierten Menschen ein deutlicher Unterschied. Selbst in un-

verdünntem Zustand erwies sich das normale menschliche Serum als völlig unwirksam, wogegen das Serum der Geimpften meist eine virulicide Wirkung äußerte, wenn auch nur mehr oder minder schwach angedeutet, selbst dann, wenn die letzte Impfung 3, 4 Jahre und noch länger zurücklag. Es gewinnt also den Anschein, als ob gerade beim Menschen die Abgabe der viruliciden Stoffe an das Blut nur schwer erfolgt, daß die Stoffe fester an den Zellen haften, zugleich aber auch und im Einklang hiermit über lange Zeit in dem Serum nachgewiesen werden können. Nur auf den wesentlich stärkeren Immunisierungsreiz, wie ihn das Überstehen einer Pockenerkrankung darstellt, werden virulicide Stoffe vom Menschen in größerer Menge auch an das Blut abgegeben, so daß wir bei den Pockenrekoneszenten und Genesenen das Blut erheblich wirksamer finden als bei Vaccinierten.

Erinnern wir uns ferner in diesem Zusammenhang der Kaninchenexperimente von Matsuda, aus denen hervorgeht, daß durch einen unspezifischen Reiz (Deuteroalbumose) die viruliciden Substanzen den Zellen entlockt werden können, so daß das vorher nur noch schwach wirksame Immunserum antivirulente Fähigkeiten erwirbt, so darf als erwiesen gelten, daß bestimmte Zellkomplexe des immunen Organismus die viruliciden Antikörper in größeren Mengen bilden und speichern. Darin aber würde eine Stütze der Auffassung liegen, daß auch die Gewebimmunität in letzter Linie auf dem Gehalte des Gewebes an viruliciden Substanzen beruht, die zugleich im gegebenen Augenblick neugebildet und sezerniert werden können.

Die Immunitätsreaktionen der Haut, die in Form allergischer Erscheinungen auftreten und namentlich durch Pirquet sowie neuerdings vor allem durch Tièche in seinen bekannten diagnostischen Selbstversuchen und durch Force und Beckwith im Tierexperiment studiert worden sind, lassen sich zur Entscheidung der vorliegenden Frage nicht gut verwerten. Die Mitwirkung von Antikörpern an dem Zustandekommen der allergischen Hautreaktion ist gewiß nicht von der Hand zu weisen. Es fehlt zur Zeit jedoch an ausreichenden experimentellen Unterlagen, um hierüber ins klare zu kommen und eine Analyse der humoralen und cellulären Einflüsse vorzunehmen. Auch bei anderen ähnlichen Vorgängen, wie z. B. bei der Tuberkulinreaktion, ist der Zusammenhang noch durchaus ungeklärt und lebhaft umstritten.

Die Beziehungen der histogenen Immunität zur humoralen bedürfen gewiß noch weiterer Klärung, nicht nur für die Pocken, sondern auch für andere Infektionskrankheiten. Aber es scheint doch, als ob die bisherigen Beobachtungen nicht gerade zugunsten einer selbständigen, von Antikörperwirkung freien Zellimmunität sprächen. Zum mindesten fehlt der sichere Beweis. Der Vergleich mit der Immunität gegen Geflügelpocken drängt sich hier wieder auf. Trotz der nahen Verwandtschaft mit Variola und Vaccine bestehen gewichtige Differenzen, in erster Linie darin, daß die Geflügelpockenimmunität scheinbar ohne Bildung virulicider Antikörper verläuft. Ja man hat, zugleich im Hinblick auf die lange Persistenz des Erregers, verschiedentlich die Frage einer „Infektionsimmunität“ erörtert (Sanfelice, Lipschütz). Auch im hiesigen Institut wurden bei systematischer Prüfung auf virulicide, präcipitierende und komplementbindende Antikörper nur negative Resultate erhalten (Kondo, Saito). Gleichwohl kann diese Frage noch nicht als endgültig entschieden be-

trachtet werden. So sollen nach Haring und Kofoid bei der Geflügelpockenimmunität doch komplementbindende Antikörper gebildet werden, und Manteufel hat aus der Beobachtung, daß ein auf der Haut des Huhns wirksames Gemisch von Geflügelvirus und Immunserum nach subcutaner Injektion keine aktive Immunität erzeugt, den Schluß gezogen, daß bei dieser Versuchsanordnung das Virus unter dem Einfluß des Serums im Körper abgetötet wird. Saito hat diese Angabe bei Tauben und intramuskulärer Impfung bestätigt; Kontrollversuche gleicher Art mit normalem Serum, statt Immunserum, führten zur Immunität. Die neueren Untersuchungen von Loewenthal, Kadowaki und Kondo, sowie Saito haben überdies noch weitere Anhaltspunkte dafür beigebracht, daß die Immunitätsverhältnisse bei Geflügelpocken sich von denen der Variola und Vaccine offenbar nicht so grundlegend unterscheiden, wie man vielfach annahm. Abgesehen davon, daß ja auch gegen Vaccine, wie wir sahen, von dem Huhn nur schwer virulicide Antikörper gebildet werden, treten unter gewissen Versuchsbedingungen im Blute der gegen Geflügelpocken immunisierten Tiere unzweifelhaft Immunitätsstoffe auf, die sich namentlich mit Hilfe der passiven Immunisierung nachweisen lassen. Noch an einen anderen Vergleich wird man denken. Bei der Encephalitis- und Herpesimmunität sind Antikörper bisher nicht nachgewiesen worden. Wenn man infolgedessen aber diese Immunität als Gewebsimmunität bezeichnet und sogar wegen der verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen Herpes, Encephalitis und Pocken annimmt, daß nun auch die Pockenimmunität vorwiegend eine Gewebsimmunität sein müsse, so ist doch wohl etwas Vorsicht am Platze. Analogieschlüsse können fehlgehen. Will man sie aber ziehen, so lehrt gerade umgekehrt das Beispiel der Pocken, daß sich humorale Veränderungen auch da, wo man sie ursprünglich nicht findet, vielleicht später einmal mit verbesserten Methoden aufdecken lassen.

#### Literatur.

- Arndt: Studien zur Immunität und Morphologie bei Vaccine. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 47. 1908.
- Arzt und Kerl: Variola- und Flecktyphusstudien an den bosnischen Rückwanderern aus dem Balkan. Wien. klin. Wochenschr. 1913.
- Bachmann et Biglieri: Variole et vaccine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87. 1922 und Bd. 88. 1923.
- Variole et vaccine cérébrale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88. 1923.
- Barikine, W., Kompaneec, Zakharoff et O. Barikine: Du virus variolique sélectionné. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90. 1924.
- Béclère, Chambon et Ménard: Etudes sur l'immunité vaccinale etc. Ann. de l'inst. Pasteur 1896, 1898 u. 1899.
- Béclère, Chambon, Ménard et Coulomb: Transmission intrautérine de l'immunité vaccinale et du pouvoir antiviruleux du sérum. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 129. 1899.
- Béclère: Inoculabilité de la variole à la génisse vaccinée mais non complètement immunisée. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 163. 1916.
- Behm: Über intrauterine Vaccination, über Schutzpockenimpfung Schwangerer und Neugeborener. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 8. 1882.
- Belin: Des réactions vaccinales de la cornée. Rev. internat. de la vaccine Bd. 1. 1910. Rev. internat. de la vaccine Bd. 3. 1912/13.
- Besredka: Immunité générale par immunisation locale. Bull. de l'inst. Pasteur 1922.



- Bessho: Immunisierungs- und Heilversuche mit Vaccineserum. Inaug.-Diss. Bern 1924.
- Bieling: Untersuchungen über die veränderte Agglutininbildung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 28. 1919.
- Biglieri: Virus variolique neuro- et dermatropique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 91. 1924.
- Bizzarri e Palmas: Ricerche sulla fissazione del complemento nel vaiuolo. Pathologica Bd. 3. 1911. — Ref. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, 1911, S. 1176.
- Blanc et Caminopetros: Recherches expériment. sur la neurovaccine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88. 1923.
- Recherches expériment. sur la vacine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89. 1923.
- Vaccine et mésoderme. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 178. 1924.
- de Blicke en van Heelsbergen: Enting tegen Diphtherie en Vogelpokken bij kippen. Tijdschr. voor Diergeneesk. Bd. 49. 1923.
- Böhme: Über gangbare Wege zum Nachweis einer biologischen Sonderfunktion der gesunden Haut. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 90. 1924.
- Burckhardt: Zur intrauterinen Vaccination. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 24. 1879.
- Burnet et Conseil: Quelques expériences sur le neuro-vaccin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90. 1924.
- Calmette et Guérin: Recherches sur la vaccine expérimentale. Ann. de l'inst. Pasteur 1901.
- Camus: De l'action antivirulente des humeurs des animaux vaccinés. Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1909.
- Recherches sur la répartition de la substance antivirulente dans l'organisme. Bull. de l'acad. de méd. 1910.
- De l'immunité vaccinale consécutive aux injections intravasculaires du vaccin. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 163. 1916.
- A propos de la vaccine généralisée chez le chien. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 79. 1916.
- La vaccine généralisée chez le cobaye. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 79. 1916.
- De la vaccine généralisée expérimentale etc. Bull. de l'acad. de méd. 1916.
- Reproduction de la vaccine généralisée chez le chien. Bull. de l'acad. de méd. 1916.
- La vaccine généralisée expérimentale chez la génisse et chez le singe. Bull. de l'acad. de méd. 1916.
- De l'influence de la vaso-dilatation sur la localisation des pustules vaccinales spontanées. Bull. de l'acad. de méd. 1917.
- Des suites de la vaccine généralisée expérimentale. Bull. de l'acad. de méd. 1917.
- De l'influence du temps, de la quantité et de l'activité du vaccin sur la production de l'immunité. Bull. de l'acad. de méd. 1917.
- La vaccine généralisée chez le chat. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 80. 1917.
- Le temps nécessaire à l'apparition de la propriété antivirulente du sérum etc. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 164. 1917.
- La vaccine généralisée dans la série animale. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 18. 1918.
- A propos de la vaccination précoce des nouveau-nés. Presse méd. 1920.
- Remarques et expériences sur la „neurovaccine“. Bull. de l'acad. de méd. Bd. 90. 1923.
- Casagrandi: L'immunità passiva nel vaccino e nel vaiuolo. Ann. d'ig. Bd. 25. 1915.
- L'antigeno per la prova della fissazione del complemento nell' infezione vaccinica vaiolosa. Ann. de l'inst. Pasteur. 1918.
- Chang chia pin und Chen yü hsiang: Lassen sich im Blute von Personen, welche echte Pocken überstanden haben, komplementbindende Antikörper nachweisen usw.? Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 31. 1921.
- Chauveau: Nature du virus vaccin etc. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 66. 1868.
- Contribution à l'étude de la vaccine originelle etc. Paris 1877.
- Condrea: Sur l'apparition et l'évolution des pustules vaccinales cornéennes chez les animaux préalablement vaccinés. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 79. 1916.

- Condrea: Contribution à l'étude de la vaccine cérébrale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86. 1922.
- Sur l'inoculation de pulpe vaccinale dans le testicule du lapin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86. 1922.
- Conradi und Bieling: Über Fehlerquellen der Gruber-Widalschen Reaktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1916.
- Czapski: Intrakutane Pockenschutzimpfungen. Ref. Med. Klinik 1924, S. 877.
- Doerr: Ergebnisse der neueren experimentellen Forschungen über die Ätiologie des Herpes simplex und des Zoster. Zeitschr. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13. 1924.
- Doerr et Vöchting: Rev. génér. d'ophtalmologie Bd. 34. 1920.
- Ehrlich: Experimentelle Untersuchungen über Immunität. Dtsch. med. Wochenschr. 1891.
- v. Einsiedel: Diskussionsbemerkung. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 2, S. 558. 1923.
- Pockenallergie und Pockenverlauf. Med. Klinik 1924.
- Fearnside: Subcutaneous vaccination. Indian med. gaz. 1918. — Ref. Hyg. Rundschau 1919.
- Fearnside and Gibson: The injection of lymph subcutaneously as a protection against smallpox. Indian journ. of med. research 1920.
- Fleckseder: Ausschwemmung von Typhusagglutininen durch Fieber verschiedener Herkunft. Wien. klin. Wochenschr. 1916.
- Force and Beckwith: A laboratory method for the diagnosis of smallpox. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 65. 1915.
- Frankenstein: Zur Frage der aktiven Immunisierung im Säuglingsalter. Die Pocken-vaccineimmunität. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 32. 1922.
- Zur intracutanen Pockenimpfung. Dtsch. med. Wochenschr. 1922.
- Freyer: Das Immunserum der Kuhpockenlymphe. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 36. 1904.
- Fröhlich: Württemb. med. Korrespondenzbl. 1867.
- Frosch: Bericht über die Tätigkeit der Kommission zur Prüfung der Impfstofffrage. Berlin: Julius Springer 1896.
- Fujii: Untersuchungen über das Vorkommen virulicider Stoffe im Blute vacciniertes und revacciniertes Menschen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 33. 1922.
- Gast: Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Impfung. Schmidts Jahrb. d. Med. Bd. 183. 1879.
- Gastinel: Des réactions d'infection et d'immunité dans la vaccine et la variole. These, Paris 1913. (G. Steinheil.)
- Gauducheau: L'immunisation variolique du singe. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 9. 1916.
- Recherches sur la variole-vaccine. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 10. 1917.
- Gins: Über experimentelle Vaccine und Vaccineimmunität. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 82. 1916.
- Der Pockenschutz des deutschen Volkes. Berlin: R. Schoetz 1917.
- Weitere Versuche über das Kreisen des Vaccinevirus. Berlin. klin. Wochenschr. 1920.
- Über Variola- und Vaccineimmunität. Med. Klinik 1922.
- Beiträge zur Geschichte der Kuhpockenimpfung. Klin. Wochenschr. 1924.
- Über Beziehungen zwischen Tier- und Menschenpocken. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 89. 1919.
- Versuche über die Vaccination der Schafe. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 90. 1920.
- Diskussionsbemerkung. Hyg. Rundschau 1919, S. 346.
- Diskussionsbemerkung. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 2, S. 559. 1923.
- Gins und Weber: Über den Nachweis des in die Blutbahn eingespritzten Vaccinevirus in inneren Organen bei Kaninchen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 82. 1916.
- Gins und Krause: Zur Frage der Neurovaccine und Hodenvaccine. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 100. 1923.
- Goertler: Über das Vorkommen von viruliciden Stoffen im Serum Revacciniertes. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 38. 1923/24.
- Goodall: Vaccination by subcutaneous injection. Americ. Journ. of the med. sciences 1919.
- Gradojevitch: Agglutinationsversuche bei Variola und Vaccine. Inaug.-Diss. Bern 1922.
- Groth: Über Wertbestimmung der Schutzpockenlymphe. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 92. 1921.
- Zur Theorie der Immunität bei Variola und Vaccine. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 2, S. 554. 1923.

- Groth: Zur Theorie der Immunität bei Variola und Vaccine. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 97. 1923.
- Immunisierungsversuche mit abgetöteter Variolavaccine. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 36. 1923.
- Grüter: Über die Anteilnahme der Kaninchencornea an der allgemeinen Vaccineimmunität. Ber. d. Ophthalmolog. Gesellsch., Heidelberg 1910.
- Kritische und experimentelle Studien über die Vaccineimmunität des Auges usw. Arch. f. Augenheilk. Bd. 70. 1911/12.
- Untersuchungen über die Vaccineimmunität der Rindercornea. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 35. 1923.
- Habetin: Komplementbindung bei Variola. Wien. klin. Wochenschr. 1916.
- Haendel: Diskussionsbemerkung. Berlin. klin. Wochenschr. 1921, S. 1366.
- Haendel, Gildemeister und Schmitt: Über Auswertung von Vaccine- und Vaccineimmunseris. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 85. 1921. Ber. über d. 8. Tag. d. Freien Vereinigung. f. Mikrobiologie.
- Hallenberger: Zur Komplementbindung bei Variola. Dtsch. med. Wochenschr. 1917.
- Hammerschmidt und v. Korschegg: Revaccination und Antikörperrnachweis. Münch. med. Wochenschr. 1917.
- Harde: A propos de la culture du vaccin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 78. 1915.
- Haring and Kofoid: Observations concerning the pathology of roup and chicken-pox. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 53. 1912.
- van Heelsbergen: Beitr. zur Kenntnis der Geflügelpocken usw. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 84. 1920.
- Kuhpocken beim Menschen durch das Virus der Stomatitis pustulosa contagiosa equi. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 89. 1922.
- Henseval: L'inoculation cutanée de vaccine est-elle suivie d'infection générale? Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 82. 1919.
- La vaccination par injection de cow-pox chauffé. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 82. 1919.
- Henseval et Convent: Recherches sur l'immunité vaccinale. Bull. de l'Acad. de méd. de Belgique. 1912.
- Hlava und Honl: Serum vaccinicum und seine Wirkungen. Wien. klin. Rundschau 1895.
- Hoff: Über Hautfunktion und Intracutaninjektion. Med. Klinik 1924.
- Hoffmann: Über eine Modifikation der Pockenimpfung. Schweiz. med. Wochenschr. 1921.
- Huon et Placidi: Accidents de vaccine généralisée chez les lapins de culture. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 91. 1924.
- Jacobsthal: Diskussionsbemerkung. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 2, S. 557. 1923.
- Jaggi: Über das Wiederauftreten latent gewordener Agglutinine usw. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 36. 1923.
- Janson: Versuche zur Erlangung künstlicher Immunität bei Variola vaccina. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 10. 1891.
- Jeki: Experimentelle Untersuchungen über die Revaccination des Kaninchens mit abgetötetem (erhitztem) Vaccinevirus. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 40. 1924.
- Ilvento: Si puo vaccinare durante un' epidemia di vaiuolo? Policlinico 1921.
- Jonesco-Mihiaesti, Ciuca et Dragou: Recherches expérimentales sur la généralisation du virus vaccinal. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 79. 1916.
- de Jong: Revaccination en Vaccine-Immunität. Tijdschr. v. vergelijkende Geneesk. Bd. 8. Zit. nach Bull. de l'inst. Pasteur. 1923.
- Jürgens: Infektionskrankheiten. Berlin: Julius Springer 1920.
- Kelsch, Camus et Tanon: De l'immunité dans ses rapports avec la voie de pénétration du vaccin dans l'organisme. Bull. de l'acad. de méd. Bd. 60. 1908.
- Kinyon: Prelimin. report on the treatment of variola by its antitoxin. Abstr. of San. rep. Washington 1894. Zit. nach Sternberg.
- Kirstein: Über die Schutzpockenimpfung bei Schwangeren, Wöchnerinnen und Neugeborenen. Dtsch. med. Wochenschr. 1921.
- Klein: Komplementbindung bei Variola. [Münch. med. Wochenschr. 1914.

- Knoepfelmacher: Subcutane Injektionen von Kuhpockenvaccine. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 4. 1907.
- Aktive Immunisierung des Menschen mittels abgetöteter Pockenvaccine. Med. Klinik. 1910.
- Variolaschutz durch Vaccineinjektionen. Wien. klin. Wochenschr. 1915.
- Kohno: Über das Verhalten der viruliciden Antikörper im Blute des revaccinierten Kaninchens. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 92. 1924.
- Kondo: Untersuchungen über die immunisatorischen Beziehungen zwischen Taubenpocken und Vaccine. Inaug.-Diss. Bern 1924.
- v. Korschegg: Komplementbindung bei Variola. Münch. med. Wochenschr. 1915 und Wien. klin. Wochenschr. 1915.
- Kraus und Volk: Weitere Studien über Immunität bei Syphilis und bei der Vaccination gegen Variola. Wien. klin. Wochenschr. 1906.
- Studien über Immunität gegen Variolavaccine. Sitzungsber. d. Akad. Wien, Mathem.-naturw. Kl. Bd. 116. 1907.
- Krumbach: Die Gewinnung keimfreier Pockenlymphe durch cerebrale Impfung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 38. 1923.
- Kuhle: Über die Vaccineimmunität. Münch. med. Wochenschr. 1924.
- Kyrle und Morawetz: Tierexperimentelle Studien über Variola. Wien. klin. Wochenschr. 1915.
- Leiner: Über die subcutane und intracutane Impfmethode mit Kuhpockenlymphe beim Menschen. Seuchenbekämpfung Jg. 1. 1924.
- Leiner und Kundratitz: Die intracutane Impfmethode mit Kuhpockenlymphe beim Menschen. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 33. 1921.
- Levaditi et Nicola u: Ectodermoses neurotropes. Etudes sur la vaccine. Ann. de l'inst. Pasteur 1923.
- L'immunité tissulaire dans les ectodermoses neurotropes (neurovaccine). Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 176. 1923.
- Persistence du neurovaccin dans le testicule, l'ovaire et la poumon des animaux ayant acquis l'immunité antivaccinale. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 177. 1923.
- Adaptation du virus vaccinal au névraxe. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89. 1923.
- Affinités de la neurovaccine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89. 1923.
- Levaditi, Harvier et Nicola u: Affinités neurotropes du virus de la vaccine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85. 1921.
- Lipschütz: Über Geflügelpocke. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 87. 1922.
- Löffler: Zur Immunitätsfrage. Mitteil. aus d. Kaiserl. Gesundheitsamte Bd. 1. 1881.
- Löns: Agglutinationsversuche mit Proteusbacillen bei Variola vera. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 92. 1921.
- Loewenthal: Geflügel- und Säugetierpocken. Klin. Wochenschr. 1925.
- Loewenthal, Kadowaki und Kondo: Untersuchungen über das Verhältnis der Geflügelpocken zur Vaccine. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 94. 1925.
- Lucksch: Blatternimpfung und Encephalitis. Med. Klinik 1924.
- Lusena: Untersuchungen über Generalisierung und Haltbarkeit des Taubenpockenvirus im Körper des Kaninchens. Erscheint voraussichtlich in Zeitschr. f. Hyg.
- Manteufel: Beitr. zur Kenntnis der Immunitätserscheinungen bei den sog. Geflügelpocken. Arb. d. d. Kais. Gesundheitsamte Bd. 33. 1910.
- Marie: De l'inoculation intracérébrale de la vaccine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83. 1920.
- Martius: Experiment. Nachweis der Dauer des Impfschutzes gegenüber Kuh- und Menschenpocken. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte Bd. 17. 1900.
- Matsuda: Über die Verstärkung der Virulicidie des Blutes bei der Vaccineimmunität durch unspezifischen Reiz. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 41. 1924.
- Meder: Zwei Fälle von verspäteter Abheilung der Impfpusteln. Dtsch. med. Wochenschr. 1913.
- Ein Fall von Impfblatterrückfall. Hyg. Rundschau S. 429. 1919.

- Mensching: Beitr. zur Kuhpockenimpfung Schwangerer und Neugeborener usw. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 68. 1920.
- Miyashita: Die Immunitätsverhältnisse der Hornhaut. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 9. 1911.
- Morawetz: Variolaerkrankungen bei Neugeborenen. Wien. klin. Wochenschr. 1921.  
— Über Variola-Vaccineimmunität. Wien. klin. Wochenschr. 1922.
- Klinische Studien zur Variola-Vaccineimmunität. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 142. 1923.
- Murata: Beitrag zum Problem der Vaccineimmunität. Immunisierung mit abgetötetem Virus. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 40. 1924.
- Nakagawa: Über die aktive Immunisierung der Cornea mittels Einträufelung des Variola-Vaccine-Koktoimmunogens. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 39. 1924.  
— Über das Koktoimmunogen des Variola-Vaccinevirus. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 39. 1924.
- Negrete: Ensayos de vacunación contra el epiteloma contagioso de las aves. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 72. 1921.
- Neufeld und Meyer: Über die Bedeutung des Reticulo-Endothels für die Immunität. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 103. 1924.
- Nobl: Über das Schutzvermögen der subcutanen Vaccineinfektion. Wiener klin. Wochenschr. 1906.
- Nodake: Beitr. zur Frage der Filtrierbarkeit des Vaccinevirus, nebst Beobachtungen über die Generalisierung des Virus im Kaninchenorganismus. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 41. 1924.
- Noguchi: Pure cultivation in vivo of vaccine virus free from bacteria. Journ. of exp. med. Bd. 21. 1915.  
— Further studies on the properties of pure vaccine virus cultivated in vivo. Journ. of exp. med. Bd. 27. 1918.
- Novotný und Schick: Vaccineinfektion des Kaninchens durch intracutane Injektion von Kuhpockenlymphe. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. experiment. Therapie Bd. 5. 1910.
- Ohtawara: Experimental studies on the process of the vaccinal immunity. Japan med. world Bd. 3. — Ref. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 4. 1923.  
— Experiment. studies on the process of formation of vaccinal immunity etc. Scient. reports from the government inst. f. inf. diseases, Tokyo Bd. 1. 1922. — Ref. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 6. 1924.
- Okawachi: Experimentelle Untersuchungen über die Schutzkraft des Variola- und Vaccine-serums. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 41. 1924.
- Palm: Beitrag zur Vaccination Schwangerer, Wöchnerinnen und Neugeborener. Arch. f. Gynäkol. Bd. 62. 1901.
- Paschen: Über den Erreger der Variolavaccine. Immunitätsverhältnisse bei Variolavaccine. Handbuch Kraus und Levaditi, 1. Erg.-Bd. 1911.  
— Zur Ätiologie der Variola und Vaccine. Dtsch. med. Wochenschr. 1913.  
— Über die Pockendiagnose. Ref. Hyg. Rundschau 1919, S. 269.  
— Über den Wert der Revaccination bei der Pockenimpfung. Dtsch. med. Wochenschr. 1920.  
— Die Revaccination. Vgl. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 2. S. 555. 1923.  
— Technik der mikroskopischen Untersuchung des Pockenvirus. Handb. d. biol. Arbeitsmethoden (Abderhalden). 1924.
- Paul: Wien. med. Wochenschr. 1915.
- Piéry: Note statistique sur l'immunité vaccinale et sa transmission intra-utérine. Lyon méd. 1900.
- v. Pirquet: Ist die vaccinale Frühreaktion spezifisch? Wien. klin. Wochenschr. 1906.  
— Klinische Studien über Vaccination und vaccinale Allergie. Leipzig u. Wien: Deuticke 1907.
- Pollaci: Si puo vaccinare durante un' epidemia di variola? Policlinico 1921.
- Ponndorf: Diskussionsbemerkung. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 2, S. 512. 1923.
- Progulski: Blatterimmunität. Pedjatrja polska Bd. 2. — Ref. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 4. 1923.

- v. Prowazek: Weitere Untersuchungen über das Vaccinevirus. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 72. 1914.
- v. Prowazek und de Beaurepaire Aragão: Untersuchungen über die Variola. Münch. med. Wochenschr. 1908.
- v. Prowazek und Miyaji: Weitere Untersuchungen über das Vaccinevirus. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 75. 1915.
- v. Prowazek und Yamamoto: Experimentelle und morphologische Studien über das Vaccinevirus. Münch. med. Wochenschr. 1909.
- Raynaud: Etude expériment. sur le rôle du sang dans la transmission de l'immunité vaccinale. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 84. 1877.
- Sur l'infection vaccinale. Gaz. hebdom. de méd. 1879.
- Reed: Zit. nach Sternberg.
- Rehns et Chaumier: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 60. 1903.
- Saito: Untersuchungen über Immunität und Immunitätsreaktionen bei Geflügelpocken. Erscheint in Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie.
- Salmon: Conjonctive et vaccine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88. 1923.
- Salvoli: Vaccinazione sotto- e intracutanea e i reperti microscop. delle reazioni locali. Clin. pediatr. 1923.
- Sanfelice: Untersuch. über das Epithelioma contagiosum der Tauben. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 76. 1914.
- Sato: Experimentelle Beiträge zur Vaccineimmunität. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 32. 1921.
- Schneider: Über den Nachweis virulicider Antikörper im Blute von Pockenkranken und Pockenrekonvaleszenten. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 38. 1923/24.
- Singer: Die intracutane Blatterschutzimpfung. Med. Klinik 1923.
- Sobernheim: Zur Frage der Revaccination. Dtsch. med. Wochenschr. 1921.
- Sternberg: Wissenschaftliche Untersuchungen über das spezifische Infektionsagens der Blattern und die Erzeugung künstlicher Immunität gegen diese Krankheit. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 19. 1896.
- Sternberg and Reed: Report on immunity against vaccination etc. Transact. ass. of the Americ. physicians 1895. Zit. nach Sternberg.
- Strauß, Chambon et Ménard: Recherches expériment. sur la vaccine chez le veau. Semaine méd. 1890.
- Süpfle: Die Vaccineimmunität. Arch. f. Hyg. Bd. 68. 1908.
- Die Vererbung der Vaccineimmunität. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 54. 1910.
- Das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschungen. Weichardts Ergebn. d. Immunitätsforsch. usw. Bd. 1. 1914.
- Süpfle und Eisner: Zur Frage der Beteiligung der Kaninchencornea an der allgemeinen Vaccineimmunität. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 60. 1911.
- Tanaka: Über die Untersuchung des Pockenerregers. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 32. 1902.
- Teissier et Gastinel: Les réactions humorales dans la vaccine humaine ou expérimentale et dans la variole. Rev. internat. de la vaccine Bd. 3. 1912/13.
- Teissier, Gastinel et Reilly: Sur l'infection herpétique expériment. du lapin etc. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 91. 1924.
- Tièche: Epidemiologisches und Experimentelles über Variola und Vaccine. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1913.
- Ein Beitrag zur Differentialdiagnostik von Variola und Varicellen mit Hilfe der cutanen Allergie. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1914.
- Ein weiterer Beitrag zur Differentialdiagnose von Variola und Varicellen mit Hilfe der cutanen Allergie. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1918.
- Über die mit der cutanen Allergiemethode gewonnenen diagnostischen Resultate während der Pockenepidemie 1921—1923. Schweiz. med. Wochenschr. 1924.
- Tomarkin und Suárez: Präcipitation und Thermopräcipitation bei Vaccine. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 26. 1917.

- Torikata: Koktopräcipitinogene und Koktoimmunogene. Bern: Max Drechsel 1917.
- Toyoda: Versuche über Infektion und Immunität bei verschiedenen Tierpockenarten. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 102. 1924.
- Tsukahara: Verlauf der Agglutininbildung bei Infektion normaler und immunisierter Tiere. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 32. 1921.
- Uhlenhuth und Bieber: Untersuchungen zur Frage der wechselseitigen Vaccine- und Maul- und Klauenseucheimmunität bei Rindern und Meerschweinchen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 35. 1923.
- Urbani: L'inverniciamento degli animali nella produzione dell' immunsiero antivaccinico. Pathologica 1922, Nr. 324.
- de Waele und Sugg: Experimentelle Untersuchungen über die Kuhpockenlymphe. Zentralblatt f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 39. 1905.
- Watanabe: Über Verhalten und Verteilung des intravenös einverleibten Vaccineerregers im Körper des normalen und immunen Kaninchens. Arch. f. Hyg. Bd. 92. 1924.
- Wickensack: Ein Beitrag zur intrauterinen Immunität. Inaug.-Diss. Göttingen 1918.
- Winkler: Vaccineimmunitätsversuche an der mit Dionin behandelten Kaninchenhornhaut. Klin. Wochenschr. 1923.
- Studien zur Theorie der Variola- und Vaccineimmunität. Dtsch. med. Wochenschr. 1924.
- Wolff: Über erbliche Übertragung parasitärer Organismen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 105. 1886.
- Über Vererbung von Infektionskrankheiten. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 112. 1888.
- Wurtz et Camus: Technique du contrôle d'un vaccin. Rev. d'hyg. 1914.
- Wurtz et Huon: Note sur la variole expérimentale du singe. Arch. de méd. expérim. Bd. 26. 1914.
- La variolisation des génisses immunisées contre la vaccine. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 163. 1916.
- Yokota: Zur Kenntnis des Vaccineerregers beim Kaninchen. Acta dermato-venereol. Bd. 1. — Ref. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 6. 1924.
- Yonezawa: Einfluß der Revaccination auf die virulicide Kraft des Blutes beim vaccine-immunen Kaninchen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 92. 1924.
- Zoeller et Bastouil: Kératite Eberthienne et immunité. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90. 1924.

# III. Über Kältehämoglobinurie<sup>1)</sup>.

Von

Julius Donath-Wien und Karl Landsteiner-New-York.

| Inhalt.   | Seite |
|---|-------|
| Einleitung . . . . .  | 184   |
| Historisches . . . . .  | 185   |
| Das Lysin der Kältehämoglobinurie . . . . .                     | 187   |
| Eigenschaften des Lysins . . . . .                              | 191   |
| Andere Befunde im K.-H.-Blute . . . . .                         | 198   |
| Hämotropine, Hämagglutinine . . . . .                           | 198   |
| Isolysine, Isoagglutinine . . . . .                             | 199   |
| Verhalten der Erythrocyten . . . . .                            | 199   |
| Hämatologische Befunde . . . . .                                | 200   |
| Bedeutung des Hb-Lysins für die Hämolyse im Anfall . . . . .    | 202   |
| Rudimentäre und frustrane Anfälle. . . . .                      | 212   |
| Vorkommen des Hb-Lysins . . . . .                               | 213   |
| Beziehungen zwischen Kältehämoglobinurie und Syphilis . . . . . | 214   |
| Therapeutisches . . . . .                                       | 218   |
| Anhang: Andere Formen paroxysmaler Hämoglobinurie . . . . .     | 220   |
| Marschhämoglobinurie . . . . .                                  | 220   |
| Paralytische Hämoglobinurie . . . . .                           | 221   |
| Technik der Untersuchung des Hb-Lysins . . . . .                | 222   |
| Literatur . . . . .   | 222   |

## Einleitung.

Die verschiedenen Formen von Hämoglobinurie lassen sich in zwei Gruppen einteilen. Bei der einen kommt es zu einer einmaligen, kürzere oder längere Zeit andauernden Ausscheidung von Hämoglobin, bei der anderen tritt dieses Symptom anfallsweise auf.

Der ersten Gruppe gehören vor allem die Hämoglobinurien nach Vergiftung mit verschiedenen Oxy- oder Methämoglobinämie erzeugenden Giften an, ferner die Hämoglobinurie bei Verbrennungen, Gravidität und Eklampsie, das Schwarzwasserfieber und in der Tierpathologie z. B. die Piroplasmosen der Rinder.

Zur zweiten Gruppe der Hämoglobinurien, den paroxysmalen oder intermittierenden, gehören die Kälte-Hämoglobinurie, die Marsch-Hämoglobinurie und

---

<sup>1)</sup> Die vorliegende Abhandlung war ihrem wesentlichen Inhalt nach bereits im Jahre 1914 fertiggestellt. Eine Besprechung der neuen Literatur wurde hinzugefügt.



in der Tierpathologie gewisse Formen der paralytischen Häoglobinurie der Pferde, welcher Fälle von menschlicher Häoglobinurie mit schweren Muskelschädigungen nahestehen, wie sie von Meyer-Betz, Paul, Günther, Hittmayer beschrieben wurden.

Bei der als Kälte-Häoglobinurie (Lichtheim) bezeichneten Form von paroxysmaler Häoglobinurie treten im Anschlusse an Kälteeinwirkungen bei den Kranken ziemlich typisch verlaufende Anfälle auf. Nach mehr oder weniger ausgesprochenen Prodromalerscheinungen (Kreuzschmerzen, Unbehagen, Frösteln) tritt gewöhnlich Schüttelfrost, häufig Temperaturanstieg ein, und es kommt zur Entleerung von mehr oder weniger stark hämoglobinhaltigem, oft dunkel-schwarzbraun gefärbtem Urin, der neben Oxyhämoglobin auch Methämoglobin in Lösung und außerdem mikroskopisch reichliche Häoglobinschollen und -körner, dagegen nur spärliche oder gar keine unveränderten roten Blutkörperchen enthält. Im Verlaufe von einigen Stunden verschwinden die subjektiven Symptome, der Urin gewinnt wieder normale Farbe.

### Historisches.

Von Dressler wurde die Erkrankung zuerst als intermittierende Albuminurie und Chromaturie beschrieben. Harley bezeichnet sie als intermittierende Häaturie, betont aber das Fehlen von Blutkörperchen im Anfallsharn und nimmt an, daß der im Harn ausgeschiedene Farbstoff den roten Blutkörperchen entstammt, eine Annahme, die seither nicht mehr verlassen, aber erst von späteren Autoren durch den chemischen und spektroskopischen Nachweis von Hämoglobin im Harn sichergestellt wurde.

Über die Art, wie es zum Austritt des Blutfarbstoffes aus den Blutkörperchen kommt, und über den Ort, wo dieser stattfindet, wurden von älteren Autoren die verschiedensten Theorien aufgestellt (vgl. Chvostek sowie Stempel).

Eine Reihe von Erklärungsversuchen supponiert die Niere als den Ort der Zerstörung des Blutes und eine unter dem Einfluß der Kälte stattfindende Kongestion des Blutes gegen die Niere als Ursache des Krankheitsbildes [Harley, Dickinson, Rosenbach<sup>1)</sup>]. Auf Grund mancher Symptome von seiten des Gefäßapparates während der Anfälle wird als ein die Kältewirkung unterstützendes Moment eine individuelle Disposition zu abnormer Gefäßkontraktion angenommen (Pavy, Mackenzie, Murri, Harringham) oder abnorme Blutbeschaffenheit, die mit Malaria, Syphilis und anderen Infektionskrankheiten in Zusammenhang gebracht wird (Habersohn, Robin, Delabrosse).

Von der Mehrzahl der späteren Autoren wird die Auflösung des Blutes in das Gefäßsystem verlegt. Lichtheim war der erste, der dies nachdrücklich betonte und auf die große Ähnlichkeit des klinischen Bildes der Anfälle mit den bei Bluttransfusionen zu beobachtenden Erscheinungen hinwies. Infolgedessen nahm er eine Häoglobinämie während der Anfälle an und führte alle Erscheinungen des Anfalles auf die Anwesenheit von freiem Hämoglobin und

---

<sup>1)</sup> Aber auch neuere Autoren (Rosin, Andraud, Silvestri, Klein) nehmen aus verschiedenen Gründen an, daß die Hämolysen nicht im Gefäßsystem, sondern in der Niere stattfinden (vgl. darüber S. 211).

Resten von zerstörten Blutkörperchen im zirkulierenden Blute zurück. — Den Nachweis der Hämoglobinämie im Anfallsblute konnte zuerst Küssner erbringen, der bei seinen Patienten aus dem Schröpfkopfblood während des Anfalles rubinrotes Serum gewann, während es in der anfallsfreien Zeit hellgelb war.

Ein weiterer Schritt war es, als Ehrlich und bald nachher Boas nachwiesen, daß ein Blutzerfall auch in umschriebenen Gefäßbezirken bei Kälteeinwirkung stattfinden kann. Als nämlich Ehrlich bei seinem Falle einen Finger mit einer elastischen Ligatur konstringierte und für eine Viertelstunde in Eiswasser und dann ebenso lange in laues Wasser halten ließ, waren in dem nachher dem Finger entnommenen Blute hämoglobinhaltiges Serum und Zerfallsformen von roten Blutkörperchen wahrzunehmen. Über die eigentliche Ursache des Blutzerfalles ist aus diesem Versuche kein Anhaltspunkt zu gewinnen. Ehrlich dachte zuerst an eine größere Kälteempfindlichkeit der Blutkörperchen, später an von den Gefäßwänden unter dem Einfluß der Kälte produzierte Fermente oder Ly sine. — Die Ansicht, daß die Blutkörperchen abnorm leicht durch Kälte zerstörbar seien, vertraten auch Boas, Rosenbach, Leube, Bristowe und Copeman.

Im Gegensatz zu den Untersuchern, die eine direkte Zerstörung der Blutkörperchen in den der Kälte ausgesetzten Teilen unter der Kälteeinwirkung annehmen, dachte Murri an eine mittelbare Wirkung der Kälte. Schon Popper hatte auf die Ähnlichkeit des Krankheitsbildes mit der Nothnagelschen Angina pectoris vasomotoria hingewiesen und Mackenzie (2) eine abnorme Kontraktion der Gefäße unter dem Einfluß der Kälte bei vorhandener besonderer Disposition angenommen. Murri betonte wiederholt, daß vasomotorische Einflüsse das auslösende Moment des Anfalles bilden, so daß es durch die Kälteeinwirkung zu abnormen Gefäßreaktionen kommt, daß aber noch eine abnorme Blutbeschaffenheit angenommen werden müsse, die es ermöglicht, daß in den abgekühlten Partien unter dem kombinierten Einflusse von CO<sub>2</sub>-Überladung und Kälte eine Blutauflösung stattfindet.

Eine andere Vorstellung von dem Modus der Blutzerstörung äußerte Chvostek. Er fand bei seinen Kranken eine abnorme mechanische Lädierbarkeit der roten Blutkörperchen und sah in dieser sowie der vasomotorischen Übererregbarkeit die Ursache der Anfälle. Ähnlich wie Rodet nahm er eine mechanische Zertrümmerung der Blutkörperchen in den unter dem Einfluß der Kälte kontrahierten Gefäßen an.

Eine Reihe von anderen Erklärungsversuchen geht davon aus, daß die hämolytische Wirkung durch toxische Substanzen bewirkt wird, über deren Natur verschiedene Hypothesen aufgestellt wurden (Wiltshire, Hayem, Sireday, Chauffard, Bensaude).

Unter dem Eindruck der Auffindung der Immunhämolsine wurde von verschiedenen Autoren (Ehrlich [3], Chiarutini, Luzzatti und Sorgente, Burckhardt, Mattiolo und Tedeschi, Kretz u. a.) vermutet, daß das toxische Agens unter den Lysinen des Serums zu suchen sei, eine Theorie, die sich später als richtig erwiesen hat.

Den Beweis für ihre Annahme suchten die letztgenannten Autoren auf die Weise zu erbringen, daß sie Serum von Hämoglobinurikern aus dem anfalls-

freien Intervall oder aus dem Anfall mit eigenen und fremden roten Blutkörperchen vermischt und das Auftreten oder Ausbleiben von Hämolyse nach einem Verweilen im Brutschrank beobachteten. Die Resultate, die erhalten wurden, waren widersprechende.

Bei dieser Versuchsanordnung fanden Viola sowie Chiarutini, daß das Intervallserum eigene und fremde Blutkörperchen löste, Martini fand ein Lösungsvermögen nur für fremde Blutkörperchen, dagegen konnte Kretz in seinem Falle von Hämoglobinurie kein stärkeres Lösungsvermögen gegenüber fremden Blutkörperchen nachweisen als in anderen geprüften Fällen. — Das Anfallsserum löste bei Mattiolo und Tedeschi und bei Kretz eigene und fremde Blutkörperchen. — In dem Stauungsserum (gewonnen durch längere Abschnürung des Armes) fanden Luzzatti und Sorgente und ebenso Burckhardt schwache hämolytische Wirkung auf eigene und fremde Blutkörperchen.

Eine Nachprüfung dieser Angaben durch Donath ergab, daß in 3 Fällen von Hämoglobinurie weder im Anfallsserum, noch im Intervallserum bei dieser Versuchsanordnung eine lytische Wirkung auf eigene Blutkörperchen sicherzustellen war. Die Intervallsera zeigten bei einzelnen Kombinationen mit fremden menschlichen Blutkörperchen schwache lösende Wirkung, wie sie als Isolyse (s. S. 199) auch bei normalem Serum vorkommt, keine Steigerung dieser Wirkung im Anfall.

### Das Lysin der Kältehämoblobinurie.

Der Nachweis eines eigentümlichen Lysins im Blute der an Kälte-Hämoglobinurie leidenden Kranken gelang den Verfassern mit Hilfe einer Versuchsanordnung, die eine Nachahmung der beim Hämoglobinuriker während des Anfalles bestehenden Temperaturverhältnisse darstellt.

Nach diesen Untersuchungen können im Hämoglobinurieblute während des anfallsfreien Intervalls folgende Befunde erhoben werden: Wenn man eine Mischung von Serum und Blutkörperchen (z. B. im Verhältnis von 5 Ser.: 1 Blutsed.) eines Hämoglobinurikers zuerst durch einige Zeit auf  $0^{\circ}$ – $5^{\circ}$  abkühlt und dann erwärmt ( $37^{\circ}$ ), so tritt in der Regel intensive Hämolyse ein<sup>1</sup>). Wird dagegen die Serum-Blutkörperchenmischung ebenso lange bloß kalt oder warm gehalten, so erfolgt keine Lösung der Blutkörperchen.

Bei den zuerst mitgeteilten Versuchen wurden die Proben längere Zeit in der Wärme gehalten; wie es sich später zeigte, genügt in der Regel eine ganz kurze Erwärmung bei mehrmaligem Umschütteln. Moro und Noda geben an, häufig schon nach 1 Minute Hämolyse gesehen zu haben. (Über zweckmäßige Modifikationen der Versuchsanordnung s. S. 222.)

Die nähere Untersuchung zeigte, daß für das Auftreten der Reaktion die Anwesenheit des Serums notwendig ist, denn Hämolyse findet weder statt, wenn man eine Aufschwemmung von gewaschenen Blutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung direkt erwärmt, noch dann, wenn man sie zuerst abkühlt und dann erwärmt<sup>2</sup>).

Wird das Serum des Hämoglobinurikers vor dem Zusammenbringen mit den Blutkörperchen durch halbstündige Erwärmung auf  $55^{\circ}$  erhitzt, so bleibt (bei Abkühlung und darauf folgender Erwärmung) die Hämolyse aus (s. S. 193).

<sup>1</sup>) Es kann auch durch Kaliumoxalat flüssig erhaltenes Blut verwendet werden; es wird gewonnen, indem man das durch Einstich in die Fingerbeere oder Venaepunktion erhaltene Blut im Verhältnis 1: 1 mit einer 0,25 proz. Lösung von Kaliumoxalat in 0,85% NaCl-Lösung vermischt.

<sup>2</sup>) Über die Resistenz der roten Blutkörperchen des Hämoglobinurikers gegenüber thermischen, chemischen und mechanischen Einflüssen s. S. 199.

Die Auflösung des Blutes in der Wärme nach vorausgegangener Abkühlung ist demnach von der Anwesenheit aktiven Serums abhängig, doch kann in der zweiten Phase das eigene Serum des Hämoglobinurikers durch fremdes menschliches Serum ersetzt werden. Wird nämlich Serum-Blutkörperchenmischung (oder Oxalatblut)  $\frac{1}{2}$  Stunde in Eiswasser gekühlt, in der Kälte abzentrifugiert, das Serum abgehoben und durch die entsprechende Menge NaCl-Lösung, aktives Hb-Serum, aktives nicht isolytisch wirkendes Normalserum, inaktives Hb- oder Normalserum oder Meerschweinchenserum (s. S. 194) ersetzt und die Proben dann erwärmt, so tritt Hämolyse nur in jenen Proben ein, die aktives Hb-Serum oder Normalserum enthalten, in allen anderen Proben bleibt die Hämolyse aus.

In der ersten in der Kälte sich abspielenden Phase des hämolytischen Vorganges ist zum Zustandekommen der Hämolyse die Anwesenheit von Hämoglobinurierserum unbedingt erforderlich, hingegen können die Blutkörperchen des Hämoglobinurikers durch andere menschliche Blutkörperchen ersetzt werden. — Werden nämlich gewaschene Blutkörperchen des Hämoglobinurikers mit fremdem, nicht isolytischem menschlichen Serum versetzt, abgekühlt und dann in die Wärme gebracht, so zeigt sich keine Lösung, wohl aber, wenn fremde menschliche Blutkörperchen, die nicht der Isolyse unterliegen, mit Hb-Serum in gleicher Weise behandelt werden<sup>1)</sup>. — Daß in der ersten Phase des Versuches aus dem Hämoglobinurierserum eine hämolytisch wirkende Substanz aufgenommen wird, läßt sich zeigen, indem man von 2 Proben mit Serum-Blutkörperchenmischung die eine  $\frac{1}{2}$  Stunde in Eis, die andere ebenso lange bei Zimmertemperatur hält, die Sera abzentrifugiert, vertauscht und dann die Proben auf  $37^\circ$  erwärmt. Hämolyse tritt dann nur in der Probe ein, welche die vorher im Serum abgekühlten Blutkörperchen enthält. Die Absorption einer wirksamen Substanz aus dem Hb-Serum durch die Blutkörperchen läßt sich auch dadurch nachweisen, daß die Serum-Blutkörperchenmischung  $\frac{1}{2}$  Stunde bei  $0^\circ$  gehalten, kalt abzentrifugiert und das abgehobene Serum neuerdings mit Blutkörperchen versetzt, gekühlt und erwärmt wird; unter diesen Bedingungen tritt eine Auflösung des Blutes entweder gar nicht oder nur in geringem Maße auf, entsprechend einer vollständigen oder teilweisen Absorption des Lysins aus dem Serum.

Daß die in der Kälte absorbierte Substanz sich analog verhält wie der thermostabile Anteil eines gewöhnlichen Hämolsins, konnte durch Reaktivierungsversuche<sup>2)</sup> gezeigt werden. (Behandlung des Blutes mit inaktivem Hb-Serum, abzentrifugieren und waschen bei niedriger Temperatur, Zusatz von aktivem Normalserum; über das Verhalten der einzelnen Hb-Sera bei der Inaktivierung resp. Reaktivierung vgl. S. 193). Die Menge des im Serum vorhandenen Lysins kann durch Titration bestimmt werden; sie zeigt bei verschiedenen Fällen sehr beträchtliche Unterschiede (s. Kaznelson).

Das Verhalten des Hämoglobinurierserums entspricht vollständig dem eines lytischen Serum mit einem thermostabilen und einem thermolabilen Anteil, bei dem aber die Bindung und Wirkung der hämolytischen Substanz auf die eigenen oder fremden Blutzellen in eigentümlicher Weise nur nach vorhergehender Abkühlung erfolgt.

<sup>1)</sup> Vgl. Burmeister.

<sup>2)</sup> Vgl. die späteren Untersuchungen von Eason, Hoover und Stone, Moss.

Die eben beschriebenen Befunde wurden in einer großen Zahl von Arbeiten über Hämoglobinurie bestätigt<sup>1)</sup>.

Nur Czernecki bestreitet die tatsächliche Richtigkeit der beschriebenen Befunde, weil er bei seinen Fällen von Hämoglobinurie bei Erwärmen der Serum-Blutkörperchenmischung Hämolyse beobachtet haben will und auch bei einer Anzahl anderer menschlicher Sera dieselben Erscheinungen wie bei Hämoglobinurie erzielte. Diese allen anderen Beobachtungen widersprechenden Ergebnisse sind wohl durch grobe Irrtümer, wahrscheinlich Nichtbeachtung der Isolyse, zu erklären.

Die Versuche Choroschilows, der negative Resultate erhielt, als er Serum abkühlte und dann erst Blutkörperchen zusetzte, sind für die Frage irrelevant.

Ein thermostabiles Hämolysin im Serum von Hämoglobinurikern beschreibt Mohr ohne Gründe für eine Beziehung zu der Krankheit anzuführen; die Befunde blieben ohne Bestätigung (vgl. Grafe und Müller, l. c. S. 108).

In bezug auf die Deutung der Hämolysinbefunde, deren Richtigkeit sie im übrigen bestätigen, nehmen Widal und Rostaine einen abweichenden Standpunkt ein, indem sie sich auf eine von Besredka aufgestellte Hypothese über Autolysine stützen.

Dieser Autor nimmt das Vorkommen von autolytischen Substanzen in normalem Serum an, glaubt aber, daß die Autolysine durch gleichzeitig vorhandene antisensibilisierende Substanzen unwirksam gemacht werden; er schließt dies daraus, daß die hämolytische Wirkung eines Normal- oder Immunserum auf bestimmte Blutkörperchen durch Zusatz von inaktivem Serum jener Tierart, der die Blutkörperchen angehören, besonders stark gehemmt wird. Ein direkter Nachweis der autolytischen Substanz wurde nicht erbracht.

Widal und Rostaine erklären nun die durch das Hämoglobinurierserum bewirkte Lyse aus der schwächeren Wirkung einer antisensibilisierenden Substanz in diesem Serum im Sinne von Besredka<sup>2)</sup>.

Zur Begründung ihrer Ansicht erwähnen Widal und Rostaine zunächst, daß das Serum ihres Hämoglobinurikers menschliche Blutkörperchen in geringerem Grade gegen Hämolyse durch ein Immunserum schützte als andere menschliche Sera. Dieser Befund war aber inkonstant.

Wir selbst konnten uns von der Richtigkeit dieser Angabe nicht überzeugen. (Versuche von Kumagai und Inoue vgl. S. 205.) Auch ist nach unseren eigenen Beobachtungen die hemmende Wirkung inaktiver normaler Sera auf die

<sup>1)</sup> Widal und Rostaine; Eason\*); Langstein; Grafe und Müller; Moro und Noda; Hoover und Stone; Meyer und Emmerich; Rosin; Kiralyfi; Fejes und Kentzler; Brückner; Moss; Glässner und Pick; Matsuo; Kumagai und Inoue; Cooke; Browning und Watson; Young; Denie' und Robertson; Lutz; Jedlicka; Burmeister; Weinberg; Bondi und Strisower; Ch. und B. Jones; Kaznelson; Hannema und Rytma; Mackenzie u. a.

<sup>2)</sup> Widal und Rostaine stellen sich vor, daß die antisensibilisierende Substanz, die normalerweise die Bindung einer sensibilisierenden Substanz an die Blutkörperchen hindert [vgl. dagegen Donath und Landsteiner (3)] beim Hämoglobinuriker in der Kälte an Wirksamkeit verliert, so daß die sensibilisierende Substanz an die Blutkörperchen gebunden werden kann. Dennie und Robertson suchten den von Widal und Rostaine sowie später von Widal, Abrami und Brissaud angenommenen Hemmungskörper nach Bindung des Lysins in der Kälte direkt durch Prüfung der Wirkung des abzentrifugierten Serum auf ein anderes hämolytisches System (Hammelserum + Kaninchenblut) nachzuweisen. Hierbei fand keine Hemmung der Hämolyse statt.

\*) Bezüglich der Arbeiten von Eason s. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 18, S. 701, 1913.

Hb-Lyse nicht immer größer als die von inaktiviertem Hb-Serum. Hoover und Stone und Grafe und Müller fanden bei ähnlicher Versuchsanordnung überhaupt keine Hemmungswirkung durch Normalserum. — Ein zweites Argument von Widal und Rostaine ist, daß sich durch Zusatz einiger Tropfen eines inaktiven antihämolytischen, durch mehrmalige Injektion von Kaninchen mit menschlichem Vollblut erhaltenen Serum zum Hb-Serum in einem nach der Abkühlungsmethode angestellten Versuche die Hämolyse hemmen ließ (vgl. Eason, Hoover und Stone, Bürger). Die Hemmung wurde auch erzielt, wenn zu den in der Kälte mit Hb-Lysin beladenen Blutkörperchen zuerst das Immunserum und nach einer Waschung aktives menschliches Serum zugefügt wurde. Die Erklärung, die Widal und Rostaine für diese Beobachtung geben, ist die, daß durch den Zusatz des antisensibilisierende Substanz im Überschuß enthaltenden Immunserums der Defekt des Hämoglobinurierserums an dieser Substanz kompensiert werde. Es ist aber klar, daß sich analoge Versuche mit jedem Serumlysin und dem entsprechenden Präcipitin ausführen lassen (vgl. Hoover und Stone, Grafe und Müller).

Eine weitere Stütze ihrer Annahme einer Insuffizienz der antisensibilisierenden Substanz im Hb-Serum sehen Widal und Rostaine darin, daß das Hb-Serum durch kurzes Erhitzen auf 55° die Eigenschaft verliere, die Blutkörperchen in der Kälte zu sensibilisieren, während die sonst bekannten sensibilisierenden Substanzen bei dieser Temperatur nicht zerstört werden. Dieser Einwand wird durch die schon erwähnten Reaktivierungsversuche (s. S. 193) widerlegt, abgesehen davon, daß auch andere Sensibilisatoren existieren, die eine ungewöhnliche Empfindlichkeit gegen Erwärmung besitzen (Sachs und Morgenroth).

Im ganzen genommen, fehlt der Hypothese von Widal und Rostaine der Nachweis des Autolysins im normalen menschlichen Serum und auch des Mangels von Antilysin im Hb-Serum (vgl. Pel). Die Supposition eines völlig neutralisierten oder in keiner Weise erkennbaren Autolysins im Normalserum ist aber offenbar bedeutungslos, und so besteht kein Grund, eine andere Annahme zu machen, als die eines abnormen oder in abnormer Menge vorhandenen Autolysins im Hb-Serum.

Salén ist der Meinung, daß weder die von den Verfassern vertretene Ansicht über das Zustandekommen der Hämolyse, noch die der Schule Widals richtig ist. Er setzt (nach dem vorliegenden Referat zu schließen) an Stelle dieser Anschauungen eine unklare kolloid-chemische Umschreibung des Vorganges und hält für das Charakteristische des Hb-Blutes das Vorhandensein eines gegen Abkühlung nicht stabilen, ultra-mikroskopisch zu beobachtenden, kolloidalen Systems. Der Sensibilisierungsprozeß ist nach ihm als eine Änderung der Hülle der roten Blutkörperchen anzusehen, bedingt durch eine bei der Abkühlung eintretende Veränderung gewisser Plasmakolloide (Globuline).

Burmeister meint, daß die Hülle der roten Blutkörperchen unter dem Einfluß der Kälte selbst so verändert werde, daß der im Blut kreisende (pathologische) lipophile Amboceptor, das Lysin, gebunden werden kann. Er führt an, daß es gelingt, die Kälte-Hämolyse durch Cholesterin, Lecithin, Luesleber und cholesterinierten Herzextrakt zu hemmen und das Lysin ohne Abkühlung an Leberstückchen zu binden und aus dem Serum zu absorbieren. Die Möglichkeit einer Bindung des Lysins an alkohollösliche Substanzen (Lipide) besteht auch nach anderen früheren Untersuchungen (vgl. S. 197). Dafür aber, daß Abkühlung maßgebende Veränderungen an den roten Blutkörperchen setzt, ist durch die Untersuchungen von Burmeister kein Beweis erbracht.

### Eigenschaften des Lysins.

Die besonderen Eigenschaften des Hb-Lysins bildeten den Gegenstand einer Reihe von Untersuchungen.

In bezug auf den Temperatureinfluß nimmt das Hb-Lysin, wie schon erwähnt, eine Sonderstellung ein, da im Gegensatz zu anderen Hämolytinen die Bindung an die Blutzellen nur bei ziemlich niedriger Temperatur stattfindet.

Der Grad bzw. die Dauer der zur Erzielung der Hämolyse nötigen Abkühlung ist bei den einzelnen Fällen verschieden und unterliegt, wie mehrfach beobachtet wurde, auch bei einem und demselben Patienten Schwankungen (Meyer und Emmerich). Diese Unterschiede können in erster Linie auf quantitative Differenzen bezogen werden. Es ist aber gar nicht ausgeschlossen, und einige Umstände sprechen dafür, daß die Lysine verschiedener Fälle nicht völlig übereinstimmen, und daß auch in einem einzelnen Serum mehrere ähnliche, aber nicht ganz identische Lysine vorkommen können (s. u.).

In einem Fall von Grafe und Müller war Abkühlung auf 5° nötig, in den ersten von den Verfassern untersuchten Fällen eine Abkühlung auf 10° resp. 15° durch 1/2 Stunde hinreichend, um nachher in der Wärme noch starke oder deutliche Lösung zu erzielen. Auch die Dauer der Abkühlung konnte beträchtlich reduziert werden, da schon kurzes Einstellen in Eiswasser, in einem Falle von Hoover und Stone z. B. 15 Sekunden lange Abkühlung, die Reaktion hervorrief.

Nach späteren Untersuchungen kann der Grad der Abkühlung unter Umständen noch geringer bemessen werden. Ein Fall von Grafe z. B., der übrigens klinisch sich eigentümlich verhielt, da die Anfälle auch bei hohen Außentemperaturen eintraten, zeigte bei Versuchen in vitro schon bei einer Abkühlung der Serumblutmischung auf 20° Hämolyse. Daß dem Lysin dieses Falles darum eine Zwischenstellung zwischen dem gewöhnlichen Hb-Lysin und den Isolysinen einzuräumen sei, wie Grafe meint, scheint durch den angeführten Umstand nicht genügend motiviert. Ähnliche Beobachtungen wurden schon vorher, und zwar von Moro und Noda, gemacht, die eine Sensibilisierung sahen, als sie das Blut mit NaCl-Lösung bei 17° R zentrifugierten. Auch wir selbst sahen einige Male geringe Hämolyse bei einer Abkühlung auf etwa 20°C, aber nur bei manchen Fällen und bei diesen zu gewissen Zeiten. Sera, die in der Wärme abgeschieden wurden, reagierten wegen des höheren Lysingehaltes bei geringen Abkühlungen stärker als bei gewöhnlicher Temperatur gewonnene Sera. York und Macfie fanden bei Untersuchungen über den Einfluß der Dauer der Abkühlung auf den Ausfall der Reaktion die stärkste Hämolyse dann, wenn bei nicht zu geringer Blutmenge die Blutserummischung durch 5—7 1/2 Minuten bei 0° abgekühlt wurde; unter diesen Bedingungen war die Hämolyse 10 mal stärker als bei Abkühlung durch 1/2 Stunde bis 1 Stunde. Ähnliche Resultate hatte G. Mackenzie. Die Erklärung dieses Verhaltens soll nach York und Macfie darin liegen, daß bei Abkühlung durch 30 Minuten mehr sensibilisierte Blutkörperchen das Mittelstück des Komplementes aufnehmen als bei Abkühlung durch 5 Minuten, so daß bei der folgenden Erwärmung auf 37° die Konzentration des Komplementendstückes, dessen Bindung erst bei 37° erfolgt, für das einzelne Blutkörperchen zu gering ist (vgl. G. Mackenzie).

Die Verfasser fanden nach 12stündigem Verweilen einer Serumblutmischung im Eiskasten bei nachfolgender Erwärmung keine Hämolyse (s. die Erklärungen von York

und Macfie). Gleiche Befunde teilen Widal und Rostaine<sup>1)</sup> und Eason mit; dieser Autor sah bereits bei einer 50—70 Minuten dauernden Abkühlung des Blutes auf 0° eine Abschwächung der Hämolyse. Hingegen berichten Meyer und Emmerich, daß sie Blutkörperchen durch mehrstündiges Behandeln mit inaktivem Hämoglobinurierserum in der Kälte sensibilisieren konnten. Auch in den Versuchen von Burmeister sowie von Kaznelson, durch länger dauernde Absorption in der Kälte ein möglichst lysinfreies Serum zu erhalten, konnten die Blutkörperchen durch 1stündiges Behandeln in der Kälte sensibilisiert werden (vgl. auch Lorand). Schütteln der Proben mag die Einwirkung begünstigen.

Wie es nach diesen Daten verständlich ist, können zuweilen, nämlich bei hoher Wirksamkeit der Sera, Lösungserscheinungen, meist geringen Grades, auch dann eintreten, wenn Serum und Blutkörperchen einige Zeit bei Zimmertemperatur gehalten wurden. Dieser Umstand ist geeignet, die in der Literatur gemachten Angaben über Hämolyse ohne vorhergehende Abkühlung aufzuklären (Chiarutini, Kretz, Mattiolo und Tedeschi). Hier genügte offenbar schon die unbeabsichtigte Abkühlung auf Zimmertemperatur zur Absorption geringer Lysinmengen [vgl. Moro und Noda<sup>2)</sup>]. (Über den Einfluß der relativen Menge von Blutkörperchen und Serum s. Meyer und Emmerich, York und Macfie.)

Die Bindung des Lysins wurde durch Absorptionsversuche quantitativ geprüft. In einem Versuche von Cooke wurden bei einmaliger Beladung der Blutkörperchen ungefähr 85% des im inaktiven Serum vorhandenen Lysins gebunden (vgl. dagegen Moro und Noda, S. 193). Durch mehrmalige Wiederholung der Absorption in der Kälte wurde das Serum lysinfrei gemacht (Meyer und Emmerich; Hoover und Stone).

Die Begünstigung der Bindung des Hb-Lysins durch Temperaturherabsetzung ist keine vereinzelte Erscheinung. Wie Landsteiner (2), (3) und Reich fanden, werden ganz allgemein normale Serumagglutinine mit abnehmender Temperatur ausgiebiger gebunden und umgekehrt die gebildete Verbindung durch Erwärmen zerlegt. Auch Immunagglutinine zeigen die Erscheinung, allerdings nur wenig ausgeprägt. Es handelt sich hier um reversible Reaktionen, bei denen durch Temperaturerhöhung eine Verschiebung des Gleichgewichtes im Sinne der Dissoziation eintritt. Nun ist allerdings der Temperatureinfluß bei dem Hb-Lysin auffallender als bei den anderen erwähnten Reaktionen, die auch bei gewöhnlicher Temperatur gut vor sich gehen, aber ebenso wie das Hb-Lysin verhalten sich nach Landsteiner (2) die normalen Autoagglutinine des Serums<sup>3)</sup>. Auch hier tritt die Agglutininwirkung nur bei niedriger als Körpertemperatur ein.

Aus dem oben Gesagten geht hervor, daß durch Erwärmen unter geeigneten Bedingungen die Verbindung des Hb-Lysins mit den Blutkörperchen dissoziierbar sein dürfte. Daß die Verbindung durch Erwärmen beeinflußt wird, zeigten Moro und Noda, indem sie Blutkörperchen mit inaktiviertem Hämoglobinurierserum durch 1/2 Stunde im Eis hielten, die Mischung darauf 10 Minuten bis 1/2 Stunde auf 37° erwärmten und schließlich frisches Menschenserum als Komplement zfügten. Unter diesen Bedingungen fehlte jede Hämolyse. Wenn sie ferner in der Kälte mit dem Lysin beladene Blutkörperchen mit warmer (37°) und kalter

<sup>1)</sup> Diese Autoren erklären das Fehlen der Hämolyse unter diesen Bedingungen durch Aufnahme einer antisensibilisierenden Substanz aus dem Serum.

<sup>2)</sup> Dementsprechend verweisen Weinberg sowie Hannema und Rytma auf die Notwendigkeit, beim Anstellen der Reaktion nur mit vorgewärmten Gläsern und Flüssigkeiten zu arbeiten, um unbeabsichtigte Abkühlung zu vermeiden.

<sup>3)</sup> S. die späteren gleichartigen Befunde von Warrington Yorke.



(5°) NaCl-Lösung digerierten, blieben die kalt digerierten Blutkörperchen beladen, d. h. sie konnten durch Komplementzusatz in der Wärme zur Lösung gebracht werden, die warm digerierten erwiesen sich als nicht mehr sensibilisiert. Ähnliche Resultate verzeichnen Meyer und Emmerich, Browning und Watson mit aktivem, Cooke mit inaktivem Serum.

Den Nachweis des in die warme NaCl-Lösung übergegangenen Lysins konnten Moro und Noda nicht erbringen, wie sie meinen, weil Blut aus dem Hb-Serum nur einen kleinen Anteil des Lysins absorbiert, die durch Dissoziation entstandene Lysinlösung also viel weniger konzentriert ist als das Serum. Diese Annahme entspricht nicht dem Resultat der Absorptionsversuche, und Meyer und Emmerich, Burmeister, Tsuda (zitiert bei E. Meyer) konnten, wenn auch nicht konstant, das abgespaltene Lysin in der NaCl-Lösung nachweisen. Cooke fand, daß bei  $\frac{1}{2}$ stündiger Digestion bei 37° ungefähr 25% des aus dem Serum gebundenen Lysins in der Wärme abgespalten wurden. Es bleibt aber noch aufzuklären, ob beim Erwärmen der mit Lysin beladenen Blutkörperchen (Moro und Noda) nicht eine andere Veränderung (evtl. neben einer Spaltung der Verbindung) eintritt.

Der Einfluß des Komplements auf den Vorgang der Abspaltung wurde von York und Macfie untersucht. Sie fanden, daß die Verbindung Lysin-Blutkörperchen reversibel ist, aber nur so lange, als das Mittelstück des Komplements sich nicht mit den Blutkörperchen verbunden hat. Dieses Ergebnis erinnert an die Beobachtung von Morgenroth, daß die Verbindung von Immnhämolysin und Blut nach Einwirkung von Komplement nicht mehr dissoziierbar ist.

Was die Hämolyse nach erfolgter Bindung des Lysins anlangt, so ist von vornherein anzunehmen, daß sie wie andere hämolytische Vorgänge nicht an eine bestimmte Temperatur, etwa von 37°, gebunden ist, sondern auch bei niedrigerer Temperatur stattfindet. Ein von uns ausgeführter Versuch (s. S. 197) zeigt, daß deutliche Lyse schon bei 10° erfolgen kann [vgl. Hymans van den Bergh (1), Hoover und Stone].

Die einzelnen Hämoglobinuriesera ergaben bei Inaktivierungsversuchen nicht ganz übereinstimmende Resultate.

Die Verfasser erzielten in 2 Fällen durch 20—25 Minuten dauerndes Erwärmen auf 50° Inaktivierung, während in einem anderen Fall Erwärmung auf 50° durch 20 Minuten nicht völlig genügte. In neueren eigenen Versuchen erwies sich in 2 Fällen Erwärmen auf 55° durch 15 resp. 25 Minuten als zur Inaktivierung hinreichend. In Untersuchungen von G. Mackenzie waren bei halbstündiger Erwärmung die Inaktivierungstemperaturen 45°, 47,5°, 55° (vgl. York und Macfie).

Die Reaktivierung inaktiven Hb-Serums führten die Verfasser aus, indem sie ein frisches menschliches Serum zu Hb-Serum zufügten, das durch 20—25 Minuten bei 50° inaktiviert worden war; auch stärker erwärmtes Serum ließ sich zuweilen reaktivieren (vgl. die Versuche von Cooke). Browning und Watson konnten in einem Falle das durch  $\frac{1}{2}$ stündiges Erhitzen auf 55° inaktivierte Serum wieder wirksam machen, in einem zweiten Falle nicht. Die Verschiedenheiten können auch hier außer auf qualitative Unterschiede auf Differenzen in der Quantität zu beziehen sein.

Meistens dürfte sich zur Reaktivierung ein vorher 20—25 Minuten auf 55° erhitztes Serum eignen; ist dies nicht der Fall, so wird die geringste bei dem be-

treffenden Serum zur Inaktivierung ausreichende Erhitzung zu ermitteln sein (vgl. Lindbom).

Jedenfalls hat nach den vorliegenden Angaben das Hb-Lysin eine geringere Resistenz gegen Erhitzen als gewöhnliche Immunchämolyse<sup>1)</sup>.

Die Reaktivierung gelingt sowohl bei gleichzeitiger Abkühlung aller 3 Komponenten (inaktives Lysin, Komplement, Blut) als auch, wenn das Komplement erst nach der Abkühlung zugesetzt wird, und zwar entweder zu dem Gemisch oder zu den sensibilisierten roten Blutkörperchen.

Kumagai und Inoue nehmen die Reaktivierung des Hb-Serums mit frischem Meerschweinchenserum vor, Fejes und Kentzler mit Schweineserum.

**Lysinwirkung bei Anwesenheit von Kohlensäure**<sup>2)</sup>. Hymans van den Bergh stellte bei 2 Fällen von Hämoglobinurie fest, daß das defibrinierte Blut starke Hämolyse zeigte, wenn es in einer flachen Schale durch 2 Stunden unter einer mit CO<sub>2</sub> gefüllten Glasglocke bei Zimmertemperatur aufbewahrt wurde. Bei 0° oder 37° blieb unter sonst gleichen Bedingungen die Hämolyse aus, bei 30° trat sehr geringe, bei 25° mäßige Hämolyse ein. In weiteren Versuchen, die in ihrer Anordnung denen der Verfasser analog sind, zeigte Hymans van den Bergh, daß die unter CO<sub>2</sub>-Einwirkung stattfindende Hämolyse von einer im Serum der Hämoglobinuriker vorhandenen Substanz abhängig ist, nicht von der Beschaffenheit der Blutkörperchen, da auch Blutkörperchen von normalen Menschen mit Hb-Serum die Erscheinung zeigen. Wurde das Hb-Serum mit Blutkörperchen bei 0° gehalten, so hatte das abgesaugte Serum seine Fähigkeit verloren, frisch zugesetzte Blutkörperchen in der CO<sub>2</sub>-Atmosphäre zu lösen, andererseits lösten sich die vorbehandelten Blutkörperchen in dem abgegossenen, nachträglich wieder zugesetzten Serum im Versuche mit CO<sub>2</sub>, nicht aber in NaCl-Lösung bei der gleichen Versuchsanordnung auf.

Nach diesen Ergebnissen besteht eine große Ähnlichkeit zwischen der Hämolyse nach Abkühlung und der in CO<sub>2</sub>-Atmosphäre eintretenden Hämolyse im Versuche von Hymans van den Bergh. Es handelt sich auch hier um die Wirkung eines Lysins, das nur bei Abkühlung gebunden und durch Komplement aktiviert wird, und man würde zunächst vermuten, daß diese Erscheinung nichts anderes ist als eine durch Kohlensäure bewirkte Förderung der Kältehemolyse des Hb-Blutes, die dazu führt, daß die Reaktion auch bei geringerer Abkühlung stattfindet. Hymans van den Bergh vertritt demgegenüber die Ansicht, daß zwischen beiden Erscheinungen Differenzen bestehen, die auf eine wesentliche Verschiedenheit der wirksamen Substanzen hinweisen. Ein entscheidender Beweis dafür ist wohl noch nicht erbracht. Daß der Grad der notwendigen Abkühlung ein verschiedener ist, kann zutreffen, auch wenn in beiden Fällen dasselbe Lysin wirksam ist. Ein Unterschied der Konstanz des Vorkommens in dem Sinne, wie Hymans van den Bergh annimmt, besteht nicht, denn nach neueren Untersuchungen (s. S. 205) ist die Kältereaktion des Hb-Blutes eine regelmäßige Erscheinung. Schwerwiegender sind die anderen Gründe, die Hymans van den Bergh anführt: nämlich, daß das inaktivierte Serum zwar für die Kälte-, aber nicht für die CO<sub>2</sub>-Lyse

<sup>1)</sup> Lit. über hitzeempfindliche Lysine bei Landsteiner, Oppenheimers Handb. Bd. 2, S. 486. 1909.

<sup>2)</sup> Vgl. S. 208ff.

durch Komplement reaktiviert werden kann<sup>1)</sup> und daß durch entsprechend ausgeführte Absorption mit Blut bei 0° das Lysin für das CO<sub>2</sub>-Phänomen aus dem Serum entfernt werden kann, während das Serum noch die Kältehämolysen hervorruft. Aber abgesehen davon, daß die Erscheinungen bisher nicht eingehend genug studiert sind, beweisen diese Argumente nicht eine prinzipielle Differenz. Möglicherweise ist das Hb-Lysin ebenso wie wahrscheinlich andere Immunsustanzen nicht ein einheitlicher Körper, sondern besteht aus einer Schar von Substanzen mit ähnlichen Eigenschaften, worauf das variierende Verhalten des Lysins, z. B. in bezug auf die Inaktivierung und Beeinflussung der Bindung durch niedere Temperaturen, hinzudeuten scheint. Wenn nun ein Teil der Partiallysine des Hb-Serums labiler und avider<sup>2)</sup> wäre und durch CO<sub>2</sub> in seiner Wirkung begünstigt würde, so ließen sich die von Hymans van den Bergh beobachteten Erscheinungen leicht verstehen. Eine wesentliche Verschiedenheit der Lysine wäre erst anzunehmen, wenn gezeigt werden könnte, daß die Lyse bei Anwesenheit von CO<sub>2</sub> bedingenden Substanzen nicht die Fähigkeit haben, Kältehämolysen hervorzurufen.

Hannema und Rytma bestätigten in mehreren Versuchsreihen bei einem Fall von typischer Kältehämoglobinurie die Angaben von Hymans van den Bergh. In einem Versuche wurde Serum des Hb-Falles ohne Zusatz von Blut durch 2 Stunden mit CO<sub>2</sub> sowohl bei Zimmertemperatur als auch bei 37° gehalten, die Kohlensäure danach durch Schütteln vertrieben und die so vorbehandelten Sera mit Hb-Blut sowie mit normalem Blut versetzt und noch durch 1/2 Stunde bei 37° gehalten, worauf starke Hämolysen eintrat.

Hannema und Rytma schließen aus diesem Versuche, daß in diesem Falle CO<sub>2</sub> bei Zimmertemperatur im Serum solche Veränderungen hervorbringt, daß es nach Einbringung in den Thermostaten auf die Erythrocyten, die mit ihm nach Vertreibung der Kohlensäure in Berührung gebracht wurden, hämolytisch wirkt. Keinesfalls ist aber aus diesen Versuchen ohne weiteres zu schließen, daß auch unter den in vivo vorkommenden Verhältnissen CO<sub>2</sub> in der gleichen Weise Veränderungen im Blute hervorruft<sup>3)</sup>.

**Verhalten des Komplementes.** Wie die schon beschriebenen Ergebnisse der Absorption von Lysin aus inaktivem Serum (s. S. 188) zeigen, findet die Aufnahme des Hb-Lysins sowohl aus aktivem wie aus inaktivem Serum statt.

Moss vertritt hingegen die Ansicht, daß die Lysinbindung nur in Anwesenheit von Komplement, und zwar nur bei niedriger Temperatur, erfolgen könne. Moss begründet seine Behauptung damit, daß er in einem Versuche bei nachträglichem Zufügen von frischem menschlichen Serum zu den mit inaktivem Hb-Serum versetzten und abgekühlten (evtl. gewaschenen) Blutkörperchen beim Erwärmen keine Hämolysen erhielt, während Lösung eintrat, wenn die Mischung nochmals abgekühlt und erwärmt wurde oder die Blutkörperchen in der Kälte mit aktivem Hb-Serum sensibilisiert, gewaschen und nach vorhergehender längerer Erwärmung mit frischem Normalserum versetzt wurden. Moss glaubt, daß im ersten Fall die Bindung des Lysins nicht stattfand, weil kein Komplement anwesend war, während im zweiten Fall das Komplement des aktiven Hb-Serums die Bindung des Lysins in der Kälte vermittelte.

<sup>1)</sup> In einem von mehreren Versuchen haben wir anscheinend eine Reaktivierung auch für die CO<sub>2</sub>-Reaktion erzielt.

<sup>2)</sup> Vgl. über verschieden avide und verschieden wärmeresistente Agglutinine O. Th. Müller und Streng, Práček.

<sup>3)</sup> Vgl. die Versuche von Berghausen. Volk beobachtete eine Beeinflussung von Immunreaktionen in vitro, speziell von Hämolysen, durch CO<sub>2</sub>.

Moss nimmt also eine neue Funktion des Komplements an, nämlich die Fähigkeit, eine Verbindung zwischen Lysin und Blutkörperchen zu vermitteln, ohne selbst dauernd gebunden zu werden.

Die Ansicht von Moss widerspricht den Absorptionsversuchen mit inaktivem Serum (s. S. 188, Cooke; vgl. Hoover und Stone; und ist durch die von ihm ausgeführten Versuche ungenügend begründet. Sein Ergebnis muß wohl auf andere Weise zu erklären sein. Vielleicht spielen Hemmungskörper des inaktiven Serums eine Rolle, möglicherweise eine Dissoziation der Lysinverbindung.

Einige Untersuchungen beschäftigen sich mit der Frage, ob bei der Hb-Lyse eine Komplementbindung nachweisbar ist und in welcher Weise sie von der Temperatur abhängt. Hoover und Stone machten ähnliche Versuche wie die oben erwähnten von Moss. Während aber dieser Autor schließt, daß die sensibilisierende Substanz nur in der Kälte gebunden werde, schreiben die genannten Autoren, denen die Möglichkeit, das Lysin aus inaktivem Serum zu absorbieren, bekannt ist, dem Komplement die Eigenschaft zu, nur bei niedriger Temperatur an die sensibilisierten Blutkörperchen heranzutreten.

Hoover und Stone erhielten bei ihrem Fall keine Hämolyse, wenn sie Blut mit inaktivem Hb-Serum bei 5° behandelten und erst nach längerem Stehen bei 37° oder nach mehrmaligem Waschen mit Kochsalzlösung Komplement zusetzten; Hämolyse trat aber ein, wenn die Blutkörperchen mit inaktivem Serum + Komplement abgekühlt und dann erwärmt wurden.

Die Annahmen von Hoover und Stone sind mit den oben angeführten Reaktivierungsversuchen nicht gut in Einklang zu bringen. Auch Denie und Robertson haben einen ähnlichen Versuch angestellt, aus dem sie schließen, daß während der ganzen Zeit der Reaktion alle Elemente (Blut, Lysin, Komplement) vorhanden sein müssen, doch scheint auch ihre Versuchsanordnung nicht geeignet, diese Annahme zu beweisen. Bei diesen Versuchen besteht wohl die Möglichkeit einer Dissoziation oder anderen Beeinträchtigung der Verbindung Lysin-Blutkörperchen noch vor dem Komplementzusatz. Wir haben trotzdem einen Versuch in dieser Richtung gemacht, der zeigt, daß die Komplementwirkung ohne Abkühlung eintritt (vgl. auch einen ähnlichen Versuch von Browning und Watson).

Gewaschene Blutkörperchen eines Hämoglobinurikers wurden durch  $\frac{1}{2}$  Stunde mit inaktivem Hb-Serum (25 Minuten auf 55° erhitzt) im Verhältnis 1:3 versetzt, in Eis gehalten. Das Serum wurde kalt abzentrifugiert, abgehoben, von dem Bodensatz (beladene Blutkörperchen) wurden je 2 Tropfen zu je 5 Tropfen auf 37° erwärmten Hb-Serums und Normalserums zugesetzt und die Proben sofort wieder in den Brutofen gestellt. Ebenso wurden je 2 Tropfen Bodensatz zu je 5 Tropfen vorher in Eis gekühlten Hb-Serums und Normalserums gegeben, diese beiden Proben aber erst noch 20 Minuten in Eis gehalten und dann auf 37° gebracht. — Alle 4 Proben zeigten starke Hämolyse (Normalserum stärker als Hb-Serum).

Demnach ist die Anschauung, daß die Wirkung des Komplementes nur dann zustande kommen kann, wenn dieses bei niedriger Temperatur fixiert worden sei, nicht einwandfrei nachgewiesen. Andererseits ist es sicher richtig, daß bei Abkühlung von Blut mit aktivem Hb-Lysin eine Komplementbindung eintritt, wie dies übrigens auch bei anderen Fällen von Serumhämolyse schon festgestellt wurde (Neufeld und Händel; vgl. Landsteiner und Reich).

So prüfte Cooke, ähnlich wie Meyer und Emmerich, das Serum von vorher 1 Stunde auf 0° abgekühltem defibrinierten Hb-Vollblut mit dem System

Hammelblut + Hammelimmunserum oder dem Hb-System auf seinen Komplementgehalt; es ergab sich, daß die Komplementwirkung verlorengegangen war. Ein analoges Resultat hatten Browning und Watson, wenn sie zur Probe auf Komplement sensibilisiertes Rinderblut oder inaktiv beladenes Hb-Blut verwendeten, hingegen wurde mit aktivem Hb-Serum beladenes Blut gelöst.

Cooke erhielt auch Hämolyse geringen Grades, als er Blut in der Kälte mit aktivem Serum belud, kalt abzentrifugierte, wusch und in 0,75 proz. NaCl-Lösung bei 37° hielt; die Erscheinung ist nach Cooke auf die Aufnahme von Lysin und Komplement zurückzuführen. Der Versuch gab aber inkonstante Resultate (vgl. Moss, Browning und Watson).

Ähnliche Versuche über Komplementbindung wie die angeführten machten die Verfasser (5) und fanden, wenn Hb-Blut abgekühlt wurde, ebenfalls starke Komplementverminderung bei der Prüfung mit Hammelblut + Hammelhämolysin. Als Komplement wurde menschliches oder Meerschweinchenserum verwendet.

Hb-Blutkörperchen wurden mit Hb-Serum  $\frac{1}{2}$  Stunde in Eis abgekühlt, kalt gewaschen und der Bodensatz etwa im Verhältnis von 1 : 5 mit 10fach verdünntem Meerschweinchenserum versetzt. Mehrere Proben dieser Mischung wurden 25 Minuten lang bei verschiedenen Temperaturen gehalten. Dabei trat bei 5° schwache, bei 10° deutliche, bei 21° starke, bei 37° sehr starke Hämolyse ein. Es wurde dann abzentrifugiert und der Abguß mit Hammelblut + Lysin auf seinen Komplementgehalt geprüft. Es zeigte sich, daß das Komplement bei verschiedenen Temperaturen gebunden wurde. So war in den Proben, die bei 5°, 10°, 21° und 37° gehalten worden waren, die Hämolyse aufgehoben oder sehr stark abgeschwächt.

Die beschriebene Methode der Komplementbindung durch Sensibilisierung bei niedrigerer Temperatur gibt die Möglichkeit, dem Hb-Lysin in bezug auf den Temperatureinfluß analoge Substanzen im Serum nachzuweisen, auch dann, wenn sie nicht, wie dieses, sich bequem direkt nachweisen lassen.

Einige in dieser Richtung ausgeführte Versuche führten bisher nur zu dem Resultat, daß verschiedene normale menschliche und tierische (Rind-, Hammel-, Meerschweinchen- usw.) Sera derartige Reaktionen geben, wenn man sie mit Organbrei (z. B. Hirn, Niere) zusammenbringt. Auch hier zeigt sich eine stärkere Komplementbindung bei Zusatz von Meerschweinchenserum zu den Bodensätzen, wenn die Mischungen von Serum und Organbrei bei 0°, als wenn sie im Brutofen gehalten wurden.

Eine nähere Untersuchung dieser Reaktion wurde von Gussenbauer ausgeführt. Da die Erscheinung bei Anwendung von Serum florider Lues intensiver zu sein pflegt als mit normalem Serum, so wäre es möglich, daß sie dem von Jacobsthal beschriebenen Verhalten der Wassermanschen Reaktion<sup>1)</sup> verwandt ist. Eine Hemmungserscheinung, die Cooke fand, wenn er Blut mit inaktivem Hb-Serum belud und dann mit inaktivem Hb-Serum + Komplement zu lösen versuchte, bezieht er auf die Bindung von „Komplementoiden“ (oder „Mittelstück“ des Komplements).

Browning und Watson konnten den nach Behandlung von aktivem Hb-Serum mit Blut bei 0° eingetretenen Komplementverlust durch Zusatz der Globulinfraction (Mittelstück) von frischem normalen Serum nicht restituieren (vgl. York und Macfie).

**Hemmung der Lysinwirkung in vitro.** Über die Hemmung der Kältehämolyse in vitro durch Zusatz von inaktivem hämolytischen Immunserum wurde bereits früher (S. 190) gesprochen. Hier mögen noch die Versuche von Lindbom, Pribram, Burmeister sowie von Froin und Pernet erwähnt werden, da sie auch zur Grundlage von therapeutischen Bestrebungen gemacht wurden.

<sup>1)</sup> Vgl. auch Guggenheimer sowie Coca und L'Esperance.

Lindbom konnte den Kälteversuch in vitro durch Zusatz von normalem menschlichen Serum hemmen und meint, daß der Cholesteringehalt des Serums hier von Bedeutung sein könnte; Zusatz von Cholesterin in kolloidaler Lösung beim Kälteversuch in vitro hemmte tatsächlich die Hämolyse bei einer Dosis von 0,1 ccm, aber nicht bei 0,3 ccm. Ebenso erzielte Pribram durch Zusatz von Cholesterin eine Hemmung des Kälteversuches in vitro, während Burmeister im Gegensatz zu diesem Ergebnis angibt, bei seinen beiden Fällen durch Cholesterin keine, durch Lecithin aber eine deutliche Hemmung der Hämolyse beobachtet zu haben. (Über die Bedeutung des Cholesterins für den Verlauf der spontanen und experimentellen Hämoglobinurieanfalle s. S. 212.) Froin und Pernet geben an, daß die hämolytische Wirkung des Hb-Serums durch Zusatz von steigenden Mengen von isotonischer Kochsalzlösung und in gleicher Weise durch isotonische Zuckerlösung aufgehoben werden kann. Burmeister (2) konnte durch Abkühlung der sensibilisierten Erythrocyten mit hypertotonischer NaCl- oder CaCl<sub>2</sub>-Lösung diese vor Auflösung durch zugefügtes Komplement schützen (vgl. dazu Bondi und Strisower).

### Andere Befunde im K.-H.-Blute.

**Hämotropine, Hämagglutinine.** Am KH-Blute wurden mehrmals Beobachtungen von phagocytären Vorgängen gemacht.

Ehrlich sah bei seinem Versuch im Blute des ligierten Fingers blutkörperchenhaltige Zellen. Eason beobachtete die Einwirkung von Hb-Serum auf normale menschliche Blutkörperchen bei Zimmertemperatur und konstatierte dabei neben anderen Veränderungen der roten Blutkörperchen Anlagerung von dunkelgefärbten Blutkörperchen an polynucleäre Leukocyten und Bilder von Andauung. Er weist auf die Ähnlichkeit der Beobachtung mit den Befunden von Levaditi, Savtschenko, Gruber und Ruzicka bei der Phagocytose unter der Einwirkung hämolytischer Immunsere hin. (Auf die Möglichkeit des Vorkommens normaler Isotropine wurde von Eason nicht geachtet.) Moro, Noda und Benjamin konstatierten in dem nach einem Anfall entnommenen Blute Phagocytose von Erythrocyten und ebenso in ausgesprochener Weise im Blute beim Ehrlichschen Versuche am ligierten Finger. Es beteiligten sich verschiedene Formen von Leukocyten, überwiegend die polynucleären, nicht die Lymphocyten an der Phagocytose, die nicht nur ausgelaugte, sondern auch wohlerhaltene Erythrocyten betraf. Auch Rössle sah, daß in defibriniertem, auf Zimmertemperatur abgekühltem Blute von Hämoglobinurikern sämtliche weiße Blutkörperchen mit einem Kranz festklebender Erythrocyten umgeben waren.

Nach den Untersuchungen von Meyer und Emmerich (vgl. Kämmerer und Meyer) tritt Phagocytose ein, wenn man aktives oder inaktives Hb-Serum auf normale (oder Hb-) Erythrocyten einwirken läßt (ca. 2 Stunden im Brutschrank), diese wäscht und dann mit normalen menschlichen Leukocyten versetzt. Werden dagegen die Leukocyten mit dem Hb-Serum vorbehandelt, so tritt nach Blutzusatz keine Phagocytose auf. Die phagocytäre Tätigkeit wird nach Meyer und Emmerich hauptsächlich von Makrophagen ausgeübt. Auch Gali beobachtete Phagocytose, wenn er die Hb-Blutkörperchen mit inaktivem Hb-Serum durch 2 Stunden im Brutofen behandelt hatte. — Untersuchungen über die Beziehungen der hämotropen Substanzen im Hb-Serum zu den schon normalerweise im Serum vorkommenden Hämotropinen (Hektöen) liegen nicht vor.

Autoagglutination der eigenen Blutkörperchen durch Hb-Serum erwähnen Mattiolo und Tedeschi, Foix und Salin, Moro und Noda.

In 2 Fällen von Hämo­globinurie fand Mino bei niedriger Temperatur wirkende Autohämagglutinine.

**Isolysine, Isoagglutinine.** In der älteren Literatur findet sich mehrfach die Annahme eines besonderen Verhaltens des Hb-Blutes in bezug auf seine hämolytischen Fähigkeiten gegenüber fremden menschlichen Blutkörperchen (s. S. 187). Diese Vorstellungen treffen aber nicht zu. Isoagglutinine sind ein Bestandteil des normalen (und pathologischen) menschlichen Blutes und unterliegen einer bestimmten eigentümlichen Gesetzmäßigkeit [Landsteiner (1)], darin bestehend, daß 4 Haupttypen von Serum bzw. Blutkörperchen vorkommen. Normale Isohämolysine werden nicht so regelmäßig gefunden, folgen aber derselben Regel (Landsteiner und Leiner). Wie die neueren Arbeiten von Moss und Matsuo zeigen, sind die Isolysine des KH-Serums von gleicher Art und demnach mit den auch sonst im menschlichen Serum häufig vorkommenden Isolysinen zu identifizieren, von dem Hb-Lysin aber scharf zu trennen.

Die Regel der 4 Typen gilt auch von den im Hb-Serum vorkommenden Isoagglutininen.

Mit den Beziehungen des Autohämolysins im KH-Serum (Hb-Lysin) zu den Isolysinen beschäftigten sich Moss sowie Matsuo (vgl. Lorant). Moss versuchte Auto- und Isolysine durch Absorption voneinander zu trennen und gelangte zu dem Schluß, daß beide voneinander unabhängig sind, was von vornherein anzunehmen war. Wie Matsuo angibt, sind im Serum der Hämo­globinuriker häufig Isolysine vorhanden, die in den Schwankungen ihrer Wirkungsintensität dem Autolysin parallelgehen.

**Verhalten der roten Blutkörperchen.** Abgesehen von den älteren Angaben glauben auch einige neuere Untersucher neben dem Lysin noch eine wesentliche Veränderung an den Blutkörperchen der Kältehämo­globinuriker annehmen zu müssen [Meyer und Emmerich, Moro und Noda, Rosin, Hymans van den Bergh, Foix und Salin (1), Levi-Valensi, Lüdke].

Die vorliegenden Angaben lassen jedoch bisher keine sichere Entscheidung zu, ob die Unterschiede gegenüber dem Blute normaler oder anderweitig Erkrankter konstant sind und welche Bedeutung sie haben.

Eine verminderte Resistenz gegen einfache Kälteeinwirkung, wie sie eine Reihe von Autoren annahmen, wurde bei Abkühlung von Aufschwemmungen von KH-Blutkörperchen in isotonischer Salzlösung oder physiologischer NaCl-Lösung nicht beobachtet [Ehrlich (2), Donath, Meyer und Emmerich], ebensowenig eine größere Empfindlichkeit gegen Erwärmen (Meyer und Emmerich).

Versuche von Meyer und Emmerich ergaben, daß schon normale Blutkörperchen durch starke und plötzliche Temperaturschwankungen gelöst werden können, auch wenn gleiche, aber konstant bleibende Temperaturen ohne Wirkung sind, daß aber KH-Blutkörperchen schon bei kürzer dauernder Einwirkung und geringerer Differenz der Temperaturen geschädigt werden. Diese Befunde wurden von Lindbom und Weinberg nicht bestätigt.

Viefach ausgeführte Resistenzbestimmungen der KH-Blutkörperchen gegen hypotonische Salzlösungen ergaben keine Differenz gegenüber normalem Blute (Chvostek, Choroschilow, Meyer und Emmerich, Glaessner und Pick, Foix und Salin, Hertz und Mamrot, Pribram, Weinberg); nur Moss fand bei seinen 3 Fällen gewöhnlich vermehrte Resistenz, die er dadurch zu erklären sucht, daß die weniger resistenten Blutkörperchen im Anfall gelöst worden seien. Bondi und Strisower fanden bei 2 Fällen nach therapeutischen Injektionen von hypertotonischer Salzlösung (Dinatriumphosphat) eine vermehrte Resistenz der Blutkörperchen gegen hypertotonische NaCl-Lösung; sie nehmen an, daß durch die hypertotonische Salzlösung eine vermehrte Auflösung der älteren, weniger resistenten Ery-

throcyten im hepatolienalen System bewirkt werde. Rosin sowie Lüdke geben eine raschere Löslichkeit der Hb-Blutkörperchen durch destilliertes Wasser an (s. auch Reiss).

Ein von der Norm abweichendes Verhalten der KH-Blutkörperchen gegen CO<sub>2</sub>, wie es von Murri [auf Grund von Versuchen von Lépine<sup>1)</sup>] angenommen wurde, ist bisher experimentell nicht nachgewiesen (vgl. Mannaberg und Donath, Hymans van den Bergh).

Gegenüber normalem oder pathologischem menschlichen Serum verhalten sich die KH-Blutkörperchen wie andere menschliche Blutkörperchen<sup>2)</sup> (Donath, Meyer und Emmerich). Die dem Gesagten widersprechende Angabe von Foix und Salin, daß in manchen Fällen von Hämoglobinurie kein Hämolysin im Serum nachweisbar sei, wohl aber eine herabgesetzte Resistenz der Blutkörperchen gegen fremdes menschliches Serum (fragilité globulaire), läßt sich aus mangelhafter Technik (Außerachtlassung der Isolysine, Absorption von Autolysin) erklären.

Gegen mechanische Einwirkungen sind die KH-Blutkörperchen vielleicht empfindlicher als normale. Eine auffallend leichte mechanische Zerstörbarkeit des Blutes gibt Chvostek für seinen Fall von Hämoglobinurie an. Allerdings läßt sich bei seinen Versuchen die Wirkung des Hämolysins nicht ausschließen, da eine Abkühlung des Blutes nicht vermieden wurde. Daß bei dem Versuche Chvosteks, Hämolyse in dem einfach abgeschnürten Finger des Hämoglobinurikers nachzuweisen, nicht das mechanische Moment allein, sondern auch die Temperaturherabsetzung von Bedeutung ist, beweisen Luzzatti und Sorgente dadurch, daß bei Abbindung und gleichzeitiger Erwärmung kein Blutzerfall eintritt. In Versuchen von Donath, in denen Aufschwemmungen von Hb- und normalen Blutkörperchen in NaCl-Lösung gleichzeitig und gleich lange geschüttelt wurden, wurden die Hb-Blutkörperchen leichter zerstört, allerdings bei den einzelnen Kranken und bei ein und demselben Kranken zu verschiedenen Zeiten nicht in gleichem Maße. Zu ähnlichen Resultaten kamen Meyer und Emmerich.

Gegen Saponinlösungen und verdünnte Säurelösungen wurden mehrmals Abweichungen vom Normalen beobachtet. Meyer und Emmerich geben an, daß die lysinfrei gewaschenen K.-H.-Blutkörperchen schon in Verdünnungen von 1 : 120 000—200 000 der Saponinlösung gelöst wurden (normale Blutkörperchen in Lösungen von 1 : 60 000—80 000). Fejes und Kentzler fanden ebenfalls herabgesetzte Resistenz gegen Saponinlösung, aber nur nach Kälteeinwirkung, sonst sogar eine vermehrte Resistenz. Glaessner und Pick fanden gewöhnlich keine Abnormität, im Anfall aber eine Herabsetzung der Resistenz gegen Saponin beinahe auf die Hälfte, Pringsheim (1) normales Verhalten der Erythrocyten, sowohl der in der anfallsfreien Zeit als auch der im Anfall entnommenen, ebenso Weinberg (vgl. Pribram). Nach Meyer und Emmerich wird der Einfluß wechselnder Erwärmung und Abkühlung auf die Hb-Blutkörperchen (vgl. S. 199) deutlicher, wenn sie gleichzeitig mit einer an sich nicht oder schwach lösenden Saponinlösung (oder mit Essigsäure) behandelt werden.

Mit Hb-Lysin beladene Blutkörperchen haben, wie Meyer und Emmerich fanden, nicht eine geringere, sondern eine erhöhte Resistenz gegen Saponin (vgl. Hecker).

**Hämatologische Befunde bei Kältehämoglobinurie.** Die in den Krankengeschichten von paroxysmaler Kältehämoglobinurie mitgeteilten Blutbefunde zeigen übereinstimmend das Bild mehr oder weniger stark ausgeprägter Anämie, die nach Anfällen stärker wird.

So sank z. B. bei einem unserer Kranken durch einen Anfall die Erythrocytenzahl von 4 300 000 auf 3 200 000, der Hb-Gehalt von 85% auf 55%. Ähnliche Schwankungen finden sich in den Krankengeschichten von Mattiolo und Tedeschi, Grafe und Müller u. a. Luzzatti und Sorgente fanden bei einem Falle 5 000 000 rote Blutkörperchen, 80% Hb im Sommer, im Winter nach gehäuften Anfällen 2 700 000 rote Blutkörperchen, 35% Hb.

Die Regeneration des Blutes ist auch nach schweren Anfällen eine auffallend rasche; wie schon von Bristowe und Copeman sowie von Kobler und Ober-

<sup>1)</sup> Zitiert nach Hymans van den Bergh.

<sup>2)</sup> Meyer und Emmerich geben an, daß die eigenen Blutkörperchen der Hämoglobinuriker durch Hb-Serum weniger leicht gelöst werden als fremde Hb-Körperchen oder normale Erythrocyten.



meyer hervorgehoben wurde. Die Zahl der Erythrocyten steigt im Verhältnis zum Hb-Gehalt rascher an<sup>1)</sup>. In der anfallsfreien Zeit ist die Zahl der Leukocyten gewöhnlich normal oder leicht erhöht. Während des Anfalles wurden teils verminderte Leukocytenzahlen gefunden (Widal, Abrami und Brissaud, Schiassi, Weinberg u. a.), teils Vermehrung (Meyer und Emmerich, Glaessner und Pick, Lindbom, Bondi und Strisower).

Die Untersuchungen bezüglich der Leukocytenformen ergaben in einigen Fällen eine Lymphocytose (Meyer und Emmerich, Moro, Noda und Benjamin, Hertz und Mamrot, Lindbom, Weinberg).

Von Widal, Abrami und Brissaud wurde während des Anfalles außer dem „Leukocytensturz“ eine relative Lymphocytose beobachtet; während von anderen Autoren ein deutliches Abfallen der Lymphocyten im Anfall angegeben wird (z. B. von 64,5% Polynucleäre : 29% Lymphocyten auf 82,5% Polynucleäre : 16,5% Lymphocyten bei Meyer und Emmerich; von 38,2% Polynucleäre : 53,8% Lymphocyten auf 53,4% Polynucleäre : 40,4% Lymphocyten bei Moro, Noda und Benjamin; ähnlich auch bei Weinberg und bei Lindbom).

Die Angaben der einzelnen Autoren lassen sich aber vor allem deshalb schwer miteinander vergleichen, weil die Untersuchungen zu ganz verschiedenen Zeiten nach Beginn der Anfälle vorgenommen wurden und außer von Widal, Abrami und Brissaud und von Schiassi Reihenuntersuchungen mit kurzen Zwischenräumen fehlen.

Ein Verschwinden der Eosinophilen im Anfall geben Meyer und Emmerich sowie Lindbom an, während Widal, Abrami und Brissaud während des Anfalles ein anfängliches Ansteigen mit folgendem Absinken derselben fanden. Nach dem Anfall tritt nach Meyer und Emmerich eine Vermehrung der Eosinophilen ein, eine Angabe, die durch Moro, Noda und Benjamin sowie Weinberg bestätigt wurde.

Das mikroskopische Blutbild in der anfallsfreien Zeit entspricht dem einer sekundären Anämie: Poikilocytose, Größen- und Formunterschiede der roten Blutkörperchen, punktierte Erythrocyten (Foix und Salin, Hertz und Mamrot), Polychromasie (Luzzatti und Sorgente). Außerdem wurden Regenerationserscheinungen beobachtet: kernhaltige Erythrocyten, Myelocyten (Donath, Grafe und Müller, Meyer und Emmerich, Weinberg).

Während der Anfälle wurden auch morphologische Anzeichen von Blutzerfall (Blutschatten, Hämoglobinschollen) gefunden (Ehrlich, Murri, Eason).

Über Phagocytoseerscheinungen vgl. S. 198.

Über die Veränderungen der Gerinnungsfähigkeit des Blutes liegen verschiedene, nicht übereinstimmende Angaben vor.

Hayem, Siredey fanden auffallend rasche Auflösung des Blutkuchens; nach Eason fehlt im Schröpfkopfserum der Blutkuchen zuweilen vollkommen. Auch Grafe und Müller beobachteten während des Anfalles rasche Auflösung des Blutkuchens. Nach Widal, Abrami und Brissaud besteht die charakteristische Veränderung der Gerinnungsfähigkeit des K.-H.-Blutes in Beschleunigung der Gerinnungszeit, mit einer konstant dabei zu beobachtenden auffallenden rötlichen Farbe des Blutkuchens verbunden; zuweilen findet sich absolute Irretrak-

<sup>1)</sup> Vgl. die Untersuchungen über Anämien durch hämolytische Sera von Cantacuzène, Muir und M'Nee.

tibilität des Blutkuchens, so daß sich kein Serum ausscheidet, häufig ist Fibrinolyse zu sehen, d. h., das geronnene Blut löst sich im Brutofen nach 3—4 Stunden wieder auf. Auch Pribram und Schiassi fanden erhöhte Gerinnbarkeit des Blutes, dagegen sahen Donath sowie Hoover und Stone, Levy-Valensi, Hertz und Mamrot normale Gerinnungsverhältnisse, Rosin wechselndes Verhalten. Nach den Untersuchungen von Hymans van den Bergh dürften sich diese Differenzen in den Angaben wohl zum Teil aus den Verschiedenheiten der Temperatur, bei welcher die Gerinnung stattfand, erklären<sup>1)</sup>.

### Bedeutung des Hb-Lysins für die Hämolyse im Anfall.

Die Ähnlichkeit der Wirkung des Hb-Lysins *in vitro* und der Blutauflösung im Hämoglobinurieanfall ist, da beide Erscheinungen in charakteristischer Weise durch Abkühlung hervorgerufen werden, eine weitgehende.

Der Schluß ist demnach naheliegend, daß die Anwesenheit des Lysins im Serum der Hämoglobinuriker das wesentliche Moment für die Erklärung der Hämoglobinurieanfalle bildet. Von manchen Autoren wurde aber die Bedeutung des Lysins für die Entstehung der Anfalle in Zweifel gezogen und eine Reihe von Momenten angeführt, die der von den Verfassern ausgesprochenen Auffassung der Verhältnisse zu widersprechen scheinen.

Daß das Lysin vorkommen kann, ohne Anfalle hervorzurufen (Syphilis, Recurrens), ist unter der Annahme für die Auslösung des Anfalles nötiger Hilfsmomente zu verstehen (s. S. 207).

Ein öfters gegen die erwähnte Auffassung gemachter Einwand betrifft die Inkonstanz des Lysinbefundes bei K.-H. Tatsächlich wurde von uns schon hervorgehoben und seither auch allgemein bestätigt, daß die Intensität der Reaktion bei den einzelnen Fällen und auch bei einem und demselben Fall zu verschiedenen Zeiten schwankt. Die Reaktion kann nach der ursprünglich angegebenen Methode gelegentlich fast völlig versagen, obwohl wir selbst ein solches Ergebnis nur ausnahmsweise gehabt haben<sup>2)</sup>.

Demgegenüber ist hervorzuheben, daß, soweit uns bekannt ist, bei fast allen mehrmals untersuchten Fällen von Kältehäoglobinurie der Lysin nachweis erbracht werden konnte. Angaben über das Mißlingen der Reaktion bei einmaliger Untersuchung (z. B. Foix und Salin, Levy-Valensi) sind nach dem schon Gesagten für die Frage der Bedeutung des Lysins nicht zu verwerten.

Werden ein- und mehrmals (evtl. unter Komplementzusatz) untersuchte Fälle zusammengenommen, so fanden wir nach Durchsicht der uns bekannten Literatur seit dem Jahre 1904 unter 103 Fällen 95 mit positiver und 8 mit negativer Reaktion.

Von den 8 negativen Fällen scheinen einige nur einmal untersucht worden zu sein. Es ist Grund zur Annahme, daß bei diesen zum Teil vor einigen Jahren veröffentlichten Fällen nicht immer alle jetzt bekannten Hilfsmittel zur Erzielung einer positiven Reaktion angewendet worden sind.

<sup>1)</sup> Nähere Untersuchungen über Beziehungen der bei der K.-H. beschriebenen Veränderungen der Blutgerinnung zu den von Hirschfeld und Klinger bei Lues gefundenen liegen noch nicht vor.

<sup>2)</sup> Ein Teil der negativen Resultate beruht wohl auch auf technischen Fehlern, z. B. Verwendung nicht ganz frischen Materials.

Neuere Untersuchungen haben aber auch einige Momente aufgedeckt, die das zeitweilige Fehlen der Reaktion oder ihre geringe Intensität erklären. Grafe und Müller, Meyer und Emmerich sowie Moro und Noda ist die Kenntnis des Umstandes zu verdanken, daß ein negatives Ergebnis der Reaktion auf Komplementmangel beruhen kann. In diesen Fällen ist dann ein positiver Ausfall zu erzielen, wenn man zu der Mischung von Hb-Serum und Blut frisches Menschenserum oder Meerschweinchenserum in genügender Menge (s. Hertz und Mamrot) hinzufügt oder wenn Hb-Blut mit inaktivem Hb-Serum und aktivem normalen Menschenserum behandelt wird.

Nach den Untersuchungen der genannten Autoren unterliegt das Komplement bei Hämoblobinurie stärkeren Schwankungen, als sie sonst im Menschenserum vorzukommen pflegen (vgl. Moro). Zum Teil schien eine Abhängigkeit von der hämoblobinurischen Attacke zu bestehen, so daß unmittelbar nach schweren Anfällen Komplementmangel bestand (Grafe und Müller, Meyer und Emmerich), aber bei anderen Untersuchungen ließ sich diese Beziehung zum Anfall nicht nachweisen (Moro und Noda, Meyer und Emmerich, Rosin, Kumagai und Inoue), und die Schwankungen erfolgten anscheinend regellos<sup>1)</sup>.

Meyer und Emmerich beobachteten in 3 Fällen regelmäßig, daß unmittelbar nach dem Anfall, sowie 1 und 2 Tage danach, die Reaktion in vitro ohne Komplementzusatz negativ war, aber andererseits fanden auch Änderungen des Komplementgehaltes unabhängig von Anfällen statt. Moro und Noda z. B. fanden 1 Woche nach einem experimentell erzeugten Anfall die Reaktion in vitro ohne Komplementzusatz stark positiv, kurz darauf bei der gleichen Versuchsanordnung negativ. Dagegen trat aber jetzt starke Hämolyse nach Zusatz von aktivem Menschenserum ein. Auch Kumagai und Inoue konstatierten in 2 von ihren Fällen, daß die negativen Reaktionen nicht im Zusammenhang mit den Anfällen waren.

Zur Zeit, wo das Hb-Serum kein Komplement für das eigene hämolytische System enthält, ist es nach Meyer und Emmerich auch nicht imstande, das hämolytische System eines anderen Hb-Serums oder immunisatorisch erzeugte Hämolytine (z. B. Rinderserum oder Hammelimmunserum) zu aktivieren (Grafe und Müller, Moro und Noda).

Dagegen war in Versuchen von Meyer und Emmerich zu gleicher Zeit die (auch normalen Menschenserum zukommende) Hämolyse des Hb-Serums für Kaninchen- oder Meerschweinchenblut erhalten<sup>2)</sup>, ein Befund, den die Autoren als Beitrag zur Frage der Pluralität der Komplemente anführen. Auch Coca und Cooke schließen aus ihren Untersuchungen auf das Vorhandensein von 2 Komplementsystemen im Blute des Hämoblobinurikers. Eines bewirkt die Hämolyse von sensibilisiertem Hammelblut oder mit Autolysin sensibilisiertem Hb-Blut, das andere löst zusammen mit dem im menschlichen Serum normalerweise vorhandenen Kaninchenbutylisin Kaninchenblut. — Nach Coca und Cooke besitzt jedes dieser beiden Komplemente ein eigenes Endstück, das Mittelstück und wahrscheinlich die „dritte Komponente“ ist beiden gemeinsam.

In dem Umstande, daß der Komplementgehalt des Hb-Serums, wie gezeigt wurde, vielleicht auch in Abhängigkeit von den Anfällen, zeitweise beträchtlich vermindert sein kann, wurde ein Selbstschutz des hämoblobinurischen Organismus gegen eine zu intensive Hämolyse im Anfall und allzu häufige Wiederholung der Anfälle gesehen (Grafe und Müller). Der letzten Folgerung widerspricht der Befund, den Meyer und Emmerich an Hämoblobin-

---

<sup>1)</sup> Auch ein Aufbrauch des Lysins (d. h. des thermostabilen Teiles) infolge der Anfälle ist in Betracht zu ziehen, aber noch nicht nachgewiesen worden (s. Cooke), und es gibt Fälle mit stark gehäuften Anfällen (vgl. dagegen Kaznelson).

<sup>2)</sup> Vgl. dagegen einen Versuch von Grafe und Müller mit Hammelblut.

urikern erhoben haben, daß zu einer Zeit, wo Komplementmangel *in vitro* nachgewiesen war, durch Kälteeinwirkung ein typischer Anfall auslösbar war<sup>1)</sup>, ferner Angaben über rasch aufeinanderfolgende spontane Attacken.

Besondere Aufmerksamkeit verdienen Beobachtungen, die dafür sprechen könnten, daß unter der Kälteeinwirkung Komplement im Serum erscheint: Moro und Noda fanden bei ihrem Fall während einer Periode, in der das Serum mehrmals komplementfrei oder sehr arm an Komplement gefunden wurde, 15 Minuten nach einem kalten Fußbad starken Anstieg des Komplementgehaltes, 1 Stunde später wieder vollkommenes Fehlen desselben. Cooke konnte durch Abkühlung des defibrinierten Blutes von einzelnen normalen Menschen den Komplementgehalt des Serums bis auf 100% erhöhen.

Diese Befunde sind nicht nur theoretisch von Bedeutung, sondern könnten möglicherweise auch zur Aufklärung der Inkongruenz zwischen dem Komplementgehalt des Serums und der Disposition zu Anfällen beitragen.

Meyer und Emmerich denken an eine lokale Entstehung von Komplement in den abgekühlten Teilen und stützen sich dabei auf folgenden Versuch: bei einem Hämoglobinuriker wurde ein Finger mit einem Gummischlauch abgeschnürt und 10 Minuten in Eiswasser gehalten, dann wurde ohne Lösung der Binde aus diesem sowie einem nicht abgekühlten Finger Blut entnommen. Im Serum des abgekühlten Fingers war Komplement vorhanden, in dem des anderen Fingers nicht. (S. dagegen Beobachtungen von Kretz und von Donath an Normalen und Tierversuche von Lissauer.)

Die im vorstehenden mitgeteilten Untersuchungen über den Komplementgehalt des Hb-Blutes sind zwar geeignet, einen Teil der negativen Reaktionen *in vitro* zu erklären, es gibt aber Fälle, wo andere Ursachen als ein Komplementmangel des Serums für den negativen Ausfall maßgebend sein müssen, da die Reaktion auch bei Komplementzusatz negativ bleibt. Derartige Resultate verzeichnen z. B. Grafe und Müller, Meyer und Emmerich, Matsuo. Ein Teil dieser Fälle ist entsprechend einer von den Verfassern (2) geäußerten Vermutung durch Veränderungen des Blutes zu erklären, die erst nach seinem Austritte aus den Gefäßen vor sich gehen und das Lysin dem Nachweise entziehen (Falloise, Löwit, Kindberg, Schneider).

Hymans van den Bergh und Rosin haben eine neue Tatsache aufgedeckt, die die Übereinstimmung zwischen der Hämolyse *in vivo* und *in vitro* vervollständigt, indem sie in mehreren Fällen fanden, daß die Reaktion negativ war, wenn das Blut bei Zimmertemperatur geronnen war, hingegen positiv nach Gerinnung bei Körpertemperatur. Hannema und Rytma konnten diesen Befund bestätigen. Wir haben außerdem öfter beobachtet, daß die bei Zimmertemperatur geronnene Probe zwar ein positives Resultat gab, die warm geronnene aber stärker löste.

Die Ursache dieses Verhaltens ist noch nicht festgestellt. Hymans van den Bergh glaubt auf Grund einiger Absorptionsversuche mit negativem Ergebnis, daß nicht eine einfache, während der Gerinnung bei Zimmertemperatur stattfindende Bindung der sensibilisierenden Substanz an die Erythrocyten angenommen werden kann (vgl. Rosin). Wenn diese Ansicht zutrifft, so wird aber doch wahrscheinlich irgendeine andere Art von Abschwächung durch die Gerinnung bei niederer Temperatur anzunehmen sein, denn die Ver-

<sup>1)</sup> Das Umgekehrte fanden Widal und Rostaine, Glaessner und Pick, nämlich positive Serumreaktion bei einer therapeutisch bewirkten Verminderung der Kälteempfindlichkeit der Kranken.

mutung von Hymans van den Bergh, daß durch die Gerinnung bei 37° die Hämolsine erst entstehen, ist kaum wahrscheinlich.

Auch nach Berücksichtigung der schon erwähnten Umstände, des Komplementdefektes und des Einflusses der Gerinnungstemperatur, bleiben aber immer noch Beobachtungen über ein negatives Ergebnis der Serumreaktion übrig.

Durch eine wichtige Untersuchung haben Kumagai und Inoue wenigstens die überwiegende Mehrzahl dieser Fälle aufgeklärt.

Nach den Angaben der japanischen Autoren (vgl. Matsuo) ist die paroxysmale Hämoglobinurie in Japan keine sehr seltene Erkrankung, so daß ihnen das Material von 20 Fällen zur Verfügung stand. Kumagai und Inoue gingen von der Voraussetzung aus, daß das Hb-Lysin immer im Serum vorhanden sein müsse (vgl. Meyer und Emmerich, Hertz und Mamrot), da sich Anfälle regelmäßig hervorrufen lassen, und sie supponieren das Vorkommen einer hemmenden Substanz, die die Reaktion *in vitro* maskiere. Sie gingen deshalb so vor, daß sie die Blut-Serum-Mischung abkühlten und nach Waschen des Sediments Menschen- oder Meerschweinchenkomplement zusetzten (s. S. 194). Durch diese auch schon früher gelegentlich verwendete Methode wurden hemmende, wahrscheinlich antikomplementäre Stoffe beseitigt, und nun gelang die Reaktion regelmäßig, d. h. bei jedem der 20 Fälle und in allen (im ganzen 68) einzelnen Untersuchungen<sup>1)</sup>. Gleichartige Resultate wurden von Lüdke mitgeteilt.

Die Hb-Sera mit negativer Reaktion (nach der unmodifizierten Methode) zeigten eine hemmende Wirkung gegen verschiedene hämolytische Systeme, während die stark positiv reagierenden Hb-Sera ebenso wie normale nicht hemmten.

Durch die im vorhergehenden angeführten Momente ist der Einwand, der gegen die Bedeutung des Hb-Lysins auf Grund seiner scheinbaren Inkonzanz erhoben wurde, als beseitigt anzusehen, und unter Verwendung der beschriebenen Verfahren wird sich das Lysin vermutlich regelmäßig nachweisen lassen<sup>2)</sup>.

**Bedingungen für die Wirkung des Lysins *in vivo*.** Von der Konstanz des Lysins ausgehend, ist die Frage zu diskutieren, ob das Lysin im menschlichen Körper unter denselben Bedingungen zur Wirkung gelangt wie *in vitro*, und besonders, ob die dazu nötige niedrige Temperatur in der Blutbahn erreicht werden kann. Daß dies unter gewissen Bedingungen der Fall ist, zeigt der bekannte Ehrlichsche Versuch (s. S. 186). Dieser Versuch lehrt, daß die geschlossene Gefäßbahn kein Hindernis gegen die Wirkung des Lysins darstellt.

Auch läßt sich anscheinend eine Beladung der Blutkörperchen mit Lysin im Anfallsblut durch Zusatz von Komplement nachweisen (Grafe und Müller, Hertz und Mamrot, Pringsheim).

Meyer und Emmerich zeigten, daß beim Ehrlichschen Versuch das Lysin an die Blutkörperchen gebunden wird, indem sie den Versuch vor der Erwärmung unterbrachen, Blut entnahmen und Serum und Blutkörperchen trennten. Die Blutkörperchen erwiesen sich als sensibilisiert.

Gerber konnte in einem Versuche, in welchem beide Unterarme eines Hämoglobinurikers oberhalb des Ellbogengelenkes mit elastischer Ligatur abgeschnürt, durch 25 Minuten in kaltes Wasser getaucht wurden, eine Lysinwirkung im abgekühlten Bezirk nach-

<sup>1)</sup> Mit unseren Erfahrungen stimmt das häufige Versagen der ursprünglichen Methodik bei Kumagai und Inoue nicht überein.

<sup>2)</sup> Vgl. E. Meyer, l. c. S. 929: „Wir können heute sagen, daß bei den echten Fällen von Kältehämoglobinurie das Hämolsin immer vorhanden ist.“

weisen (lokale Hämoglobinämie). Ebenso fand Kaznelson bei einem Fall von Kälte-hämoglobinurie nach Eintauchen des gestauten Armes in Wasser von 7° durch 3 Minuten nicht nur deutliche Hämoglobinämie in dem aus dem gestauten Arm entnommenen Blut, sondern auch gelbe Verfärbung der Haut dieses Armes, lokalen Ikterus.

Allerdings setzt der Ehrlichsche Versuch Bedingungen, die weit von den natürlichen abweichen, und erlaubt wegen der Unterbrechung der Zirkulation eine sozusagen beliebige Abkühlung. Es bleibt also die Frage noch unerledigt, ob unter gewöhnlichen Verhältnissen die Abkühlung so weit gehen kann, daß das Lysin zur Wirkung kommt. Daß auch bei intakter Zirkulation die Temperatur der Gewebe stark herabgesetzt werden kann, zeigen Versuche der Verfasser an Kaninchen, bei denen während der Abkühlung einer Extremität durch Bedecken mit gestoßenem Eis die Temperatur der tiefen Weichteile gemessen wurde (vgl. Versuche von Esmarch, Riegel, Schultze, Schlikoff, Murri). — Auch diese Anordnung weicht von den Verhältnissen ab, unter denen gewöhnlich hämoglobinurische Anfälle einzutreten pflegen, wenn auch zu bedenken ist, daß zur Lysinwirkung *in vitro* häufig schon Temperaturen von 10°—15° an ausreichen.

Die Temperaturerniedrigung des Blutes kann außerdem bei Hämoglobinurikern wahrscheinlich durch vasomotorische Störungen begünstigt sein (Verfasser). Solche Störungen wurden bei einem nicht geringen Teil der Fälle beobachtet, so daß sie selbst als Grundlage eigener Hypothesen über die Entstehung der Anfälle gedient haben (Murri, Chvostek).

Die Kranken zeigen häufigen Wechsel von Blässe und Röte, Dermographismus, leicht erregbaren labilen Puls (Meyer und Emmerich, Rosin, Krockiewicz, Widal, Abrami und Brissaud, Bondi und Strisower). Bei manchen dieser Kranken ist eine abnorme Reaktion gegen Kälteeinwirkungen deutlich nachzuweisen. In den experimentell durch kalte Fuß- oder Handbäder hervorgerufenen Anfällen von Hämoglobinurie zeigen die der Kälteeinwirkung ausgesetzten Körperteile der Patienten zuweilen rasch eintretende Cyanose (Boas), mitunter vorher Blässe (Chvostek), es treten Parästhesien auf und dann erst folgen die schweren, die Hämoglobinurie einleitenden Symptome. Sehr häufig erhält sich die abnorme Blässe und Kälte der abgekühlten Teile noch lange, nachdem die Kälteeinwirkung bereits aufgehört hat (W. Winternitz, Luzzatti und Sorgente, Grafe und Müller).

Weniger scharf als bei künstlich erzeugten Anfällen lassen sich vasomotorische Störungen bei spontanen Anfällen beobachten und von den sekundären Erscheinungen abgrenzen, doch findet sich auch hier häufig die Angabe, daß bei Kälteeinwirkung geringen Grades einzelne Körperteile kalt und blaß werden und daß die Patienten im allgemeinen gegen Kälte empfindlich sind (Lichtheim, Luzzatti und Sorgente, Lutz u. a.), auch an Frostbeulen leiden (Bristowe und Copeman, Luzzatti und Sorgente, Hoover und Stone).

In manchen Fällen zeigt sich die abnorme Reaktion der Gefäße durch die Kombination der paroxysmalen Kälte-hämoglobinurie mit Raynaudscher Krankheit, einer Affektion, bei der anfallsweise auftretende lokale Synkope zu lokaler Cyanose oder auch symmetrischer Gangrän sich steigert. [Southey, Mahomed, Murrie (3), Myers, Tannahill, Bristowe und Copeman, Colman und Taylor, Henry, Rohrer, Burckhardt, Rietschel-Langstein, Brinitzer].

Colman und Taylor wiesen in ihrem Fall von Raynaudscher Krankheit im Stadium der lokalen Synkope im Blute des befallenen Fingers Hämoglobinämie nach (vgl. eine ähnliche Beobachtung von Bristowe und Copeman).

In diesem Zusammenhang ist es von besonderem Interesse, daß Syphilis nach der Meinung einer Anzahl von Autoren (z. B. Morgan, Monro, Castellino und Cardi, Krisowski, Rietschel, Bosanyi) eines der ätiologischen

Momente der Raynaudschen Erkrankung darstellt<sup>1)</sup>. Es wird hierdurch die Schwierigkeit behoben, die sonst ein auffallend häufiges Zusammentreffen zweier ganz verschiedener und relativ seltener Zustände dem Verständnis bieten würde.

Vermutlich kommt der Faktor der vasomotorischen Störungen auch als Erklärung für die Fälle mit positivem Lysinbefund und (mindestens teilweise) positivem Ehrlichschen Fingerversuch ohne Hämoglobinurie — sog. „latente“ oder „potentielle“ (Jones) Hämoglobinurie — in Betracht, wie sie von den Verfassern bei Paralyse und dann von Kumagai und Inoue bei Spätsyphilis beschrieben wurden<sup>2)</sup>. Diese Befunde wurden seither von Girardi, Ch. und B. Jones bestätigt und erweitert.

Girardi fand bei 5 Fällen alter Lues schwach positive Hämolysinreaktion in vitro, Ch. und B. Jones unter 45 Kranken mit Lues ohne Erscheinungen von p. H. in 6,6% der Fälle positive Reaktion.

Daß das Fehlen vasomotorischer Störungen, die sichere oder einzige Ursache dafür ist, daß diese Fälle von Paroxysmen von Hämoglobinurie frei bleiben, kann nicht behauptet werden, trotzdem erscheinen uns die Gründe, die Kumagai und Inoue in ihrer Arbeit anführen, nicht entscheidend. Die beiden Autoren fanden, daß sie in zweien ihrer Fälle von latenter Hämoglobinurie durch kalte Fußbäder einen Anfall erzeugen konnten und in anderen Fällen zwar keine Hämoglobinurie, aber Albuminurie<sup>3)</sup>. Diese Albuminurie betrachten sie als Ausdruck eines rudimentären Anfalles (Rosenbach, Bristowe und Copeman, Chaufard u. a.). Wenn man aber auch diese Erklärung annehmen will, so ist damit nicht widerlegt, daß die betreffenden Individuen tatsächlich gegen Abkühlung unter natürlichen Verhältnissen resistent sind.

Aus den angeführten Gründen möchten wir den Störungen des Vasomotorenapparates für eine Anzahl von Fällen eine Bedeutung für die Abkühlung der Gewebe beimessen, andererseits kommen derartige Phänomene durchaus nicht in allen Fällen vor, und es ist nicht unwahrscheinlich, daß auch andere, zum Teil noch unbekannte Auxiliärmomente existieren, die eine Begünstigung der Hämolyse in vivo gegenüber der im Reagensglas bewirken<sup>4)</sup>. Auch G. Mackenzie spricht sich in diesem Sinne aus, da in zwei seiner Fälle der Titre des Lysins und die Kälteempfindlichkeit der Patienten in umgekehrtem Verhältnis stand.

Zunächst kommt hier die Frage nach der Präexistenz des Komplementes im zirkulierenden Blut in Betracht (vgl. hierüber Wollmann). Daß überhaupt innerhalb der intakten Gefäßwände Komplement zur Wirkung gelangt, dafür

<sup>1)</sup> Nach Castellino und Cardi (Arbeit aus der Zeit vor Kenntnis der WaR.) fand sich unter 306 Fällen von Raynaudscher Erkrankung 22 mal Lues; nach Monro in 2,8% der Fälle (zitiert nach Cassirer).

<sup>2)</sup> Vgl. Bürger (ein Fall mit einem nur auf fremde Blutkörperchen wirkenden Kälte-lysin).

<sup>3)</sup> Über den Zusammenhang von anfallsweise auftretender Albuminurie und Hämoglobinurie siehe Ralfe, über Albuminurien nach kalten Bädern bei Gesunden Herringham, Senator (vgl. auch Schellong).

<sup>4)</sup> Über Unterschiede der Hämolyse durch lytische Immunsere in vivo und in vitro vgl. Muir und Mc. Nee, Ottenberg, Kaliski und Friedmann, Foix und Salin, Polak Daniels und Hannema.

bietet gerade der Hämoglobinurieanfall einen entscheidenden Beweis. Als ein solcher im Reagensglasversuch nicht zur Geltung kommender Faktor ist möglicherweise die von Moro und Noda beschriebene temporäre Vermehrung des Komplementgehaltes (s. S. 204) in Betracht zu ziehen, und es wäre auch daran zu denken, daß bei einer Verlangsamung der Zirkulation im abgekühlten Teil das Plasma sich rascher bewege als die Blutkörperchen, so daß diese gewissermaßen mit Lysin bespült würden.

Ein anderes Hilfsmoment ergibt sich vielleicht aus den Versuchen von Hymans van den Bergh über Hämolyse in einer Atmosphäre von Kohlensäure. Hymans van den Bergh, dem sich Krockiewicz anschließt, sieht diese von ihm beschriebene interessante Erscheinung als die eigentliche Ursache des hämoglobinurischen Anfalles an. Gegen die Bedeutung der in vitro zu beobachtenden Kältehämolysen macht dieser Autor die Inkonzanz und die mit der Schwere der Fälle nicht kongruierende Intensität derselben geltend. Diese Einwände sind aber durch die (S. 205) referierten neuen Ergebnisse, die das regelmäßige Vorkommen des Hb-Lysins beweisen, aufgeklärt, und aus den angeführten Gründen (Komplementmangel, Hemmungskörper, Lysinverminderung nach der Blutentnahme) ist es auch verständlich, wenn der Reagensglasversuch nach der ursprünglichen Methode eine niedrigere Temperatur erfordert, als zum Eintreten des Anfalles nötig ist, was Hymans van den Bergh hervorhebt. Andererseits hat Hymans van den Bergh nur wenige Fälle nach seiner Methode untersucht, so daß er die Konstanz des CO<sub>2</sub>-Phänomens nicht nachweisen konnte. Hertz und Mamrot haben in ihren Fällen die Erscheinung nicht gesehen. Wir selbst haben 5 Fälle untersucht und einige Male die CO<sub>2</sub>-Hämolyse beobachtet, andere Male nicht. Unsere Versuche, bei denen wir beide Reaktionen nebeneinander mit 5 typischen Fällen von Hämoglobinurie anstellten, hatten z. B. folgende Resultate:

Wir verwendeten kleine, ziemlich breite, mit einem eingeriebenen Glasdeckel versehene Wägeröhrchen und füllten sie mit Blutserummischung (Verhältnis 1 : 5 bis 1 : 10), so daß die Flüssigkeit nur in dünner Schicht den Boden bedeckte; dann leiteten wir 2 Minuten lang mit einem ober dem Flüssigkeitsniveau endenden Rohr einen starken CO<sub>2</sub>-Strom ein. Mischung von Serum- und Blutkörperchensediment 7 : 1.

A. Je eine Probe der Mischung wird  $\frac{1}{2}$  Stunde bei verschiedenen Temperaturen, dann ungefähr  $\frac{1}{2}$  Stunde im Brutofen (37°) gehalten<sup>1)</sup>.

B. Je eine Probe mit CO<sub>2</sub> bei verschiedenen Temperaturen gehalten.

| Vers. I.            |             | 0°         | 10°   | 15°       | 18°     | 20°                    |  |
|---------------------|-------------|------------|-------|-----------|---------|------------------------|--|
| A. Fall R. . . . .  | fast kompl. | stark      | Spur  | Spur      | —       |                        |  |
| „ Kl. . . . .       | schwach     | Spur       | 0     | 0         | —       |                        |  |
| „ G. . . . .        | schwach     | 0          | 0     | 0         | —       |                        |  |
| B. Fall R. . . . .  | —           | —          | stark | deutlich  | schwach | } nach<br>2<br>Stunden |  |
| „ Kl. . . . .       | —           | —          | 0     | 0         | 0       |                        |  |
| „ G. . . . .        | —           | —          | 0     | 0         | 0       |                        |  |
| Vers. II.           |             | 0°         | 15°   | 17°       | 20°     | 25°                    |  |
| A. Fall Kl. . . . . | fast kompl. | stark      | —     | 0         | —       |                        |  |
| „ G. . . . .        | fast kompl. | sehr stark | —     | min. Spur | —       |                        |  |
| B. Fall Kl. . . . . | —           | —          | stark | stark     | Spur    | } nach<br>45 Min.      |  |
| „ G. . . . .        | —           | —          | 0     | min. Spur | —       |                        |  |

<sup>1)</sup> Versuch VI und VII: 2 Stunden.



|         |             |              |            |                    |                      |
|---------|-------------|--------------|------------|--------------------|----------------------|
|         | Vers. III.  | 0°           | 15°        | 19°                |                      |
| A. Fall | L. . . . .  | sehr stark   | stark      | deutlich           | } nach<br>30 Min.    |
| B. „    | L. . . . .  | —            | —          | deutlich           |                      |
|         | Vers. IV.   | 0°           | 15°        | 19°                |                      |
| A. Fall | G. . . . .  | fast kompl.  | stark      | schwach            | } nach<br>30 Min.    |
| „       | L. . . . .  | stark        | stark      | Spur               |                      |
| B. „    | G. . . . .  | —            | —          | schwach            |                      |
| „       | L. . . . .  | —            | —          | schwach — deutlich |                      |
|         | Vers. V.    | 10°          | 15°        | 18°                |                      |
| A. Fall | T. . . . .  | stark        | 0          | —                  | } nach<br>1 Stunde   |
| B. „    | T. . . . .  | —            | —          | 0                  |                      |
|         | Vers. VI.   | 0°           | 15°        | 20°                |                      |
| A. Fall | Kl. . . . . | stark        | —          | 0                  | } nach<br>2 Stunden  |
| „       | R. . . . .  | zieml. stark | —          | 0                  |                      |
| B. „    | Kl. . . . . | —            | sehr stark | sehr stark         | } nach<br>18 Stunden |
| „       | R. . . . .  | —            | deutlich   | 0                  |                      |
|         | Vers. VII.  | 0°           | 15°        | 18°                |                      |
| A. Fall | G. . . . .  | stark        | schwach    | schwach            | (nach 2 Stunden)     |
| B. „    | G. . . . .  | —            | 0          | 0                  | (nach 18 Stunden).   |

Es war demnach nach der von *Hymans van den Bergh* angegebenen Methode nicht regelmäßig ein positives Resultat zu erhalten gewesen (z. B. Fall G., L., T.), während gleichzeitige Versuche mit Kältehämolysen stark positiv ausfielen. In dem Falle R., Kl. und L. fand unter  $\text{CO}_2$ -Wirkung Hämolysen bei höherer Temperatur statt als ohne Kohlensäure. Namentlich ein Fall (G.), ein typischer Hämoglobinuriker, der leicht Anfälle bekam und 10 mal untersucht wurde, ergab nur 1 mal eine geringe Begünstigung der Hämolysen durch  $\text{CO}_2$ , dagegen immer starke oder deutliche Kältehämolysen. *G. Mackenzie* fand in zwei Fällen keine Beförderung der Hämolysen durch  $\text{CO}_2$ . In einem dieser Fälle war der Hämolysintitrit gering, im Gegensatz zu der hohen Kälteempfindlichkeit des Kranken.

*Hymans van den Bergh* hält es für unwahrscheinlich, daß bei erhaltener Zirkulation die Abkühlung des Blutes zur intravasculären Hämolysen nach Art des Kälteversuches genügend sein könnte. Ein analoges Bedenken kann gegen das  $\text{CO}_2$ -Phänomen vorgebracht werden, denn es ist nicht ohne weiteres anzunehmen, daß bei erhaltenem Blutstrom eine so intensive Einwirkung der Kohlensäure auf das Hb-Blut stattfindet, wie wenn man dieses Blut in dünner Schicht in einer  $\text{CO}_2$ -Atmosphäre hält. Auch für das Phänomen von *Hymans van den Bergh* ist übrigens nach diesem Autor eine Abkühlung auf 25—30° nötig.

Um zu untersuchen, welchen Einfluß im Blute innerhalb der Gefäße vorhandene  $\text{CO}_2$  auf die zur Lyse nötige Temperatur haben kann, benutzten wir die folgende Versuchsanordnung:

Der mittels elastischer Ligatur abgeschnürte Finger eines Hämoglobinurikers sowie eine vor Anlegung der Ligatur unter Vermeidung jeder Abkühlung in U-Röhrchen aufgefangene Blutprobe (A) wurden gleichzeitig und gleich lange abgekühlt. Dann wurde aus dem ligierten Finger Blut entnommen (Probe B), beide Röhrchen in den Thermostaten gebracht und nach einiger Zeit abzentrifugiert. Die Abkühlungstemperaturen betragen 15°—16°, 19°—20°, 20°—23°, die Dauer der Abkühlung 20—30 Minuten.

|            |          |  |     | Hämolyse:          |               |  |
|------------|----------|--|-----|--------------------|---------------|--|
|            |          |  |     | A.                 | B.            |  |
| Vers. I.   | Fall G.  |  | 16° | deutlich           | stark         |  |
|            |          |  | 23° | 0                  | 0             |  |
| Vers. II.  | Fall G.  |  | 16° | deutlich           | deutlich      |  |
|            |          |  | 21° | 0                  | deutlich      |  |
| Vers. III. | Fall G.  |  | 16° | deutlich           | stark         |  |
|            |          |  | 21° | Spur?              | 0             |  |
| Vers. IV.  | Fall G.  |  | 16° | stark              | sehr deutlich |  |
|            |          |  | 21° | Spur               | 0             |  |
| Vers. V.   | Fall Kl. |  | 15° | Spur               | 0             |  |
|            |          |  | 20° | 0                  | 0             |  |
| Vers. VI.  | Fall Kl. |  | 10° | deutlich           | Spur          |  |
|            |          |  | 15° | deutlich           | 0             |  |
| Vers. VII. | Fall R.  |  | 15° | schwach — deutlich | 0             |  |
|            |          |  | 20° | Spur?              | 0             |  |

Die Versuche zeigen, daß der Grad der Abkühlung, der die Bindung des Lysins in vitro und innerhalb der Gefäßbahn bedingt, nicht sehr verschieden ist. Die Differenz der zur Lyse nötigen Temperaturen ist, auch wenn man berücksichtigt, daß die Temperatur des abgeschnürten, außer Zirkulation sich befindenden Fingers während der  $\frac{1}{2}$ stündigen Versuchsdauer hinter der des Reagensröhrchens zurückgeblieben ist, keine so große, daß daraus eine besondere Bedeutung der  $\text{CO}_2$ -Wirkung zu entnehmen wäre.

Trotzdem ist zu vermuten, daß der Gehalt des Blutes an  $\text{CO}_2$  ein Hilfsmoment für die Hämolyse in vivo ist (vgl. Hannema und Rytma).

Eine Bindung des Hämolsins an die Blutkörperchen und als weitere Folge eine Hämolyse innerhalb der Gefäßbahn erscheint bei der Kältehämoglobinurie möglich, und die Annahme ist naheliegend, daß bei den spontanen und experimentellen Anfällen die Bindung des Lysins in den der Kälte am meisten ausgesetzten peripheren Teilen des Körpers, die Hämolyse innerhalb der Blutbahn selbst stattfindet, sobald das Blut aus den abgekühlten Teilen in wärmere Bezirke des Körpers gelangt (vgl. Gerber). — Gegen diese Auffassung wurde vor allem von Rosin der Einwand gemacht, daß sich dann während und nach dem Anfall regelmäßig Hämoglobinämie im zirkulierenden Blute nachweisen lassen müßte. Abgesehen davon, daß dieser Nachweis in Wirklichkeit nicht so selten gelingt, wie Rosin angibt — von neueren Autoren seien nur Young, Ch. und B. Jones und Kaznelson angeführt —, haben auch einige Arbeiten, in welchen vergleichende Untersuchungen über den Hämoglobin- und Bilirubingehalt des Serums sowie die Urobilin- resp. Urobilinogenausscheidung durch Galle und Harn vorgenommen wurden, eine Erklärung dafür ermöglicht, warum der Nachweis des Hämoglobins im Serum an bestimmte Zeiten nach Beginn der Abkühlung resp. des Anfalles gebunden ist, die sicher nicht von allen Untersuchern gleichmäßig eingehalten wurden.

Ch. und B. Jones untersuchten bei einem Fall von typischer Kältehämoglobinurie Blut, Urin und Duodenalinhalt während eines experimentell erzeugten Anfalles und fanden, daß zunächst Hämoglobin im Blutplasma auftrat, welches rasch wieder an Quantität abnahm, während gleichzeitig der Bi-Gehalt des Plasmas anstieg; der Bi-Gehalt der Galle nahm gleichfalls während des Anfalles zu, erreichte 2 Stunden nach Beginn des Versuches sein Maximum unter gleichzeitiger Zunahme von Urobilinogen und Urobilin im Harn (vgl. M. Winternitz).

Bei einem zweiten Falle mit bloß potentieller Hämoglobinurie (vgl. S. 214) konnten durch  $2\frac{1}{2}$  Stunden dauernde Abkühlung des mit elastischer Binde abgeschnürten Armes bei  $5^{\circ}$  nach 3 Minuten deutliche Spuren, nach 20 Minuten reichliche Mengen von Hb im Serum nachgewiesen werden, nach weiteren 13 Minuten kein Hb, wohl aber reichlich Bi. (Diese Beobachtungen wurden bei noch bestehender Abschnürung in dem Blute des abgeschnürten Armes gemacht.) Im Blute des anderen nicht abgeschnürten Armes konnte während des ganzen Versuches kein Hb nachgewiesen werden, 20 Minuten nach Abnahme der Ligatur aber Spuren von Hämoglobinämie, zweifelhafte Bilirubinämie. Die beiden Autoren sehen diesen Versuch auch als einen Beweis für die Möglichkeit einer Umwandlung von Hb in Bi innerhalb der Gefäßbahn an.

Zu ähnlichen, wenn auch nicht ganz gleichen Resultaten gelangte Kaznelson. Er konnte bei einem Fall von typischer Kältehämoglobinurie im experimentell erzeugten Anfall ein rasches Ansteigen des Bilirubingehaltes des Serums feststellen, welcher nach einer Stunde sein Maximum erreichte, zu einer Zeit, wo immer noch reichlich Hb im Serum nachzuweisen war. Ebenso wies er bei einem zweiten Fall mit bloß abortiven Anfällen eine Stunde nach Beginn der Kälteeinwirkung (Eisbad) starke Bilirubinämie nach. In diesem letzteren Falle fehlten bei späteren Untersuchungen (nach Behandlung) überhaupt alle klinischen Zeichen eines Anfalles, und es trat auf Abkühlung bloß vermehrter Bilirubingehalt des Serums auf. In diesem Falle wurde 3—5 Stunden nach Beginn des Versuches auch eine deutliche Urobilinogenvermehrung im Harn festgestellt. — Zur Erklärung der Vorgänge nimmt Kaznelson an, daß das in der Blutbahn freigewordene Hämoglobin durch die Niere ausgeschieden wird, wenn die Menge des im Kreislauf vorhandenen Hämoglobins einen bestimmten Schwellenwert für die Hb-Ausscheidung durch die Niere erreicht hat, daß es aber, wenn dies nicht der Fall ist, im Körper abgebaut wird. Dieser Abbau findet nach Kaznelson wahrscheinlich nicht im strömenden Blute statt. (Über die Einzelheiten mehrerer zur Klärung dieser Frage angestellter Versuche Kaznelsons vgl. l. c. S. 51—53.)

Diese Angaben stehen allerdings in einem gewissen Gegensatz zu den Befunden von Dennie und Robertson, die den Urobilingehalt des Stuhles nach den Anfällen nicht vermehrt gefunden hatten, was sie auf eine sehr rasche Ausscheidung des gelösten Hb beziehen<sup>1)</sup>. Weitere Untersuchungen, speziell des Duodenalinhaltes, während und nach den Anfällen dürften die Frage klären.

Wenn auch diese und ältere Untersuchungen (vgl. Ponfick, Schurig, Levy, Foix und Salin u. a.) die Frage nach Ausscheidung und Abbau des gelösten Hämoglobins noch nicht vollkommen klären, so sind sie doch für die strittige Frage der Hämoglobinämie von Bedeutung, und es erscheint die von Rosin aufgestellte Hypothese, der eine bloße Schädigung der Blutkörperchen durch das Lysin in der Blutbahn annimmt, die eigentliche Auflösung des Blutes aber in die Niere verlegt, nicht wahrscheinlich (vgl. Datta). —

Auf die Frage des Zusammenhangs zwischen den klinischen Allgemeinsymptomen und dem Blutzerfall und ihre Beziehungen zu den Erscheinungen nach Injektion hämolytischer Stoffe bei Tieren soll hier nicht eingegangen werden. (Vgl. Widal, Abrami und Brissaud, Mackenzie, Manna-berg und Donath, Moro und Noda, Lutz, Schiassi).

Über die Vorgänge nach Injektion hämolytischer Sera bei Tieren, s. Bieling und Isaac.

<sup>1)</sup> Die Angabe dieser beiden Autoren, daß in einem mäßig schweren experimentellen Anfall 6,3 ccm Blut zerstört wurden (von dem freigewordenen Hb wurden 90% in den ersten 2 Stunden ausgeschieden; in  $4\frac{1}{2}$  Stunden im ganzen 96%), ist deshalb von Bedeutung, weil sie, falls sie bestätigt würde, dazu führen würde, den Schwellenwert der Niere für gelöstes Hb ganz wesentlich niedriger anzusetzen, als es nach den Angaben früherer Autoren bisher geschah. (Nach Ponfick z. B. müßte, um Hämoglobinurie zu erzeugen,  $\frac{1}{60}$ — $\frac{1}{50}$  des Gesamtblutes gelöst werden; s. auch Andraud.)

### Rudimentäre und frustrane Anfälle.

Als rudimentär (Prior) oder abortiv (Lichtheim, E. Meyer) werden sowohl Anfälle bezeichnet, bei welchen Hämoglobinurie gleichzeitig mit wenig ausgesprochenen Begleitsymptomen — Schüttelfrost, Temperaturanstieg usw. — oder ohne solche auftritt, als auch Anfälle mit vollentwickelten oder auch mit nur angedeuteten Allgemeinsymptomen ohne Hämoglobinurie, wohl aber gewöhnlich mit Albuminurie; Anfälle dieser letzteren Art wurden von Pringsheim, Pribram u. a. als frustrane bezeichnet. — Es liegt nahe, anzunehmen, daß die Anfälle dann als abortive ohne Hämoglobinurie verlaufen, wenn die Blutauflösung eine nur geringe ist, und damit stimmt auch überein, daß mehrfach bei abortiven Anfällen Urobilin- resp. Urobilinogenvermehrung im Harn gefunden wurde (Luzzatti und Sorgente, Bürger, Kumagai und Inoue, Girardi, Bondi und Strisower), in einem Falle von Kaznelson mit so starkem Ikterus verbunden, daß er von einem „paroxysmalen Kälteikterus“ spricht<sup>1)</sup>. Senator faßte gewisse Albuminuriefälle nach kalten Bädern als latente p. H. auf. Dafür spricht auch, daß Kumagai und Inoue bei Syphilitikern, deren Serum Lysin enthielt, durch kalte Fußbäder Hämoglobinurie oder nur Albuminurie hervorriefen. — Über die Bedingungen aber, unter welchen es im einzelnen Falle und zu einer gegebenen Zeit zu vollentwickelten oder zu abortiven Anfällen kommt, sind derzeit noch keine genauen Angaben möglich, da die bisherigen Untersuchungen in dieser Richtung noch nicht genügen und einander zum Teile widersprechen.

Pribram sah einen frustranen Anfall mit Fieber und Schüttelfrost, aber ohne Hämoglobinämie und Hämoglobinurie, zu einer Zeit auftreten, in der der Cholesteringehalt des Blutes vermehrt war und gleichzeitig die Lysinreaktion im Serum negativ ausfiel, während bei Hypcholesterinämie vollentwickelte Anfälle auszulösen und das Lysin vordanden war.

Burmeister bestimmte den Cholesterin- und Lecithingehalt im Serum und in den Blutkörperchen zu verschiedenen Zeiten und konnte, trotzdem Schwankungen im Gehalt beider Stoffe nachweisbar waren, zu jeder Zeit durch Abkühlung typische Anfälle auslösen, eine Abhängigkeit vom Cholesteringehalt also nicht konstatieren.

Einige Untersuchungen im frustranen Anfall wurden an Fällen von K.-H. nach therapeutischen Maßnahmen vorgenommen.

Glaessner und Pick riefen durch wiederholte Injektionen von Pferdeserum (vgl. S. 219) bei ihrem Fall von K.-H. einen von ihnen als „frustraner Anfall“ bezeichneten Zustand hervor, der sich dadurch charakterisierte, daß auf Kälteeinwirkung Komplementschwund (erschlossen aus dem negativen Ausfall der Lysinreaktion) und Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen gegen Saponinlösung wie im vollentwickelten Anfall auftraten, jedoch ohne Temperaturerhöhung und Schüttelfrost.

Pringsheim sah bei einem mit Cholesterin behandelten Hämoglobinuriker nach kaltem Fußbad einen frustranen Anfall mit Schüttelfrost, Leukocytose ohne Hämoglobinurie auftreten. Die Erythrocyten erwiesen sich während des Anfalles als nicht mit Lysin beladen; ob eine Komplementbindung durch das Cholesterin stattgefunden hatte, konnte nicht mehr untersucht werden.

Frustrane Anfälle wurden von Lindbom nach Cholesterininjektionen, von Bondi und Strisower sowie Burmeister nach Injektionen von hypertonischen Salzlösungen beobachtet.

Bemerkenswert ist die Beobachtung von Kaznelson, daß in seinem Fall von Kälteikterus die Titration des Serums einen geringeren Lysingehalt ergab als bei einem

<sup>1)</sup> Hierher gehört auch die Beobachtung von Meyer und Emmerich, die beim Abklingen eines Hämoglobinurieanfalles Urobilin und Urobilinogen im Urin vermehrt fanden.

zweiten Fall mit typischer Kältehämoblobinurie, obwohl in beiden Fällen die Lysinreaktion gleich stark ausfiel.

Zur Erklärung der verschiedenartigen Reaktionen auf Kälteeinwirkung sollte jedesmal festgestellt werden, ob die Kälteeinwirkung zu einer Zeit fehlenden oder normalen Komplementgehaltes stattfindet, ob während derselben eine Bindung des Lysins an die Blutkörperchen erfolgt, ob Hämoglobinämie oder auch nur vermehrter Bi-Gehalt des Serums auftritt, ob nach der Kälteeinwirkung Komplementschwund nachzuweisen ist, und ob der Lysingehalt vor und nach dem Anfall ein verschiedener ist. Dann dürfte auch die eigentümliche Erscheinung, daß durch die verschiedensten therapeutischen Eingriffe bei K.-H. für kürzere oder längere Zeit eine Herabsetzung der Kälteempfindlichkeit zu erzielen ist, wie dies von Widal und Rostaine, Glaessner und Pick, Widal, Abrami und Brissaud, Bondi und Strisower, Kaznelson u. a. (vgl. S. 218 u. 219) beobachtet wurde, aufgeklärt werden können.

### Vorkommen des Hb-Lysins.

Nach der Auffindung des Lysins im Serum der Hämoglobinuriker mußte die Frage beantwortet werden, ob Lysine mit ähnlichen Eigenschaften nur bei dieser Erkrankung oder auch unter anderen Verhältnissen nachweisbar sind.

Die Verfasser untersuchten 195 an verschiedenen Erkrankungen leidende Individuen; das Ergebnis war in allen Fällen negativ. Dagegen war unter 93 Fällen von progressiver Paralyse 7 mal eine positive Reaktion, darunter 2 mal ebenso stark wie bei Hämoglobinurikern, zu finden. Bürger beobachtete unter 272 verschiedenen Fällen (hauptsächlich solchen mit positiver WaR.) 3 mal positive Hb-Reaktion, und zwar 1 mal bei einer typischen Kältehämoblobinurie, 2 mal bei anderen Fällen [mit positiver WaR.<sup>1)</sup>]. Einer dieser beiden Fälle ist nach den Beobachtungen von Bürger — Abnahme des Hämoglobingehaltes und Ausscheidung von Urobilinogen nach Abkühlung — als latente Hämoglobinurie anzusehen. — Kumagai und Inoue hatten bei ihren wichtigen Untersuchungen unter 35 Fällen von tertiärer Lues und sog. Metalues 7 mal positiven Lysinbefund im Blute, dagegen zeigten 30 Fälle von Nichtluetikern und 13 von sekundären Luetikern negative Reaktion. Bei diesen Fällen gelang die Probe immer nach der ursprünglichen Methode und antikomplementäre Hemmungskörper waren nicht nachweisbar. Kumagai und Inoue denken deshalb, daß das Auftreten der antikomplementären Stoffe (vgl. S. 205) mit den Anfällen in Zusammenhang stehen könnte. Weiterhin fand Young bei einem Fall von Lues cerebri ohne Anfälle von Hämoglobinurie das Lysin im Serum, Girardi bei 5 Fällen alter Lues schwachpositive Reaktion, Ch. und B. Jones unter 45 Fällen von Lues in 6,6% der Fälle das Hb-Lysin ohne weitere Erscheinungen von K.-H. (vgl. Lüdke). Nach Nakamura und Yobe kommt das Kältelysin auch bei Febris recurrens vor.

Außer bei der Kältehämoblobinurie wurde also das charakteristische Lysin nur noch bei solchen Fällen<sup>2)</sup> aufgefunden, bei denen eine Syphilisinfektion anzu-

<sup>1)</sup> In einem Falle wirkte das Kältelysin nur auf fremde Blutkörperchen.

<sup>2)</sup> Nur in der ausführlichen Arbeit von Kumagai und Inoue (2) wird ein Fall ohne Syphilissymptome mit positiver Hb-Reaktion erwähnt und bei Widal und Rostaine ein Fall von Hemiplegie mit geringer, nicht konstanter Reaktion ohne Angaben über Syphilis.

nehmen ist<sup>1)</sup> (wahrscheinlich auch bei Febris recurrens), eine Tatsache, die offenbar für die Frage der Entstehung des Lysins von besonderer Bedeutung ist.

Was das Vorkommen von Autohämolysinen überhaupt im menschlichen Serum, abgesehen von dem Hb-Lysin, anlangt, so liegen sichere Kenntnisse darüber nicht vor (vgl. Lüdke).

Bei den Mitteilungen von Frank, Vogt, Meyer, Wieland handelt es sich um vereinzelte Beobachtungen, die schwer zu beurteilen sind.

Bezüglich der Hämolysinbefunde bei hämolytischem Ikterus vgl. die Untersuchungen von Massaglia und Tarabini, Chauffard und Troisier sowie Vincent und Chauffard und von Roth.

### Beziehungen zwischen Kältehämoblobinurie und Syphilis.

Ein Zusammenhang zwischen Syphilis und Kältehämoblobinurie wird bereits seit langem angenommen (vgl. Schumacher, Murri). Auffallend häufig findet sich in der Anamnese die Angabe überstandener Lues, nicht selten Befunde, die eine syphilitische Infektion beweisen, z. B. Gefäßerkrankungen, Tabes, Paralyse (Eason, Meyer und Emmerich, Hochsinger). Auch bei noch bestehenden frischenluetischen Erscheinungen wurden mehrmals Anfälle von Hämoblobinurie beobachtet (so z. B. Ehrlich, Goetze, Trumpp, Matsuo, Langstein-Rietschel).

Ganz besonders wurde auch von verschiedenen Autoren das häufige Zusammentreffen von hereditärer Lues mit Kältehämoblobinurie betont (vgl. darüber Jesionek; ferner Courtois - Suffot, Comby, Takihara, Ch. und B. Jones).

Murri, der am nachdrücklichsten unter den älteren Autoren auf Beziehungen zwischen Syphilis und Hämoblobinurie hingewiesen hat, fand in 36 Fällen der Literatur 15mal Syphilis sichergestellt, 2 mal zweifelhaft. Nach einer Zusammenstellung von Stempelel wurde in 77 genau beschriebenen Fällen der Literatur 23 mal Lues festgestellt, darunter 8 mal hereditäre Lues.

Durch die neueren Untersuchungen mit Hilfe der WaR. hat sich die Zahl der Fälle von Kältehämoblobinurie, bei denen Lues nachweisbar ist, wesentlich erhöht<sup>2)</sup>.

Meyer und Emmerich fanden unter ihren 4 Fällen 3 mal positive WaR., Matsuo konnte unter 11 Fällen von K.-H. jedesmal Lues feststellen (4 mal akquirierte, 7 mal hereditäre). Die WaR. war 10 mal positiv, 2 mal fand sich ein familiäres Vorkommen der Hämoblobinurie [1 mal bei Vater und Tochter, 1 mal bei 4 Blutsverwandten<sup>3)</sup>]. Kumagai und Inoue fanden in 20 Fällen von K.-H. 19 mal positive WaR., 1 mal war bei negativer WaR. Lues anamnestisch und objektiv nachweisbar. Browning und Watson hatten unter 6 Fällen 5 mal positive WaR.

Eine Durchsicht der in der Literatur seit 1906 mitgeteilten Fälle zeigt, daß unter 99 Fällen von paroxysmaler Kältehämoblobinurie 95 mal Syphilis fest-

<sup>1)</sup> Vgl. auch Widal und Rostaine sowie Young.

<sup>2)</sup> Cooke sowie Berghausen fanden in ihren Fällen auch positive Luetinreaktion.

<sup>3)</sup> Ch. und B. Jones berichten über einen Fall von „potentieller“ Hämoblobinurie mit positiver Lysinreaktion bei kongenitaler Lues, dessen Schwester an typischer Kältehämoblobinurie litt.

gestellt wurde (und zwar 24 mal anamnestisch oder somatisch, 81 mal durch die WaR. nachgewiesen), ein Verhältnis, das auch die bei progressiver Paralyse gefundenen Zahlen übersteigt [vgl. Micheli<sup>1)</sup>].

Es ist demnach wohl anzunehmen, daß die Syphilisinfection die regelmäßige Ursache paroxysmaler Kältehämoglobinurie darstellt.

Demgegenüber findet Burmeister bei Zusammenstellung von 207 Fällen von p. H. der Literatur nur 79, in welchen nach Anamnese und klinischem Befund Lues angenommen werden kann, 43 Fälle, in welchen sie ausdrücklich geleugnet wird, 11 Fälle, in welchen die Frage offen gelassen ist, während in den übrigen Fällen eine Bemerkung über überstandene Lues fehlt. In 76 Fällen findet er Angaben über positiven Wassermann.

Die Frage nach der Identität des Hb-Lysins mit dem die WaR. verursachenden Körper im Hämoglobinurikerblute wurde mehrfach untersucht. Daß es sich nicht um den gleichen Körper handelt, ist schon deshalb naheliegend, weil die Hb-Reaktion viel seltener ist als die WaR. und die Stärke der beiden Reaktionen nicht parallel läuft. Auch gibt es Fälle, die bei sicher nachgewiesener Lues negative WaR. und positive Lysinreaktion geben (Matsuo, Kumagai und Inoue). Nach Matsuo wird ferner durch Salvarsanbehandlung beim Hämoglobinuriker zwar die WaR., nicht aber die Lysinreaktion beeinflußt [s. dagegen Moss<sup>2)</sup> sowie S. 218].

Kaznelson fand im Gegensatz zu Jedlicka, daß in einem Falle von K.-H. die WaR. nach dem Anfall nicht schwächer wurde, während eine deutliche Abnahme des Lysingehaltes im Serum zu konstatieren war.

Ein weiteres Argument dafür, daß es sich um zwei verschiedene Körper handelt, erbrachten Moro und Noda, Yamada, Matsuo, G. Mackenzie dadurch, daß sie aus dem Hb-Serum durch wiederholtes Beladen von Blutkörperchen in der Kälte das Lysin absorbierten und in dem auf diese Weise ganz oder fast ganz lysinfrei gemachten Serum noch eine positive WaR. erhielten, eine Beobachtung, die seither von Kaznelson bestätigt wurde (vgl. die wahrscheinlich unzutreffende Kritik von Burmeister, s. S. 217).

Die Rolle der Syphilisinfection bei der Entstehung des K.-H.-Lysins könnte in verschiedener Weise gedacht werden. Daß das Lysin ein Produkt der Spirochäten ist, ist nicht anzunehmen. Der Hauptgrund ist, daß das Lysin in ausgesprochener Weise die Eigentümlichkeit eines Serumhämolysins zeigt, nur mit Hilfe eines Komplementes zu wirken, was bei den von Mikroben erzeugten Toxinen nicht beobachtet wurde. Es kommt hinzu, daß nach eigenen Beobachtungen Lysine mit analogem Verhalten manchmal in normalem Kaninchenserum zu finden sind. Aus diesen Gründen ist das Hb-Lysin als ein endogenes Produkt anzusehen und den übrigen Lysinen des Serums analog zu setzen. — In gleichem Sinne spricht anscheinend auch der Umstand, daß es jedenfalls vorwiegend auf menschliche Blutkörperchen wirkt.

Wir haben die Frage der Artspezifität des Hb-Lysins mit Hilfe mehrerer Versuchsanordnungen geprüft (vgl. Fejes und Kentzler, Királyfi).

1. In einer Versuchsreihe wurde Hb-Serum mit Hb-Blut sowie parallel mit verschiedenartigem Tierblut geprüft. Je 6 Tropfen Hb-Serum + 1 Tropfen gewaschenes Sediment von

<sup>1)</sup> Nach Browning und Watson beträgt die Zahl der Fälle, in welchen mittels WaR. Lues nachgewiesen werden konnte, 90% aller Fälle von K.-H. (unter 59 Fällen 53 mit positiver Reaktion).

<sup>2)</sup> Das gleiche fand Lindbom bei Cholesterinbehandlung.

Hämoglobinurikerblut, ferner Affen- (*Cercopithecus fulig.*), Pferde-, Ratten-, Maus-, Meerschweinchenblut wurde  $\frac{1}{2}$  Stunde in Eis gekühlt und 2 Stunden im Thermostaten gehalten, eine zweite gleiche Serie von Proben ohne vorherige Abkühlung im Thermostaten gehalten.

Resultat: Eine auffallende Differenz zwischen beiden Proben ergab sich nur bei dem Blut des Hämoglobinurikers und des Affen, da hier die Warmprobe keine Hämolyse, die gekühlte starke bzw. deutliche Hämolyse ergab. Bei den anderen Blutarten trat in beiden Proben Hämolyse gleichen Grades ein, nur bei Mausblut war die abgekühlte Probe etwas, aber nur wenig, stärker gelöst.

Auch in späteren analogen Versuchen war eine deutliche Verstärkung der Hämolyse durch Abkühlung bei Tierblut nicht zu erzielen, mit Ausnahme einiger Proben, die mit Hammelblut angestellt waren, in denen sich ein Unterschied geringen Grades einigemal zeigte.

2. In einer zweiten Versuchsreihe wurden verschiedene Blutarten in der Kälte mit Hb-Lysin beladen und in dem abzentrifugierten Hb-Serum auf Komplementabnahme untersucht.

Je 0,5 Hb-Serum + 2 Tropfen gewaschenes Blutsediment von einem Hämoglobinuriker, Affen (*Macac. cynom.*), Meerschweinchen, Rind, Kaninchen, Taube, Gans, Huhn, Maus, Hammel, Schwein, Pferd wurden  $\frac{1}{2}$  Stunde bei  $0^\circ$  gehalten, eine zweite gleiche Serie  $\frac{1}{2}$  Stunde bei  $15^\circ$ ; dann das Serum bei  $0^\circ$  resp.  $15^\circ$  abzentrifugiert. Der Komplementgehalt der abgehobenen Sera wurde durch Titration bestimmt. (Reihe von Proben mit 0,1, 0,05 usw. des Abgusses + 0,5 Hammelimmenserum (1 : 120) + 1 Tropfen Hammelblut.) (In der ersten Phase des Versuches trat bei Blut von Rind, Affe, Huhn und Hammel keine Hämolyse ein, bei Blut von Mensch, Taube, Kaninchen schwache, bei Schwein, Pferd, Meerschweinchen, Maus etwas stärkere.)

Resultat: Eine ausgesprochene Bindung des Komplementes ergab sich nur in beiden Reihen mit Menschenblut, und zwar ergab die  $15^\circ$ -Reihe nach  $1\frac{1}{2}$  Stunden auch im ersten Röhrchen keine Hämolyse, die  $0^\circ$ -Reihe mäßige im ersten und zweiten; die Komplementbindung fand also besser bei  $15^\circ$  statt. Bei allen anderen Blutarten trat komplette Hämolyse in den ersten 2—3 Röhrchen ein. Es ergab sich demnach ein besonderes Verhalten des Menschenblutes gegenüber allen anderen Blutarten.

3. Bei einem ähnlich angeordneten Versuch wurden zuerst verschiedene Blutarten mit Hb-Serum bei  $0^\circ$  beladen, zu den abzentrifugierten und gewaschenen Blutkörperchen verdünntes Meerschweinchen Serum zugesetzt, bei Zimmertemperatur digeriert und die Komplementabnahme untersucht.

Resultat: Bei dieser Versuchsordnung war eine Komplementverminderung außer bei Menschenblut auch bei mehreren anderen Arten zu bemerken, besonders bei Blut von Hammel und Schwein. Es muß aber unentschieden bleiben, ob diese Abnahme auf der Wirkung des Hb-Lysins beruht, da ja auch bei der Hämolyse durch das Meerschweinchen Serum eine Komplementbindung eingetreten sein konnte. (Bei diesen beiden Blutarten hatte sehr starke Hämolyse stattgefunden.)

Darüber, daß Blutzerfall durch Autoimmunisierung zur Bildung von Lysinen führe, liegen einzelne Angaben von Michaelis, Kober, Tauber über Hämolyse nach inneren Blutungen vor, und experimentell wird eine Entstehung von Hämolysinen durch Injektion von (gelöstem) individuueigenem Blut von Ascoli beschrieben (vgl. London). Auch die wichtigen Ergebnisse von Rous und Robertson über die Entstehung von Agglutininen nach Injektion von arteigenem Blut bei Kaninchen sind hier anzuführen.

Wäre aber dieser einfache Vorgang die Ursache der paroxysmalen Hämoglobinurie, so ließe sich nicht einsehen, warum die Krankheit nur bei Syphilisinfektion auftritt.

Unter Berücksichtigung dieser Ätiologie ist an verschiedene Möglichkeiten zu denken. Die eine wäre die, daß durch Syphilisinfektion eine veränderte Funktion der die Serumstoffe produzierenden Gewebe herbeigeführt werde, so daß abnorme oder in abnormer Menge auftretende Körper entstehen und unter diesen auch das Lysin (vgl. dagegen Gilbert, Chabrol und Bénard). Eine ähnliche Vorstellung ist ja auch bezüglich der noch nicht aufgeklärten



Bildung der die WaR. bedingenden Stoffe möglich. Andererseits könnte daran gedacht werden, daß die Blutzellen bei Syphilis eine besondere Veränderung erfahren, so daß sie zu Antigenen für den eigenen Organismus werden und ihre Resorption die Entstehung eines Autolysins zur Folge hat. Diese Annahme erscheint von vornherein plausibel, bedarf aber noch der experimentellen Untersuchung.

Fejes und Kentzler geben an, daß sie bei einem Kaninchen, das mit eigenem, durch fremdes lytisches Serum beeinflussten Blut injiziert wurde, im Serum ein Lysin mit den Eigenschaften des Hb-Lysins nachweisen konnten. In dieser Beziehung ist aber an die schon erwähnte Angabe der Verfasser zu erinnern, die bei anscheinend normalen<sup>1)</sup> Kaninchen mehrmals Hämolyse beobachteten, wenn Blutkörperchen bei niedriger Temperatur mit dem eigenen Serum behandelt, gewaschen und mit Komplement versetzt wurden. Auch die Angabe von Fejes über den Befund eines Autolysins beim Pferd nach Injektionen eigenen Blutes bezieht sich nur auf ein einziges Versuchstier und ist deshalb schwer zu verwerten.

Was den zeitlichen Zusammenhang zwischen der Infektion und der Serumveränderung anbelangt, hat man bisher die Hämoglobinurie wohl immer als eine sog. metaluetische Erkrankung betrachtet, d. h. als eine Spätfolge der überstandenen Syphilis. Die Hämoglobinurie wäre dann nach dem heutigen Stande der Kenntnisse die einzig wirklich metaluetische Affektion. Näher liegt die Annahme, daß auch die Hämoglobinurie ein Symptom noch bestehender Lues ist, um so mehr, als auch bei bestehender Syphilis Hämoglobinurie und das Lysin ohne Hämoglobinurie (Verfasser, Bürger, Kumagai und Inoue) vorkommt. Dazu kommt die Häufigkeit der positiven WaR. So möchten wir es als das weitestwahrscheinlichste hinstellen, daß die paroxysmale Kältehämoglobinurie eine wirkliche syphilitische Affektion ist und daß das Hämolysin auf eine noch unbekannt Weise unter dem Einfluß von im Körper vorhandenen Spirochäten gebildet wird.

Eine wesentlich andere Anschauung über den Zusammenhang von K.-H. mit Syphilis und die Bedingungen, unter welchen das Lysin zur Wirksamkeit kommt, wird von Burmeister vertreten. Derselbe nimmt an, daß bei der K.-H. die WaR. für die luetische Ätiologie nicht beweisend sein müsse (vgl. dazu auch Young sowie R. Müller), sondern daß auch die Möglichkeit bestehe, daß das Lysin die WaR. gibt, ohne selbst ein luetisches Produkt zu sein. — Daß bei K.-H. Wassermannkörper und Lysin identisch seien, sucht er in zweifacher Weise zu beweisen: 1. beschreibt er Versuche, in denen durch Bindung des Hb-Lysins an die Blutkörperchen in der Kälte nicht nur das Serum lysinfrei wurde, sondern auch die vorher positive WaR. verschwand. (Daß hierbei nur die Absorption des Hb-Lysins aus dem Serum die Ursache sein könne, schließt er daraus, daß nach Kontrolluntersuchungen „normale Syphilisreagine“ in der Kälte nicht an die Blutkörperchen gebunden werden.) 2. Gab das aus den in der Kälte mit Lysin beladenen Blutkörperchen in der Wärme wieder abgespaltene Lysin (vgl. Moro und Noda sowie Meyer und Emmerich) positive WaR., auch bei Zusatz zu Serum oder Liquor, die vorher negative WaR. gegeben hatten. Der erste der beschriebenen Versuche steht in Widerspruch zu den oben angeführten Untersuchungen von Moro und Noda, Yamada, Matsuo und Kaznelson, die das Hb-Serum durch fraktionierte Absorption in der Kälte vollständig lysinfrei machen konnten, ohne daß die WaR. eine Änderung erfuhr, so daß die Ergebnisse von Burmeister der Bestätigung bedürfen.

Burmeister kommt auf Grund dieser Versuche zu dem Schlusse, daß bei einem Teil der Fälle von Kältehämoglobinurie das Lysin ohne nachweisbaren Zusammenhang mit überstandener Lues (trotz positiver WaR.) im Serum zu finden ist, während bei einer anderen Gruppe von Fällen ein Zusammenhang mit Lues wohl anzunehmen sei; bei diesen letzteren

<sup>1)</sup> Auf Kaninchenspirochätose wurde nicht geachtet.

seien es die gleichen Syphilisreagine, die sich in der Kälte an Blutkörperchen binden und die WaR. geben.

Die Entstehung eines Lysins bei Syphilis ist wahrscheinlich nicht ohne Analogie. So finden sich mehrfach Angaben über Autoagglutination bei Trypanosomen- und anderen Spirochätenerkrankungen [Kanthack, Durham und Blandford, Christy, Dutton und Podd, Nattan-Larrier, Warrington York, Nakamura und Yobe, vgl. auch Flu<sup>1</sup>]. Es handelt sich auch bei diesen Beobachtungen um die Bildung von Serumstoffen, die auf Blutkörperchen des gleichen Organismus einwirken, und, wie schon erwähnt wurde, besteht eine Verwandtschaft zwischen den Autoagglutininen und dem Hb-Lysin in bezug auf den Temperatureinfluß<sup>2</sup>).

Lüdke berichtet, durch Injektion von Syphilismaterial und Behandlung mit eigenem gelösten Blut bei Hunden einen der K.-H. ähnlichen Zustand hervorgerufen zu haben. Bei den Tieren wurde ein Autolysin im Blutserum gefunden.

Neuerdings fand in einer wichtigen Arbeit Mutsumi Nanba, daß bei Kaninchen durch Injektion von verschiedenen Organen, besonders von Niere von Meerschweinchen, Hund, Pferd und Rind, in der Kälte wirkende Autohämolyse erzeugt werden können.

### Therapeutisches.

Nach der im vorstehenden auseinandergesetzten Auffassung der Kälte-hämoglobinurie als einer echten syphilitischen Erkrankung ist wohl von der chronisch-intermittierenden Behandlung der Syphilis auch eine prophylaktische Wirkung gegen die Entstehung der Erkrankung zu erwarten.

Über die Wirkung antiluetischer Behandlung auf den Verlauf der K.-H. sind die Angaben nicht übereinstimmend. — Genügend zahlreiche Beobachtungen an Fällen, die durch Jahre antiluetisch behandelt wurden, liegen derzeit nicht vor.

In einzelnen Fällen wurde durch ein- oder mehrmalige Behandlung mit Hg und Jod eine günstige Beeinflussung der Erkrankung, Steigerung der Kälteresistenz und Schwinden der Anfälle beobachtet (Murri, Ehrlich, Leube, Götze, Reiss u. a.). Murri spricht sogar direkt von einer Heilung der Erkrankung. In anderen Fällen traten aber bald nach scheinbarer Besserung neuerliche Anfälle auf (Rietschel), oder es blieb die Behandlung überhaupt wirkungslos (Meyer und Emmerich).

Unter Salvarsanbehandlung sah Matsuo keine Beeinflussung des Hämolysins, wohl aber unabhängig davon ein vorübergehendes Verschwinden der WaR. Auf die Häufigkeit und Stärke der Anfälle konnte, außer in einem Falle, keine Wirkung konstatiert werden. Moss fand einmal nach Salvarsanbehandlung die Kälteempfindlichkeit herabgesetzt, die Lysinreaktion und WaR. positiv. In einem Fall von Young wurde durch kombinierte Hg-Salvarsanbehandlung die Stärke der Anfälle vermindert und gleichzeitig eine Abschwächung der WaR. erzielt, und ebenso war in dem Fall von Weinberg nach Abschluß einer Salvarsanbehandlung die WaR. zwar noch positiv, es trat aber, obwohl der Kranke, der bei der Marine diente, im Winter sehr oft der Kälte ausgesetzt war, kein Anfall mehr auf. Kaznelson sah in einem Fall von typischer K.-H. nach Hg-Behandlung die WaR. negativ werden und auch ein Ausbleiben der spontanen Anfälle; 5 Jahre später konnten bei dem gleichen Falle, bei positiver Wassermann- und positiver Lysinreaktion durch Kälte nur mehr rudimentäre Anfälle vom Charakter des Kälteikterus (vgl. S. 212) ausgelöst werden, und durch eine weitere

<sup>1</sup>) Eine Anzahl von Angaben über das Vorkommen von Lysinen bei Protozoenerkrankungen (de Blasi, Casagrandi, Nissel) erscheinen uns vorläufig eine klare Beurteilung nicht zu gestatten.

<sup>2</sup>) Vgl. auch die Untersuchungen von Brem, Dudgeon, Matko.

antiluëtische Behandlung wurde auch ein Schwächerwerden der WaR. und Lysinreaktion erzielt (vgl. Datta, sowie Schiassi).

Wir selbst verfügen über 2 Fälle, deren Beobachtung sich über mehrere Jahre erstreckt. Der eine Fall mit typischer K.-H. und positiver WaR. wurde bereits vor mehreren Jahren einer antiluëtischen Behandlung mit Neosalvarsan unterzogen, die nach seinen Berichten ein starkes Zurückgehen der Kälteempfindlichkeit zur Folge hatte, so daß er sich, ohne Anfälle zu bekommen, bedeutenden Abkühlungen aussetzen konnte. WaR. und Lysinreaktion konnten in diesem Falle nicht verfolgt werden. — Bei einem zweiten Falle wird nunmehr schon durch 4 Jahre intermittierend Hg-Neosalvarsanbehandlung durchgeführt, die früher stark positive WaR. ist unter dieser Behandlung schwächer geworden, die Lysinreaktion unverändert geblieben, die Kälteempfindlichkeit hat aber entschieden abgenommen, so daß der Kranke während der ganzen letzten vier Winter von Anfällen vollkommen verschont geblieben ist.

Während die antiluëtische Behandlung eine kausale Therapie anstrebt, suchen andere therapeutische Versuche die Wirkung des im Serum vorhandenen Lysins aufzuheben. — Diesem Zwecke dienen die durch Injektion von Menschenserum erzeugten antihämolysischen Immunsera (Widal und Rostaine, Grafe und Müller; vgl. Eason) sowie die sog. Autoserotherapie, d. h. Injektionen von Eigenserum des Kranken (Widal, Abrami und Brissaud).

Widal und Rostaine verwendeten zur therapeutischen Injektion durch Erhitzen auf 55° inaktivierte Sera von Kaninchen, die einige Injektionen von menschlichem Serum erhalten hatten. Sie sahen schon 2 Tage nach einer Injektion von 35 ccm dieses Serum bei ihrem Kranken erhöhte Resistenz gegen Abkühlung, die durch eine zweite, gleiche Injektion noch gesteigert wurde, 10 Tage später abzunehmen begann und nach 4 Wochen verschwand. Trotz wiederholter Injektionen des Serums und dadurch bedingter geringerer Kälteempfindlichkeit des Kranken blieb aber das Lysin im Serum nachweisbar.

Grafe und Müller, die nur eine einmalige Injektion eines ähnlich hergestellten antihämolysischen Immunsersums ausführten, beobachteten bei ihren Kranken ebenfalls eine vorübergehende erhöhte Resistenz gegen Kälte, doch sind sie geneigt, dieselbe auf die spontanen Schwankungen der Kälteempfindlichkeit zurückzuführen.

Widal, Abrami und Brissaud verwendeten zu intravenösen Injektionen ca. 40 ccm Eigenserum des Patienten, gewonnen aus 100—200 ccm steril entnommenen, bei Zimmertemperatur geronnenen Blutes. Nach den Injektionen blieben bei den behandelten Fällen nicht nur Hämoglobinämie und Hämoglobinurie nach kaltem Handbad aus, sondern auch die Begleiterscheinungen des Anfalles. Auch traten keine spontanen Anfälle mehr auf. Die Herabsetzung der Kälteempfindlichkeit konnte bei dem ersten Fall über 3 Monate lang, bei dem zweiten über 1/2 Jahr lang verfolgt werden<sup>1)</sup>.

Von der Erfahrung ausgehend, daß beim Tier Komplementschwund in vivo durch Injektion von normalem tierischen Serum erfolgen kann, versuchten Glaessner und Pick therapeutische Injektionen von normalem Pferdeserum bei K.-H.<sup>2)</sup>.

Je 8—10 ccm normalen Pferdeserums wurden im Verlaufe von 8 Wochen 7 mal injiziert. Bereits nach der zweiten Injektion, zu einer Zeit, als Präcipitine im Serum des Kranken nachweisbar waren, wurde eine erhöhte Toleranz gegen Kälte beobachtet, die mehrere Wochen anhielt, dann verschwand, und nach neuerlichen Injektionen wieder eintrat. — Diese Ergebnisse stehen den von Widal und Rostaine sowie Widal, Abrami und Brissaud nahe.

Wie diese Autoren, machten auch Glaessner und Pick die Beobachtung, daß zur Zeit der erhöhten Kälteresistenz das Hämolysin im Blute erhalten war. Sie schlossen daraus, daß der therapeutische Effekt nicht allein auf Komplementbindung beruht, wie man es zunächst annehmen könnte.

<sup>1)</sup> Hier möge auch der Versuch von Kaznelson durch Milchinjektionen die Anfälle zu verhindern, erwähnt werden; dieselben blieben ohne sichtbaren Einfluß auf die Anfälle.

<sup>2)</sup> Glaessner und Pick erwähnen Versuche von Gruber, der durch ein Komplementbindung bewirkendes Serum beim Meerschweinchen die nach Injektion von Immuns Serum auftretende Hämoglobinämie und Hämoglobinurie verhindern konnte.

Von ähnlichen Gesichtspunkten wie die eben erwähnten therapeutischen Maßnahmen geht auch der Versuch aus, das *in vitro* antilytisch wirkende (Morgenroth und Reicher, Reicher) und auch bei Anämie und Schwarzwasserfieber versuchte Cholesterin (Grimm) zur Behandlung der Kältehämoglobinurie heranzuziehen<sup>1)</sup> (Pringsheim).

Hoover und Stone konnten bei interner Darreichung von Cholesterin keinen Einfluß auf die Hämolyse *in vitro* nachweisen.

Das von Matko bei Schwarzwasserfieber mit Erfolg verwendete Dinatriumphosphat wurde von Bondi und Strisower auch bei K.-H. angewendet.

Bondi und Strisower machten bei 2 Fällen von K.-H. intravenöse Injektionen (80 bis 200 ccm) einer 6proz. Dinatriumphosphat-NaCl-Lösung und geben an, nach einigen (4—5) Injektionen eine durch mehrere Wochen dauernde Herabsetzung der Kälteempfindlichkeit erzielt zu haben. [Bezüglich der Erklärung vgl. Bondi und Strisower und Burmeister (2).] Kaznelson sah bei seinen beiden Fällen keinerlei Effekt der Dinatriumphosphatinjektionen.

Chvostek berichtete über den günstigen Verlauf von Versuchen, die Anfälle durch Einwirkung auf die Gefäße mittels Amylnitrit zu beeinflussen. Die Beobachtung von Chvostek konnte in den Fällen von Mannaberg und Donath sowie Meyer und Emmerich nicht bestätigt werden. Sie wäre vielleicht als Stütze für die früher vorgebrachten Anschauungen über die Bedeutung der Vasomotoren von theoretischem Interesse.

Krokiewicz gibt an, daß es gelingt, durch subcutane Injektion von Atropin. sulfur. das Eintreten der Anfälle zu verzögern und den Anfall selbst abzuschwächen.

## Anhang.

### Andere Formen paroxysmaler Hämoglobinurie.

**Marschhämoglobinurie.** Unter den anfallsweise auftretenden Hämoglobinurien läßt sich außer der Kältehämoglobinurie noch eine weitere Gruppe von Fällen, die sog. Marschhämoglobinurien, abgrenzen. — Bei diesen tritt die Hämoglobinausscheidung infolge von Gehbewegungen, gleichgültig ob bei Kälte oder bei warmem Wetter, auf, seltener infolge von anderen körperlichen Anstrengungen (in einem von uns beobachteten Falle z. B. bei jeder bis zum Schweißausbruch führenden körperlichen Anstrengung: nach Gehen, Fechten, Radfahren usw.). Die Hämoglobinurie bildet hier das einzige Symptom der Anfälle, Allgemeinerscheinungen fehlen gewöhnlich oder sind nur sehr gering entwickelt. Derartige Fälle wurden z. B. von Fleischer, Kast, Bollinger, Dickinson, Rosenthal, Porges und Strisower, Jehle, neuestens wieder von Lichtwitz, Förster, Klein, E. Meyer, Schellong beschrieben.

Kälteeinflüsse, auch experimentell applizierte, lösen bei dieser Gruppe von Fällen keinen Anfall aus, ebenso fällt der Ehrlichsche Versuch negativ aus. Lues spielt in der Anamnese derartiger Fälle jedenfalls nicht die gleiche Rolle

<sup>1)</sup> Ferner finden sich Angaben über die therapeutische Anwendung von Calc. lact. (Hoover und Stone), Calc. chlorat. (Neilson und Ferry), Pepton (Nolf), Natr. chlorat. (Mohr).

wie bei der K.-H.; die Wa.R. war, wo dieselbe angestellt wurde, negativ, ebenso die Untersuchung auf das Vorhandensein des Hb-Lysins [Rosenthal, Porges und Strisower, E. Meyer und Schellong<sup>1)</sup>].

Daß der lordotischen Körperhaltung eine Bedeutung für die Entstehung der Anfälle in diesen Fällen zukommt, ist durch die Beobachtungen von Porges und Strisower und Jehle zuerst wahrscheinlich gemacht worden, und seither wurde in den meisten Fällen von Marschhämoglobinurie der Einfluß der Lordose auch dadurch erwiesen, daß bei bloßem Stehen in lordotischer Haltung bei diesen Fällen wenigstens Albuminurie auftritt (Jehle, Lichtwitz), die nach den Beobachtungen von Rosenthal auch die spontanen Anfälle von Marschhämoglobinurie einzuleiten oder abzuschließen pflegt oder auch als „larvirter Anfall“ auftreten kann<sup>2)</sup>. In dem Fall von E. Meyer war die durch Stehen in lordotischer Haltung hervorgerufene Albuminurie mit Urobilin- und Urobilinogenvermehrung im Harn verbunden. In manchen Fällen scheint der lordotischen Haltung nicht die gleiche Bedeutung zuzukommen (Förster).

Hämoglobinämie wurde nicht in allen Fällen nachgewiesen, doch vertritt E. Meyer und speziell Schellong nach seinen daraufhin gerichteten Untersuchungen die Meinung, daß dieselbe auch bei der Marschhämoglobinurie bei entsprechender Technik regelmäßig nachzuweisen sei (vgl. auch Feigl und Querner sowie Feigl).

Als Ort des Blutzerfalls wird von Porges und Strisower die Milz angenommen, die durch einen durch die lordotische Haltung ausgelösten Reflex zu erhöhter hämolytischer Tätigkeit gereizt werden soll. Schellong nimmt ebenso wie auch Klein eine primäre Zirkulationsstörung der Niere an, die bei gegebener Disposition zur Auflösung des Blutes in der Niere und zuerst zu lokaler, dann zu allgemeiner Hämoglobinämie mit darauf folgender Hämoglobinurie führt. Bisher fehlt diesen Anschauungen der experimentelle Beweis (vgl. auch Paul). —

Durch das Fehlen des Einflusses der Kälte auf das Auftreten der Anfälle, das Fehlen anamnestischer Angaben und somatischer Befunde überstandener Lues, das Fehlen der Wa.R. und der Lysinreaktion, wird die Unterscheidung der Marschhämoglobinurie von der Kältehämoglobinurie in typischen Fällen wohl stets möglich sein.

Einige bisher als Übergangsformen zwischen beiden Gruppen aufgefaßten Fälle (Prior, Fejes und Kentzler, Jehle) werden von Schellong der Kältehämoglobinurie gezählt.

**Paralytische Hämoglobinurie.** Eine besondere Stellung scheinen Fälle einzunehmen, wie die von Meyer - Betz, Paul Günther, Hittmayr beschriebenen, bei denen gleichzeitig mit Hämoglobinurie Lähmungserscheinungen sowie schwere Muskelveränderungen konstatiert wurden.

Der Lysin nachweis im Blute in den Fällen von Meyer - Betz und Paul war negativ. Zur Erklärung könnten vielleicht die experimentellen Untersuchungen von Camus und Pagniez sowie von Foix und Salin herangezogen werden. Meyer - Betz weist auf die Ähnlichkeit des Krankheitsbildes in seinem Falle mit dem der paralytischen Hämoglobinurie der Pferde hin, die schon früher mit der paroxysmalen Hämoglobinurie beim Menschen in Parallele gesetzt wurde. Es gelang ihm in 2 Fällen von Pferdehämoglobinurie nicht, im Serum ein Lysin nachzuweisen. Paul verweist auf die Analogie mit der sog. „Haffkrankheit“.

<sup>1)</sup> Der ganz isoliert dastehende positive Befund von Lichtwitz bedarf noch der Aufklärung.

<sup>2)</sup> Über die Beziehungen der Marschhämoglobinurie zur orthotischen Albuminurie vgl. Schellong.

### Technik der Untersuchung des Hb-Lysins.

Die neueren Arbeiten über Hämoglobinurie haben eine Reihe von Einzelheiten ergeben, die bei der Ausführung der Reaktion zu berücksichtigen sind, wenn die einfache, oben (S. 187) angeführte Methode nicht zum Ziele führen sollte.

Zur Untersuchung wird am besten das Blut in einem auf 37° erwärmten Röhrchen aufgefangen und bei dieser Temperatur zur Gerinnung gebracht [Hymans van den Bergh, Rosin<sup>1)</sup>] und das Serum möglichst rasch ohne Abkühlung vom Blutkuchen getrennt. — Moro und Noda, Meyer und Emmerich waschen die zur Verwendung gelangenden Blutkörperchen mit warmer Kochsalzlösung.

Die Serum-Blutkörperchenmischung wird im Verhältnis 5 Serum : 1 Blutkörperchensediment hergestellt (einige Autoren verwenden eine geringere Menge Blutkörperchen). Der Versuch ist, wenn möglich, mit ganz frisch entnommenem Material anzustellen, ein Aufbewahren des Serums kann dessen Wirksamkeit stören.

Der zunächst anzustellende Versuch ist der folgende: Abkühlung einer Blut-Serumprobe bei 0°—5° durch 1/2 Stunde, nach York und Macfie sowie G. Mackenzie besser nur durch 5—10 Minuten, dann kurze Erwärmung auf 37° unter Schütteln oder längeres bis 2ständiges Verweilen im Brutofen bei 37° (Kontrollprobe ohne Abkühlung). Auch Änderungen im Mengenverhältnis von Blutkörperchen und Serum sind zu versuchen.

Sollte die Reaktion nach dieser Methode negativ ausfallen, so wird die Untersuchung in der Weise wiederholt, daß man eine Mischung von Serum und Blut (z. B. im Verhältnis von 5 Tropfen Serum : 1 Tropfen 20proz. Blutauflösung) 1/2 Stunde in Eis hält, bei etwa 0° abzentrifugiert, 2mal mit eiskalter NaCl-Lösung wäscht, zum Bodensatz 5 Tropfen aktives an sich nicht lösendes Menschenserum oder 5 Tropfen NaCl + aktives Meerschweinchenserum (z. B. 1/2 Tropfen) zufügt und in den Brutschrank bringt (s. Kumagai und Inoue). (Über die Hämolyse unter CO<sub>2</sub>-Wirkung s. S. 208.)

### Literatur.

- Ager, L.: *Americ. Journ. of Dis. of Childr.* Bd. 4, S. 311. 1912.  
 Andraud, F.: *Dissert.* Paris 1913. (Ref. *Kongreßzentralbl.* Bd. 11, S. 627. 1914.)  
 Ascoli: *Münch. med. Wochenschr.* S. 1239. 1900.  
 Barlow: *Lancet* I, S. 777. 1883.  
 Bastellino und Cardi: *Il Morgagni* I, S. 625. 1895. (Zitiert nach Cassirer.)  
 Benjamin: *Münch. med. Wochenschr.* S. 548. 1909. Anhang zu Moro und Noda, ebenda.  
 Bensaude: *Gaz. des hôp. civ. et milit.* S. 930. 1895.  
 Berghausen: *Arch. of internal med.* Bd. 9, S. 137. 1912.  
 Besredka: *Ann. de l'inst. Pasteur* XV, S. 806. 1901.  
 Betti, G.: *Il Morgagni Arch.* 1912, S. 202. (Ref. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie* S. 586. 1912.)  
 Bieling und Isaac: *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 25, S. 1. 1921.  
 Blasi, de: *Atti Soc. per gli studi della Malaria*, IX, 1908. (Ref. *Biochem. Zentralbl.* Bd. 8, S. 401. 1909.)  
 Boas: *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* Bd. 32, S. 355. 1883.

<sup>1)</sup> Nach Kumagai und Inoue kann statt des Blutserums ebensogut Schröpfkopfserum und auch Exsudat- oder Transsudatflüssigkeit verwendet werden; nicht geeignet ist nach diesen Autoren Cerebrospinalflüssigkeit.

- Bollinger: *Ärztl. Intelligenzbl.* S. 623. 1885. (Zitiert bei Rosenthal.)
- Bondi, S. und R. Strisower: *Wien. Arch. f. inn. Med.* Bd. 2, Heft 1, S. 141. 1921.
- Bosányi: *Jahrb. f. Kinderheilk.* Bd. 78, S. 177. 1913.
- Brem, W.: *Arch. f. internal Med.* Bd. 9, S. 129. 1912. (Ref. *Kongreßzentralbl.* Bd. 1 S. 371. 1912.)
- Brinitzer: *Verhandl. d. dtsh. dermatol. Ges.* Bd. 9, S. 362. 1907.
- Bristowe und Copeman: *Lancet* 1889, II, S. 256 u. 307 (vgl. *Lancet* 1889, I, S. 888).
- Browne: *Journ. of exp. Med.* Bd. 15, S. 571. 1912.
- Browning und Watson: *Journ. of pathol. a. bacteriol.* Bd. 17, S. 117. 1912.  
— *Internat. clin.* Bd. 2, S. 111. 1913. (Ref. *Kongr.-Zentralbl.* Bd. 7, S. 580. 1913.)
- Brückner: *Jahrb. f. Kinderheilk.* Bd. 73, S. 131. 1911.
- Bürger: *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie* Bd. 10, S. 191. 1912.
- Burckhardt: *Jahrb. f. Kinderheilk.* Bd. 57, S. 621. 1903.
- Burmeister, F.: *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 92, S. 19. — Bd. 92, S. 135. 1921.
- Camus und Pagniez: *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* Bd. 135, S. 325. 1910.
- Cantacuzène: *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 14, S. 378. 1900.
- Casagrandi: *Atti Soc. per gli studi della Malaria* Bd. 6. (Ref. *Biochem. Zentralb.* Bd. 4, S. 237. 1905/6.)
- Cassirer, R.: *Die vasom.-troph. Neuros.* Berlin 1912.
- Castellino und Cardi: *Il Morgagni* I, S. 625 (cit. nach Cassirer).
- Charpentier: *Lancet* II, S. 161. 1888.
- Chauffard: *Gaz. des hôp. civ. et milit.* 1895. S. 694.
- Chauffard und Troisier: *Bull. et mém. de la soc. méd. de la soc. hôp. de Paris* Bd. 26, S. 94. 1908.
- Chiarutini: *Arch. per le scienze med.* Bd. 24, S. 77. 1900.
- Choroschilow: *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 64, S. 431. 1907.
- Christy: zitiert nach *Ann. of trop. med. a. parasitol.* Bd. 4, S. 529.
- Chvostek, F.: *Über das Wesen der par. Hämoglobinurie.* Deuticke, Wien 1894.
- Citron: *Med. Klin.* 1919, S. 58.  
— *Handb. v. Kraus und Brugsch (Syphilis).* Bd. 2, 1. Teil. 1919.
- Coca und Cooke: *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie*, Bd. 21, S. 632. 1914.
- Coca und L'Esperance: *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 14, S. 139. 1912.
- Coke, F.: *Brit. med. Journ.* Nr. 3141, S. 372. 1921.
- Colman und Taylor: *Clin. soc. trans.* Bd. 23, S. 195. 1890.
- Comby: *La médic. mod.* VI., Nr. 19. 1895. (Ref. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis*, Bd. 32, S. 467. 1895.)
- Cooke: *Americ. journ. of the med. sciences* Bd. 144, S. 203. 1912.
- Cooke: *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 21, S. 623. 1914.
- Courtois - Suffot: *La médic. mod.* VI., Nr. 18. 1895. (Ref. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis*, Bd. 32, S. 467. 1895.)
- Czernecki: *Wien. klin. Wochenschr.* Nr. 42, S. 1435. 1908.
- Datta: *Il policlinico, sez. med.* Bd. 27, S. 422, 1920.
- Delabrosse: *Thèse Paris* 1889. (Zitiert nach Chvostek.)
- Dennie, Ch. und O. Robertson: *Arch. of internal med.* Bd. 16, S. 205. 1915.
- Dickinson, W. H.: *Lancet* I, S. 568. 1865. (*Med. chir. transact.* S. 175—184. 1865.)
- Dickinson, L.: *Transact. of clin. soc. London* Bd. 27, S. 230. 1894.
- Donath: *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 52, S. 1. 1904.
- Donath und Landsteiner (1): *Münch. med. Wochenschr.* Nr. 36, S. 1590. 1904.  
— (2): *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 58, S. 173. 1906.  
— (3): *Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh.* Bd. 45, S. 205. 1907.  
— (4): *Wien. klin. Wochenschr.* Nr. 45, S. 1565. 1908.  
— (5): *Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk., Wien*, Bd. 11, S. 308. 1912.  
— (6): *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie* Bd. 18, S. 701. 1913.
- Dressler: *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. 6, S. 264. 1854.
- Dudgeon, L. S.: *Journ. of Hyg.* Bd. 19, Nr. 2. 1920. (Ref. *Zentralb. f. d. ges. Med.* Bd. 15, S. 410. 1920.)
- Dutton und Todd. (Zitiert nach *Ann. of trop. med. a. parasitol.* Bd. 4, S. 529.)

- Eason (1): *Edinburgh med. journ.* Bd. 19, S. 43. 1906.  
 — (2): *Journ. of pathol. a. bacteriol.* Bd. 11, S. 167. 1906.  
 — (3): *Scott. med. a. surg. Journ.* S. 427. 1906.  
 Ehrlich (1): *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 3, S. 383. 1881.  
 — (2): *Charité-Ann.* S. 142. 1885.  
 — (3): *Berlin. klin. Wochenschr.* Nr. 22. 1899.  
 Emile - Weil und Chevalier, P.: *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris* Bd. 30, S. 35. 1914. (Ref. Kongreßbl. Bd. 9, S. 647. 1914.)  
 Esmarch. (Zitiert bei Buxbaum, *Lehrb. d. Hydrotherapie.* 2. Aufl., S. 26.)  
 Falloise: *Acad. roy. Belg.* S. 521. 1903.  
 Feigl: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 76, S. 88. 1916.  
 Feigl und Querner: *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 83, S. 197. 1913.  
 Fejes: *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 72, S. 377. 1911.  
 Fejes und Kentzler: *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 71, S. 194. 1910.  
 Fleischer: *Berlin. klin. Wochenschr.* S. 691. 1881.  
 Flesch: *Sitzungsber. d. kgl. Ges. d. Ärzte, Budapest*, 25. I. 13. (Ref. *Med. Klin.* S. 603. 1913.)  
 Flu: *Arch. f. Protistenkunde* Bd. 12, S. 323. 1908.  
 Foerster, A.: *Münch. med. Wochenschr.* Nr. 21, S. 554. 1919.  
 Foix und Salin (1): *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris* Bd. 28, S. 941. 1909. —  
   *Gaz. des hôp. civ. et milit.* Bd. 1, S. 20. 1910.  
 — (2): *Arch. de méd. exp.* Bd. 24, S. 302. 1912.  
 — (3): *Arch. de méd. exp.* Bd. 25, S. 104. 1913.  
 Frank: *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 67, S. 399. 1909.  
 Froin und Pernet: *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 76, Nr. 2, S. 72. 1914.  
 — *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 76, Nr. 3, S. 115. 1914.  
 — *Soc. biol.* Bd. 76, S. 72, 115, 259, 376. 1914.  
 Gáli, G.: *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 80, S. 372. 1914.  
 Gerber, S.: *Wien. klin. Wochenschr.* S. 1234. 1916.  
 Gilbert und Chabrol: *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 70, S. 773. 1911.  
 Gilbert, Chabrol und Bénard: *Presse méd.* Bd. 20, S. 1001. 1912. (Ref. Kongreßzentralbl. Bd. 4, S. 580. 1913.)  
 Girardi, P.: *Hämatologie* Bd. I, H. 3, S. 358. 1920. (Ref. Kongreßzentralbl. Bd. 15. 1920.)  
 Giroux, L.: *Ref. Fol. haemat.* Bd. 19, S. 132.  
 Glässner und Pick: *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie* Bd. 9, S. 581. 1911.  
 Grafe: *Dtsch. med. Wochenschr.* Nr. 44, S. 2035. 1911.  
 Grafe und Graham: *Münch. med. Wochenschr.* S. 2257. 1911.  
 Grafe und Müller: *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 59, S. 97. 1908.  
 Grimm: *Dtsch. med. Wochenschr.* S. 175. 1910.  
 Gruber (und Ruzicka): *Wien. klin. Wochenschr.* Nr. 40, S. 1097. 1903.  
 Guggenheimer: *Münch. med. Wochenschr.* S. 1392. 1911.  
 Günther: *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. 251, S. 141. 1924.  
 Gussenbauer, R.: *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 18, S. 616. 1913.  
 Habersohn: *Lancet* I, S. 158. 1870.  
 Haendel: *Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte* Bd. 28, S. 523. 1908.  
 Haessler, H.: *Journ. of exp. med.* Bd. 35, S. 515. 1922. (Ref. Kongreßzentralbl. Bd. 24, S. 332. 1922.)  
 Hannema, L. S. und J. R. Rytma: *Lancet* 203, Nr. 24, S. 1217. 1922.  
 Harley: *Lancet* I, S. 568. 1865. (Med. chir. transact. Nr. 48. 1865.)  
 Hassal: *Lancet* II, S. 368. 1865  
 Hayem: *Gaz. des hôp. civ. et milit.* S. 281. 1889.  
 Henry: *Journ. of med. science* Bd. 2, S. 10. 1894.  
 Herringham: (Ref. *Virchow-Hirsch Jahresb.* Bd. 2, S. 288. 1887.)  
 Hertz und Mamroth: *Arch. de méd. exp.* Bd. 24, S. 561. 1912.  
 Hirschfeld: *Arch. f. Hyg.* Bd. 63, S. 237. 1907.  
 Hirschfeld und Klinger: *Dtsch. med. Wochenschr.* Nr. 32, S. 1607. 1914.  
 Hittmayr: *Wien. klin. Wochenschr.* Nr. 15, S. 431. 1925.  
 Hoover und Stone: *Arch. of internal med.* Bd. 2, S. 392. 1908.



- Hymans van den Bergh (1): Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 27, S. 1251. 1909.  
 — (2): Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 35, S. 1609. 1909.  
 — (3): Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Bd. 2, S. 188. 1909.  
 Jacobsthal E.: Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 13.  
 Jedlicka, F.: Časopis lékařů českých. Bd. 59, Nr. 9—11. 1920. (Ref. Kongreßzentralbl. Bd. 13, S. 449. 1920.)  
 — Sbornik lékařský Bd. 22, S. 1. 1921. (Ref. Kongreßzentralbl. Bd. 22, S. 228. 1922.)  
 Jehle: Wien. klin. Wochenschr. Nr. 9, S. 325. 1913.  
 Jesionek: Handb. d. Geschlechtskrankh. v. Finger, Jadassohn, Ehrmann u. Gross. Bd. III/1, 1913.  
 Jones, Ch. M.: Med. clin. of N.-A. Boston, Bd. 5, S. 1421. 1922. (Ref. Kongreßzentralbl. Bd. 24, S. 183. 1922.)  
 Jones, Ch. und B. Jones: Arch. of internal med. Bd. 29, S. 669. 1922.  
 Joseph: Verhandl. d. dtsh. dermatol. Ges. S. 248. 1889.  
 Kämmerer und Mayer: Fol. haem. Bd. 7, S. 91. 1909.  
 Kanthock, Durham und Blandford: Roy. Soc. proc. Bd. 64, S. 100. 1898. (Zitiert nach Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 4, S. 529.)  
 Kast: Dtsch. med. Wochenschr. S. 840. 1884.  
 Kaznelson, P.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, S. 46. 1922.  
 Kindborg: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 48, S. 335. 1908.  
 Királyfi: Fol. Serol. Bd. 5, S. 277. 1910.  
 Klein, O.: Berlin. klin. Wochenschr. S. 974. 1920.  
 Kober: Zentralbl. f. Gynäkol. Bd. 25, S. 530. 1901.  
 Kobler und Obermayer: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 13, S. 163. 1888.  
 Koester: Therap. Monatsber. S. 54. 1893.  
 Kretz: Wien. klin. Wochenschr. Nr. 18, S. 528. 1903.  
 Krisowski: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 40, S. 57. 1895.  
 Krockiewicz: Wien. klin. Wochenschr. Nr. 14, S. 487. 1911.  
 Küssner: Dtsch. med. Wochenschr. S. 475. 1879.  
 Kumagai und Inoue (1): Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 8, S. 361. 1912.  
 — (2): Mitt. d. Univ. Tokio, X, Heft 3. 1912.  
 Kwassawoi: Ref. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 32, S. 387. 1900.  
 Landsteiner (1): Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 27, S. 361. 1900. — Wien. klin. Wochenschr. S. 1132. 1901.  
 — (2): Münch. med. Wochenschr. S. 1812. 1903. N. 18, N. 42.  
 — (3) und Reich: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 58, S. 213. 1907.  
 Landsteiner und Jagič: Münch. med. Wochenschr. S. 764. 1902.  
 Landsteiner und Leiner: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 38, S. 548. 1905.  
 Landsteiner und Reich: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 39, S. 83, 309. 1905.  
 Langstein: Med. Klin. Nr. 45, S. 1140. 1905.  
 Lattes, L.: Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 1219. 1923.  
 Lehzen: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 12, S. 307. 1887.  
 Lepine: Rev. mens. de méd. et de chirurg. S. 722. 1880.  
 Leube: Sitzungsber. d. phys. med. Ges. z. Würzb. S. 29. 1886.  
 Levaditi: Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 16, S. 233. 1902.  
 Levy: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 81, S. 359. 1904.  
 Levy - Valensi: Gaz. des hôp. civ. et milit. Bd. 2, S. 1515. 1910.  
 Lichtheim (1): Volkm. Samml. klin. Vortr. Nr. 134, S. 1148. 1878.  
 — (2): Korresp.-Bl. f. Schweiz. Ärzte Nr. 13. 1883.  
 Lindbom: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 79, S. 147. 1913.  
 Liokumowicz, S.: Zeitschr. f. Urol. Bd. 7, S. 579. 1913.  
 Lissauer: Arch. f. Hyg. Bd. 63, S. 331. 1907.  
 Lommel, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1090.  
 London: Arch. de biol. St. Petersb. Bd. 8, S. 285.  
 Lóránt: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 126, S. 148. 1908.  
 Löwit: Sitzungsber. d. Wien. Akad. 113, Abt. III, 1904.

- Lüdke, H.: Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 4, S. 103. 1924.  
Lutz, W.: Dermatol. Zeitschr. Nr. 28, S. 136. 1919.  
Luzzatti und Sorgente: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 32, S. 183. 1901.  
Mackenzie (1): Lancet II, S. 155. 1879.  
— (2): Lancet II, S. 862. 1883.  
— (3): Lancet I, S. 156, 198, 243. 1884.  
Mackenzie, George M.: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 20, S. 276. 1923; Bd. 22, S. 278. 1925.  
Mandelbaum, M.: Münch. med. Wochenschr. S. 1229. 1920.  
Mannaberg und Donath: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 65, S. 285. 1900.  
Martini: Reform. med. Bd. 4, S. 482. 1900.  
Massaglia und Tarabini: Gaz. d. Osp. Nr. 154. 1908. (Ref. Fol. haematol. IX/II, S. 238. 1910.)  
Matko: Wien. klin. Wochenschr. Nr. 3, 5 u. 7. 1918.  
Matsuo: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 107, S. 335. 1912.  
Mattiolo und Tedeschi: Wien. med. Wochenschr. S. 258. 1904. (Rif. med. S. 337. 1903.)  
Mesnet: Arch. génér. de médec. I, S. 513. 1881.  
Meyer, Fr. G. A.: Münch. med. Wochenschr. S. 300. 1910.  
Meyer - Betz (1): Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 101, S. 85. 1911.  
— (2): Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 103, S. 150. 1911.  
Meyer und Emmerich: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 96, S. 287. 1909. (Vgl. auch Verhandl. d. Naturf. u. Ärzte S. 66. 1908.)  
Michaelis: Dtsch. med. Wochenschr. S. 51. 1901.  
Micheli: Clinic. med. ital. 1915.  
Miller: Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 7, S. 1921. 1912.  
Mino, P.: Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 45, S. 1534. 1924.  
Mohr: Berlin. klin. Wochenschr. S. 331. 1908.  
Monro: Rayn. disease, Glasgow 1889. (Zitiert bei Cassirer.)  
Morgan: Lancet II, S. 9. 1889.  
Morgenroth und Reicher: Berlin. klin. Wochenschr. S. 1200. 1907.  
Moro und Noda: Münch. med. Wochenschr. Nr. 11, S. 545. 1909.  
Moss: Fol. serol. Bd. 7, S. 1117. 1911.  
Muir und Mc. Nee: Journ. of pathol. a. bacteriol. Bd. 16, S. 410. 1911—1912.  
Müller, R.: Wien. med. Wochenschr. Nr. 26, S. 1076. 1916.  
Murri (1): Riv. clin. di Bologna 1879. (Zitiert bei Chvostek.)  
— (2): Riv. clin. di Bologna 1880. (Zitiert bei Chvostek.)  
— (3): Riv. clin. di Bologna 1885. (Zitiert bei Chvostek.)  
— (4): Allg. Wien. med. Zeitg. Nr. 25—32. 1885.  
Myers: Transact. of the Americ. clin. soc. S. 336. 1885.  
Nakamura, Y. und S. Yabe: Mitt. d. Kais. Akad. Tokio, Bd. 18, S. 30. 1917.  
Nanba, M.: Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 15, S. 594. 1925.  
Nattan - Larrier: Bull. de la soc. de pathol. exot. III, S. 425. 1910.  
Neufeld und Haendel: Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte Bd. 28, S. 198. 1908.  
Neilson und Terry: Arch. of internal med. Bd. 5, S. 577. 1910.  
Nissle: Arch. f. Hyg. Bd. 54, S. 343. 1905.  
Nobel (1): Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk., Wien, Bd. 11, S. 307. 1912.  
— (2): Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk., Wien, Bd. 12, 1913.  
Nolf: Bull. et mém. de la soc. méd. de Paris Bd. 28, S. 687. 1909.  
Nothnagel: Sanitätsber. üb. d. preuß. Armee, 1894—1896. (Zitiert bei Rosenthal.)  
Ottenberg, Kaliski und Friedmann: Journ. of med. research Bd. 28, S. 141. 1913.  
Paul, Fr.: Klin. Wochenschr. Nr. 4, S. 166. 1925.  
Pavy: Lancet II, S. 33. 1866.  
— Transact. of the path. soc. of London, Bd. 18, S. 157. 1868. (Chvostek.)  
Péhu, Chaliier und Contamin: Lyon méd. Bd. 129, S. 574. 1920. (Ref. Kongreßzentralbl. Bd. 14, S. 332. 1920.)  
Pel: 24. Kongr. f. inn. Med. 1907. (Ref. Wien. klin. Wochenschr. 1907, S. 816.)  
Polak Daniels und Hannema: Folia microbiolog. Bd. 4, Heft 3. 1916.  
Ponfick (Virchows Arch. Bd. 62): Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 28. 1874.

- Popper: Österr. Zeitschr. f. prakt. Heilkd. S. 657. 1868.
- Porges und Strisower: Wien. klin. Wochenschr. Nr. 5, S. 193. 1913.
- Prášek, E.: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., B. 20, S. 146. 1913.
- Pribram, H.: Ref. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 14, S. 403. 1914.
- Ref. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 50, S. 1401. 1915.
- Pribram, H.: Ref. Med. Klin. Nr. 15, S. 658. 1914.
- Pringsheim (1): Münch. med. Wochenschr. S. 1757. 1912.
- (2): Med. Klin. S. 254. 1913.
- Prior: Münch. med. Wochenschr. S. 695. 1888.
- Ralfe (1): Lancet II, S. 764. 1886.
- (2): Lancet II, S. 953, 1008. 1888.
- Reber: Korresp.-Blatt d. Schweizer Ärzte Bd. 36, S. 1140. 1915. (Vereinsber. d. Med. Ges. Basel.)
- Reicher: Berlin. klin. Wochenschr. 1908, S. 1838.
- Reiss: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 78, S. 723. 1913.
- Riegel: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 59, S. 114. 1874.
- Rietschel: Charité-Annalen Bd. 31, S. 124. 1906.
- Robertson, O. H. und P. Rous: Journ. of exp. Med. Bd. 35, S. 141. 1922.
- Robin: Gaz. des hôp. civ. et milit. Nr. 61. 1888. (Wien. med. Bl. 188, Nr. 38.)
- Rodet: Lyon méd. Nr. 18. 1884.
- Roger: Rev. vétér., 34. année, Nr. 5. (Ref. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., I, S. 580. 1909.)
- Rohrer: Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk. Bd. 39, S. 165. 1901.
- Rosenbach: Berlin. klin. Wochenschr. S. 132. 1880.
- Berlin. klin. Wochenschr. S. 751. 1884.
- Rosenthal: Dtsch. militärärztl. Zeitschr. Bd. 37, S. 585. 1908.
- Rosin: Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. S. 454. 1910.
- Roth: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 110, S. 77. 1913.
- Rous, P. und O. H. Robertson: Journ. of exp. med. Bd. 24, S. 509. 1918.
- Sachs und Morgenroth: Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 9 u. 10. 1902.
- Salén: Ref. Med. Klin. 1921, Nr. 48.
- Savtchenko: Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 16, S. 106. 1902.
- Scheidemantel: (Ärztl. Verein in Nürnberg., Sitzungsber.) Ref. Münch. med. Wochenschr. S. 2500. 1909.
- Schellong, Fr.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 34, S. 82. 1923.
- Schiassi: Il policlinico, sez. med. Bd. 27, S. 346, 397. 1920.
- Schlikoff: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 18, S. 576. 1876.
- Schneider: Arch. f. Hyg. Bd. 65. S. 305. 1908.
- Arch. f. Hyg. Bd. 70, S. 40. 1909.
- Schultze: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 13, S. 500. 1874.
- Schurig: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 41, S. 29. 1898.
- Senator: Eulenb. Real.-Enzykl. Bd. 6. 1909.
- Silvestri, T.: Policlinico, sez. prat. Bd. 28, S. 1203. 1921.
- Siredey: Gaz. des hôp. civ. et milit. S. 666. 1895.
- Southey: Lancet I, S. 717. 1883.
- Stempel: Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 5, Nr. 5—6. 1902.
- Takahara, G.: Ref. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Bd. 2, S. 1008. 1910.
- Tannahill: Brit. med. journ. Bd. 2, S. 1213. 1886.
- Tauber: Prag. med. Wochenschr. S. 437. 1902.
- Torday: Sitz. kgl. Ges. d. Ärzte in Budapest, 25. I. 1913. (Ref. Med. Klin. S. 602. 1913.)
- Tramontano, V.: Rass. intern. di clin. e terap. Bd. 2, 1921. (Ref. Kongreßzentralbl. Bd. 21, S. 328. 1922.)
- Van t'Hoff: Berlin. klin. Wochenschr. S. 745. 1897.
- Vincent und Chauffard: Sem. méd. S. 601. 1909.
- Viola: Policlinico, Bd. 2, S. 507. 1895.
- Vogl: Münch. med. Wochenschr. S. 15. 1910.
- Weil und Chevalier: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 75, S. 475. 1913.
- Weinberg, Fr.: Münch. med. Wochenschr. S. 422. 1921.

- Weis - Ostborn, W.: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 37, S. 165. 1923.
- Widal, Abrami und Brissaud: Sem. méd. Nr. 52, S. 613. 1913.  
— Presse méd. 1921, Nr. 29, S. 181.
- Widal, Abrami und Lermoyer: Presse méd. Nr. 18, S. 189. 1922.
- Widal, Abrami und Vallery - Radot: Presse méd. Nr. 29, S. 781. 1921.
- Widal, Brissaud und Abrami: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 75, S. 429, 502, 651. 1913.
- Widal und Rostaine: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 57, S. 321, 372. 1905.
- Wieland: Korresp.-Bl. d. Schweizer Ärzte, Bd. 36, S. 1140. 1915. (Vereinsber. d. med. Ges. Basel.)
- Wiltshire: Lancet II, S. 784. 1870.
- Winternitz, M.: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 7, S. 201. 1924.
- Winternitz, W.: Die Hydr. auf phys. u. klin. Grundlage 1879.
- Wollmann: Ann. de l'inst. Pasteur Nr. 12, S. 1063. 1913.
- Yamada: Mitt. d. med. Ges. zu Tokio, Bd. 23, Heft 23. 1909. (Zitiert bei Matsuo.)
- York, W.: Ann. of trop. med. a. parasitol., Bd. 4, S. 529. 1910—11.
- York, W. und Macfie: Brit. journ. of exp. pathol. Bd. 2, S. 115. 1921. (Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 74, S. 115. 1923.)
- Young, W. W.: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 62, S. 356. 1914.

# IV. Studie zur Serologie der Influenza.

Von

Herbert Lubinski-Breslau.

## Einleitung.

Als gegen Ende der letzten Pandemie in den 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts Richard Pfeiffer seine Arbeit über die Ätiologie der Influenza veröffentlichte, hatte er das wichtigste Problem einer die Ärzteschaft seit Jahrhunderten interessierenden Frage gelöst. Die gerade an der Grenze der Sichtbarkeit stehende Größe der Mikroorganismen und ihre, ganz besondere Anforderungen an den Nährboden stellende, schwere Züchtbarkeit gaben eine Erklärung ab für die bis dahin ohne Erfolg ausgeführten bakteriologischen Forschungen. Auf Grund der Pfeifferschen Angaben konnte dann überall der Nachweis dieser feinen, gramnegativen, streng hämoglobinophilen Bacillen erfolgreich geführt werden, und allgemein galt der Influenzabacillus als der Erreger der epidemischen Influenza.

In den Jahren nach der Jahrhundertwende aber wurden Zweifel an der ätiologischen Bedeutung dieser Bacillen laut. Bei einigen kleineren Lokal-epidemien gelang der Nachweis der Pfeifferschen Stäbchen nur sehr spärlich oder gar nicht, andererseits konnten sie bei verschiedenen akuten Infektionskrankheiten, wie Masern, Keuchhusten, Scharlach, nachgewiesen werden: und so sprachen Sacquepée, Besancon und de Yong, in Deutschland vor allem Kruse und seine Schule, dem Influenzabacillus jede Bedeutung als Erreger der Influenza ab und erklärten ihn für einen Mischinfektionserreger.

In diesem Widerstreit der Meinungen erhoffte man eine Klärung von einer neuen Pandemie. Diese erschien, man möchte fast sagen, pünktlich, ein Menschenalter nach ihrem letzten Auftreten. Ausgestattet mit dem Rüstzeug der modernen Bakteriologie und Serologie hat sich eine gewaltige Anzahl von Untersuchern auf die Erforschung ihrer Ätiologie gestürzt, um endlich zu einer endgültigen Klärung über die Bedeutung des Pfeifferschen Influenzastäbchens zu kommen. Ziehen wir aber das Fazit aus all dieser Arbeit, so müssen wir bekennen, daß von einer einheitlichen Auffassung über die Bedeutung des Influenzabacillus noch keine Rede sein kann.

Zwei Anschauungen stehen sich schroff gegenüber: In weitaus größerer Zahl die Anhänger der von Pfeiffer vertretenen Ansicht, die im allgemeinen diejenigen umfaßt, denen der Nachweis des Influenzabacillus mit einer gewissen Regelmäßigkeit gelungen ist. Auf der anderen Seite die Gegner der Pfeiffer-

schen Lehre, die seinen Bacillus entweder gar nicht oder nur sehr inkonstant nachweisen konnten, oder aber trotz Bacillennachweises auf Grund theoretischer Überlegungen zur Zurückweisung des Influenzabacillus kommen.

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle auf diese auffälligen negativen Ergebnisse etwas näher einzugehen. Die Zahl derer, die vergeblich nach dem zarten Stäbchen fahndeten, ist nicht klein. Von ihnen seien folgende genannt: Braun, Gruber, Friedemann, Mandelbaum, Grätz, Schottmüller, Kruse, Schmorl, Kiskalt, Selter u. a. Als besonders auffällig möchte ich die Tatsache hervorheben, daß mehrfach sogar in derselben Stadt von den verschiedenen Untersuchern entgegengesetzte Befunde erhoben wurden.

Der Grund für die negativen Befunde ist aber wohl weniger im Fehlen der Influenzabacillen zu suchen, als vielmehr in einer mangelhaften Technik, wie es schon mehrfach hervorgehoben worden ist. Wenn ich auf die einzelnen Fehlerquellen eingehen darf, so ist zunächst die Auswahl des Materials zu bedenken. In der Hauptsache wird es sich um die Untersuchung von Sputa, Rachenabstrichen und Leichenorganen handeln. Zunächst die Sputa: Es ist selbstverständlich, daß es sich auch um wirkliche Influenza handeln muß, die bei leichterem Verlauf und in ihren Anfangsstadien — und gerade dabei sind Reinkulturen und massenhaftes Vorkommen von Influenzabacillen am ehesten zu erwarten — in Epidemiezeiten wohl nicht allzu selten fälschlicherweise als vorliegend angenommen wird. Auf die Bedeutung des Heraussuchens der richtigen Teile, der eitrigen linsenförmigen Kerne im Influenzasputum hat Pfeiffer selbst in seiner grundlegenden Arbeit bereits hingewiesen. Bei den schweren Formen der Grippe, die mit Komplikationen einhergehen, spielen, wie allbekannt, die eitrigen Lungenerkrankungen eine große Rolle, und da erscheint es nicht verwunderlich, daß die äußerst labilen Influenzabacillen auch im Sputum durch die sekundär eindringenden Eitererreger überwuchert, ja vielleicht ganz verdrängt werden.

Nun ist ja als beliebter Sitz des Influenzabacillus die Schleimhaut des Rachens anzusehen, und zahlreiche Untersuchungen bestanden in Abstrichen von verschiedenen Stellen dieser Höhle. Dabei gibt es Fehlerquellen, die das Resultat der Untersuchung wesentlich zu ungunsten des Influenzabacillus verschieben können. So haben Winchell und Stillmann nachgewiesen, daß Abstriche von den Tonsillen, wie wir sie von der Diphtherie her zu machen gewohnt sind, ein viel schlechteres Ergebnis zeitigten als diejenigen der hinteren Wand des Pharynx. Die ersteren weisen auch eine viel größere Menge anderer Bakterien auf, so daß die wenigen, evtl. vorhandenen Influenzabacillen leicht durch Überwucherung verdeckt werden können.

Und schließlich das Leichenmaterial: Hier sind wohl häufig schwerste Eiterprozesse vorhanden. Sucht man in diesen, dann sind die Ergebnisse für Influenzabacillen negativ, dagegen eine Unzahl sekundär eingewanderter Kokken verschiedenster Art und je nach dem Zeitraum zwischen Tod und Obduktion postmortal eingedrungene Bakterien zu finden. Ich konnte während des Wiederaufflammens der Epidemie zu Beginn des Jahres 1920, geschult durch Pfeiffers persönliche Unterweisung, in 100% der Fälle den Influenzabacillus nachweisen, indem ich für die Untersuchung diejenigen Teile der Lunge aussuchte, die gerade an der Grenze des Gesunden lagen.

Wie wichtig auch die schnelle Verarbeitung des Materials ist, zeigen die Versuche Löwenhardts. Am Krankenbett verarbeitete Abstriche wiesen einen Prozentsatz von 91,11 positiver Ergebnisse auf; 4–5 stündige Verzögerung ließ diesen Prozentsatz auf 30,4 sinken und nach 24 Stunden war es überhaupt nicht mehr möglich, Influenzabacillen zu züchten.

Den wichtigsten Punkt aber stellt die Nährbodenfrage dar. Ich komme auf diese im Verlauf meiner Arbeit noch ausführlich zu sprechen und möchte mich hier darauf beschränken, auf die außerordentlichen Anforderungen hinzuweisen, die der Influenzabacillus an das Nährmedium stellt. Hier dürfte die Erklärung für so manches negative Ergebnis zu suchen sein.

So drohen mannigfache Klippen demjenigen, der nach Influenzabacillen sucht. Eine einzige genügt, um ihn scheitern zu lassen. Wie häufig aber wird nicht einer, sondern mehrere der angeführten Punkte die Schuld am negativen Erfolge tragen!

Eine andere Gruppe von Gegnern der Pfeifferschen Lehre sind diejenigen, die zwar zum Teil die Influenzabacillen nachweisen konnten, sie aber nur für eine Begleiterscheinung halten, ihnen die ätiologische Bedeutung absprechen und andere Gebilde an ihre Stelle setzen. Zu ihnen gehört Bernhard mit seinem grampositiven *Diplococcus epidemicus*, Leitner, der Entdecker des gramnegativen *Diplostreptokokkus*, Stephan, der den von ihm gefundenen Erreger *Diplococcus mucosus* Leipzig benannte, der wahrscheinlich identisch mit dem *Diplococcus mucosus* Lingelsheim ist. Ferner wäre zu nennen Wieners polymorpher Diplokokkus, den er aus Sputum und Leichenorganen züchten konnte und den ich nach der Beschreibung für einen Pneumokokkus halten möchte. Angerer züchtete aus dem Blut mit Grippeputum infizierter Ratten in Traubenzuckerbouillon kleinste Körnchen, die er als Erreger der Epidemie ansieht. Ähnliche Gebilde sahen wohl Prell und Binder in ihrem *Aenigmoplasma influenzae*. Kronberger, Poepelmann und Leschke fanden feinste Körnchen im Blut von Grippekranken, ein Befund, der von Burkard zwar bestätigt worden ist, in dessen Deutung er sich aber sehr vorsichtig ausdrückt. Alle diese Befunde scheinen mir sehr zweifelhafter Natur. Abgesehen davon, daß die Versuche immerhin noch einer viel weitergehenden Nachprüfung bedürfen, ist mit der Wahrscheinlichkeit zu rechnen, daß es sich bei den letztgenannten um Kunstprodukte handeln kann, worauf von Paschen, Olsen, Bonhoff, Hübschmann, Neufeld und Papamarku hingewiesen wird. Andere haben versucht, ein filtrierbares Virus nachzuweisen. Die meisten Versuche dieser Art von Kruse, Schmidt, Dörr, Uhlenhuth, Moreschi, Friedberger und Konitzer und noch andere mehr sind negativ geblieben. Nur Selter und Leschke ist es angeblich gelungen, mit dem Filtrat eines Grippeputums influenzaähnliche Krankheitsbilder hervorzurufen. Die beiden Versuche von Selter aber sind sehr anfechtbar, und Leschkes Ergebnisse fallen in den Monat September 1918, in eine Zeit, in der Grippeerkrankungen auch sonst nicht gerade selten gewesen sind.

Nicolle und Lebailly geben an, durch subcutane Injektion filtrierter Grippeputa bei 2 Personen am 6. Tage eine leichte Grippe hervorgerufen zu haben, während intravenös gespritzte Menschen keinerlei Erkrankungserscheinungen zeigten, selbst bei wiederholten Versuchen. Die lange Dauer der In-

kubation wie auch die Unbestimmtheit der klinischen Erscheinungen eines derartig leichten Grippeanfalls lassen im Verein mit der geringen Zahl der vorliegenden Versuche die Befunde als zum mindesten sehr zweifelhaft erscheinen.

So zeigen alle derartigen Versuche im großen ganzen ein sehr wenig befriedigendes Resultat, um nicht zu sagen, daß sie völlig negativ verlaufen sind. Wahrscheinlich sind sogar alle die Gebilde, wie Angerer's filtrierbarer Organismus, Leschkes Mikrozoon influenzae und Prells Aenigmoplasma, nichts anderes als degenerierte Influenzabacillen. Hat mir doch Pfeiffer selbst derartige körnchenartige Gebilde in den Ausstrichen pneumonischer Infiltrate gezeigt, aus denen Reinkulturen von Influenzabacillen gezüchtet wurden. Prausnitz ist es dann auf Anregung Pfeiffers gelungen, durch Injektion von Influenzabacillen in die Bauchhöhle von Meerschweinchen dieselben Gebilde durch Punktion wiederzugewinnen. Mit Recht faßt Pfeiffer diese Splitterchen als unter der Einwirkung des menschlichen Körpers degenerierte Influenzabacillen auf, deren Größe ihnen wohl gestattet, Filterkerzen zu passieren. Und so lassen sich die gegen Pfeiffers Lehre gerichteten Versuche sogar zu einer Stützung seiner Anschauung verwenden.

Wir sehen also, daß von dem, was die Gegner Pfeiffers an die Stelle seines Influenzabacillus setzen wollen, nicht viel übrigbleibt, und die Annahme eines filtrierbaren Virus bedeutet nur einen Ausweg, dessen Berechtigung durch ausreichende Versuche in keiner Weise gestützt ist.

So geht denn der Streit der Meinungen weiter. Wieder sind wir genötigt, von der in einigen Jahrzehnten wohl abermals zu erwartenden Epidemie eine endgültige Entscheidung zu erhoffen.

---

Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, eine ausführliche Übersicht über die bisher erschienene Literatur der Serologie der Influenza und des Influenzabacillus zu geben und über meine auf diesem Gebiet erhobenen Befunde zu berichten, die einen Teil der von mir seit 1920 im hiesigen Institut ausgeführten Arbeiten über die Epidemiologie und Bakteriologie der Influenza darstellen.

Der Beweis für die Erregernatur eines Mikroorganismus ist als erbracht anzusehen, wenn es gelingt, die parasitären Mikroorganismen in allen Fällen der betreffenden Krankheit aufzufinden, sie ferner in solcher Menge und Verteilung nachzuweisen, daß alle Krankheitserscheinungen dadurch ihre Erklärung finden, und wenn man endlich mit der erhaltenen Reinkultur das typische Krankheitsbild im Tierkörper zu reproduzieren in der Lage ist. Von diesen drei Forderungen Robert Kochs ist die letzte wohl als die am meisten beweisende anzusehen. Die Erfahrungen aber haben die Gültigkeit dieses Satzes insofern eingeschränkt, als zwar der positive Ausfall des Tierexperimentes einen sicheren Beweis darstellt. Das negative Ergebnis der Verimpfung menschenpathogener Keime auf Versuchstiere aber läßt eine Verneinung der Ätiologie nicht zu. Ebenso wie Typhus, Ruhr, Gonorrhöe, Meningitis epidemica und noch andere menschliche Infektionskrankheiten auf unsere üblichen Versuchstiere nicht übertragen werden können, ebenso ist dies auch bei der epidemischen Influenza bisher nur in wenigen Affenversuchen gelungen. Die ersten Experimente hat seinerzeit Pfeiffer selbst angestellt. Er injizierte einmal eine Blutagarkultur durch die Brustwand in die Lunge, das andere Mal wurde eine Platinöse mit Bakterien



in die Nasenschleimhaut verrieben. In beiden Fällen erkrankten die Tiere an Fieber und katarrhalischen Erscheinungen. An diese Versuche knüpften dann 1920 Blake und Cecil an. Die verwendete Kultur stammte aus der Lunge eines an Influenzapneumonie verstorbenen Kindes; nach 6wöchiger Fortzucht auf künstlichen Nährmedien wurde sie durch Mäusepassagen für diese Tierart virulent gemacht und im Anschluß daran durch 13 Affen geschickt mit dem Erfolg, daß schließlich 0,1 ccm 18stündiger Bouillonkultur eine Maus binnen 48 Stunden tötete. Für den Hauptversuch, der an Affen (*Macacus Rhesus* und *Cebus capucinus*) angestellt wurde, wurden nur frisch aus dem Tier gezüchtete Kulturen oder die Peritonealexsudate direkt verwendet, da es sich erwies, daß bereits eine geringe Zahl von Überimpfungen auf künstlichen Nährböden völlige Avirulenz herbeiführte. In der ersten Versuchsreihe wurde das Material in die Nase allein oder auch gleichzeitig in den Mund gebracht, in der zweiten vorsichtig in das Lumen der Trachea gespritzt. Die dadurch hervorgerufenen Krankheitsbilder ähneln in hohem Grade der menschlichen Influenza: nach kurzer, nur wenige Stunden dauernder Inkubation treten die ersten Erscheinungen eines starken Schnupfens auf, dem bei Übergreifen der Krankheit auf die tieferen Luftwege trockener Husten folgt. Wechselndes, nicht sehr hohes Fieber begleitet die 3—5 Tage dauernde Erkrankung. In einigen Fällen trat dann noch eine Bronchopneumonie auf, wobei es gelang, die Influenzabacillen bei den im akuten Stadium getöteten Tieren in Reinkultur wiederzugewinnen. In 6 Fällen von Tracheitis und Bronchitis waren 2mal die Influenzabacillen in Reinkultur, 4mal im Gemisch mit *Staphylococcus albus*, *Streptococcus non haemolyticus* oder gramnegativen Mikrokokken kulturell feststellbar. Bei den nach der Gesundung getöteten Tieren blieben die kulturellen Untersuchungen steril. Der pathologisch-anatomische Befund zeigte eine weitgehende Übereinstimmung mit der menschlichen Influenza. Diese schönen Versuche scheinen mir, wenn sie auch noch der Nachprüfung bedürfen, den Beweis für die Bedeutung des Influenzabacillus zu erbringen, und ich kann mir die Ansicht Levinthals nicht zu eigen machen, daß zum endgültigen Beweis auch noch Spontaninfektion notwendig sei.

### Literaturbesprechung.

An die Stelle des versagenden Tierexperimentes sind nun mit Erfolg die spezifischen serodiagnostischen Reaktionen getreten, die uns über die Wechselbeziehungen zwischen Parasit und Wirt Aufklärung geben. Nach zwei Richtungen hin bewegten sich die Untersuchungen der modernen Zeit: erstens einmal vermittels künstlich hergestellter spezifischer Sera die Einheitlichkeit des Pfeifferschen *Bacillus* festzustellen bzw. besondere Gruppen zu ermitteln, die als Erreger der Pandemie in Frage kämen, ein Problem, dem hauptsächlich die Amerikaner nachgegangen sind, und zweitens vermittels der Widalschen Reaktion nachzuprüfen, ob die im Körper gefundenen Influenzabacillen imstande sind, die Umstimmung der serologischen Verhältnisse hervorzurufen, deren sichtbare Äußerung wir von anderen in ihrer Bedeutung für die Ätiologie sicher bekannten Mikroorganismen her berechtigt sind, als Beweis für den kausalen Zusammenhang zwischen Bakterien und Krankheit anzusehen.

Auch an Versuchen, vermittels des Phänomens der Komplementablenkung die eben genannten Ziele zu erreichen, hat es nicht gefehlt, Versuche, die mir aussichtsreicher scheinen wollen als die erstgenannten der Agglutination, die aber noch zuwenig zahlreich sind, als daß sie einen ausreichenden Beweis abgeben könnten.

Nur vereinzelt sind in den ersten Jahren nach der Entdeckung Pfeiffers Versuche gemacht worden, die Serologie in den Dienst der Influenzaforschung zu stellen. Die Arbeit von Delius und Kolle aus dem Jahre 1897, unter dem Einfluß des Rückschlages stehend, den die bei der Diphtherie mit so glänzendem Erfolge durchgeführte Serumtherapie bei ihrer Übertragung auf andere Infektionskrankheiten erlitten hatte, verneinte jede Möglichkeit einer aktiven oder passiven Immunisierung. Alle Versuche, den Nachweis der Immunkörperbildung durch den Pfeifferschen Versuch zu führen, fielen völlig negativ aus. Es gelang weder durch allmählich steigende Dosierung die Dosis letalis minima merklich zu erhöhen, noch auch konnte durch Einverleibung eines Immunserums der Tod der Versuchstiere verhindert werden. Wir wissen heute, daß es zur Gewinnung eines brauchbaren Immunserums einer viel intensiveren Vorbehandlung bedarf, als sie von Delius und Kolle durchgeführt wurde. Es kommt hinzu, und darauf haben Bieling und Joseph besonders hingewiesen, daß bei der geringen, ja überhaupt mangelnden Pathogenität des Influenzabacillus für die benutzten Versuchstiere der Pfeiffersche Versuch ungeeignet ist.

4 Jahre später erschien über dasselbe Thema eine Arbeit von Slatineano aus dem Pasteurschen Institut; auch hier waren die Erfolge nicht sehr ermutigend, wenn auch nicht ganz so negativ wie bei Delius und Kolle. Von 100 intraperitoneal mit steigenden Dosen lebender Influenzabacillen vorbehandelter Meerschweinchen wiesen 9 positive Ergebnisse auf. Die höchstvertragene Dosis war eine 12fach tödliche. Auch einen passiven Schutz konnte Slatineano erzielen, wenn das schützende Serum 24 Stunden vor der Einverleibung der Bakterienaufschwemmung gegeben wurde; dagegen war das Serum unwirksam, wenn seine Injektion gleichzeitig mit den Bacillen erfolgte. Bei dieser Versuchs-anordnung dürfte es sich aber nicht um eine spezifische Schutzwirkung handeln, sondern vielmehr um eine unspezifische Resistenzsteigerung, die auch mit normalem Serum zu erzielen ist. Nebenher hat Slatineano auch sein Immunserum auf agglutinierende Wirkung geprüft und positive Resultate bis zu einer Serumverdünnung von 1:80 gehabt.

Die Fehlerquellen der Delius und Kolleschen Versuche richtig erkennend, ist es dann Cantani jun. gelungen, durch Verimpfung geradezu riesenhafter Mengen von Bacillen — 455 lebende Agarkulturen im Laufe von 4 Monaten, davon bei der letzten Injektion allein 150 — Serum von einem Hunde zu gewinnen, das gegen eine 100fach tödliche Dosis Meerschweinchen im Pfeifferschen Versuch Schutz bot. Cantani hat sich dann weiter auch mit der Frage der Agglutination beschäftigt. Er erzielte ein Serum, das bis zu einer Verdünnung von 1:10 000 agglutinierend wirkte. Auch das Blut von Influenzranken hat er auf seinen Agglutiningehalt gegen die aus dem betreffenden Patienten herausgezüchteten Stämme untersucht. In 2 Fällen von Bronchopneumonie war das Ergebnis negativ; nur der 3., eine klinisch unklare Erkrankung, zeigte einen Influenzawidal von 1:200.

Ohne Kenntnis der Cantanischen Versuche hat zu ungefähr gleicher Zeit Vagedes im Garnisonlazarett in Berlin gelegentlich einer kleinen Endemie das Serum von 27 grippekranken Soldaten auf seinen Agglutiningehalt geprüft. Bei Verwendung einer Kochsalzlösung von 0,4 %, die er zur Vermeidung der sonst häufig vorkommenden Spontanagglutination benutzte, fand er eine Beeinflussung der Influenzabacillenaufschwemmung in einer Serumverdünnung, die zwischen 1:50 und 1:100 schwankte. Fichtner, der 3 Jahre später diese Beobachtungen in Leipzig nachprüfen wollte, kam zu keinen einheitlichen Ergebnissen, da er bei Benutzung einer 0,8proz. NaCl-Lösung in einem hohen Prozentsatz auch in den Kontrollen Verklumpung erhielt.

Auf Veranlassung Pfeiffers hat später Odaira Untersuchungen angestellt, um die bisher bekannten hämoglobinophilen Bacillen (Influenzabacillen, *Bacillus pertussis*, *Bacillus haemophilus canis* Friedberger und *Bacillus meningitidis cerebrospinalis septicaemicus* Cohen) durch serologische Unterscheidungen zu trennen. Mit großen Tierverlusten gelang es ihm, brauchbare agglutinierende Sera herzustellen. Schwierigkeiten machte auch die Herstellung der Bakterienaufschwemmung. Die auf Taubenblutagar gezüchteten Kulturen zeigten fast immer Spontanagglutination. Diese zu vermeiden, gelang durch Zusatz von Formalin, 24 Stunden langes Schütteln und nachfolgende Filtration durch Papier. Die so gewonnenen Filtrate waren homogen und agglutinierten nicht spontan. In zahlreichen Kreuzversuchen mit aus den verschiedenen Bacillen hergestellten Seren vom Titer 1:160 konnte eine scharfe Trennung zwischen Keuchhusten, Influenzabacillen und *Bacillus* Cohen nachgewiesen werden. Dahingegen wurden der Hundebacillus vom Influenzaserum und umgekehrt die Influenzabacillen vom Serum des *Bacillus haemophilus canis* bis zur Titergrenze beeinflusst.

Bedeutungsvoller als die bisher genannten Arbeiten sind die von Marta Wollstein über dieses Problem veröffentlichten Ergebnisse. Ausgehend von hochvirulenten Stämmen, die aus Meningitidfällen gewonnen waren und deren Virulenz im Kaninchenversuch erprobt wurde, stellte sie durch 11 Monate lange Immunisierung einer Ziege ein Serum her, das zwar mäßig agglutinierend wirkte, aber bei subduraler Injektion die experimentelle Meningitis der Affen zu heilen imstande war. In einer zweiten, 4 Jahre später erschienenen Arbeit befaßte sie sich mit den Unterschieden zwischen virulenten Stämmen, stammend aus Meningitis- und Sepsisfällen, und wenig oder avirulenten, die aus dem Respirations-traktus Gesunder gezüchtet waren. Das Kriterium der Virulenz bildete die Fähigkeit einer Agarkultur, Kaninchen von 1000 g Gewicht durch intravenöse Injektion binnen 18–30 Stunden zu töten. Als einzigen serologischen Unterschied glaubt Verfasserin annehmen zu dürfen, daß avirulente Stämme nur wenig antigen wirken und schwache Antikörperbildung hervorrufen. Dagegen sind die Agglutinine wie auch die Opsonine für beide Gruppen identisch.

Einen neuen Anstoß erhielt die serologische Forschung der Influenza durch den Ausbruch der letzten Pandemie. Ich möchte mich zunächst der Besprechung der deutschen Literatur zuwenden und erst über die Versuche berichten, die sich mit dem Influenza-Widal befaßten.

Noch vor Einsetzen der großen Epidemie hat Levinthal in einem Feldlaboratorium der Westfront eine kleine Influenzaendemie benutzt, um serologische Untersuchungen anzustellen. Die Möglichkeit hierzu bot ihm der von

ihm selbst angegebene und nach ihm benannte ausgezeichnete Nährboden, der es gestattete, dichte Kulturaufschwemmungen herzustellen und die störende Nebenwirkung der Blutkörperchen des Pfeifferschen Taubenblutagars zu vermeiden. In der üblichen Weise angestellte Untersuchungen des Serums Influenzakeranker zeigten mit einem von Levinthal aus sich selbst herausgezüchteten Stamm eine Agglutination bis zu einer Verdünnung von 1 : 400, ein Ergebnis, das vom Autor mit Recht als positiv bezeichnet wird. Levinthal hat seine Versuche dann beim Einsetzen der Pandemie fortgesetzt und konnte, allerdings etwas niedrigere Titer von 1 : 25 bereits als positiv ansehend, in der Zeit vom 1.—30. Juni 1918 53,3%, vom 1.—17. Juli 85,7% positive Resultate erzielen. Bei dem 1920 erfolgten Wiederauftreten der Grippe waren die Resultate des Influenza-Widal in einer kleinen Untersuchungsserie noch besser und betragen 100% positiver Ergebnisse.

Auch von anderer Seite wurde dieser Frage Aufmerksamkeit geschenkt. Während Pfeiffer und Leichtentritt, Rose, Uhlenhuth von völlig negativen Resultaten berichten, Seligmann und Wolf die Ergebnisse ihrer Versuche als sehr fraglich hinstellen — sie hatten bei 3 Seren nur 1 mal einen Agglutinationstiter von 1 : 50 (1 : 100) —, hatten andere mehr Erfolg. Zwar scheint mir eine Agglutination in einer Serumverdünnung von 1 : 25 noch nicht als sehr beweisend anzusehen zu sein, Werte über 1 : 50 aber kann man wohl mit einiger Sicherheit als positiv ansehen. Und derartige Ergebnisse sind recht häufig erzielt worden. So konnte Fromme in einer Reihe von Fällen ausnahmslos einen Titer von 1 : 200 feststellen, während angestellte Kontrollen völlig negativ ausfielen. Auch W. Löwenthal hatte einen hohen Prozentsatz positiver Befunde. Von 22 Sera hatten 12 eine Titergrenze zwischen 1 : 100 und 1 : 400, während 7 Sera gar nicht agglutinierten. Sobernheim und Novakovicz konnten in manchen Fällen eine Wirkung der Sera bis zu einer Verdünnung von 1 : 500 beobachten. Auch die Ergebnisse von Neufeld und Papamarku, die von 27 untersuchten Proben 5 mal eine Reaktion bis 1 : 200 und 6 mal bis 1 : 50 fanden, sind in positivem Sinne zu verwerthen. Hervorzuheben wäre noch die Mitteilung von Bürger, der auf Grund der Widalschen Reaktion (1 : 100, 1 : 50, 1 : 200) in 3 Fällen ohne Bacillenbefund die Diagnose Influenzamyositis stellen konnte, und die Selbstbeobachtung Vormanns, der im Herbst 1921 an Grippemyositis erkrankte, die ebenfalls erst durch den von Levinthal angestellten Widal (1 : 400) geklärt wurde. Fürst, der mit zwei Stämmen vergebliche Versuche machte, gelang es, mit einem dritten einen positiven Widal zu erzielen bei 25 Kranken in Verdünnungen, die zwischen 1 : 50 und 1 : 400 schwankten. Weiterhin sind noch die Befunde von Korbsch, Schiemann, Materna und Pennecke zu berichten, die ähnlich den eben geschilderten sind. Bonhoff, der Agglutinationen bis 1 : 600 und 1 : 200 fand, hält seine Ergebnisse nicht für beweisend, da auch das Blut von nicht an Grippe Erkrankten bei seinen Versuchen häufig noch in einer Verdünnung von 1 : 200 agglutinierend wirkte. Nun ist es aber mit den sog. Kontrollen in Pandemiezeiten der Grippe eine etwas unsichere Sache. Ich glaube, daß man ihnen keine Beweiskraft zubilligen kann.

Auch im Auslande sind die Ergebnisse ähnlich: Fleming schließt aus seinen Befunden, daß der Influenzabacillus die Ursache der Erkrankung ist,

zum mindesten aber der Erreger einer Sekundärinfektion, die der ersten sehr schnell folgt. Die Titergrenze seiner als positiv anzusehenden Befunde schwankt zwischen 1 : 32 und 1 : 1000; diese als positiv geltenden Ergebnisse stellen 80% seiner Untersuchungen dar. Fleming weist besonders darauf hin, daß einige Stämme gut, andere gar nicht durch Patientensera agglutiniert werden.

In vielen Fällen positive Ergebnisse hatte Crofton; er hebt einen Befund hervor, in dem Agglutination in einer Verdünnung von 1 : 160 noch mehrere Monate nach der Erkrankung nachzuweisen war.

In Kalkutta untersuchte Malone das ihm zur Verfügung stehende Grippe-material auf seinen Agglutiningehalt. Von 39 Patientensera waren 7 negativ, der Rest ergab positive Resultate in einer Serumverdünnung schwankend zwischen 1 : 32 und 1 : 256. Die Verwendung heterologer Stämme ergab nicht so gute Resultate wie die homologer. Wiederholte Untersuchungen an demselben Patienten zeigten, daß die Agglutinine in der ersten Krankheitswoche erscheinen und ihr Maximum in der dritten bis vierten erreichen, um dann allmählich zu verschwinden.

Die Influenzakommission der englischen Armee weist auf das Auftreten der Agglutinine 4—10 Tage nach dem Fieberabfall hin und erblickt in dieser Erscheinung einen Beweis für die ätiologische Bedeutung des Influenzabacillus.

Weniger zahlreich sind die Versuche, vermittels künstlich hergestellter spezifischer Sera die Erkennung des Influenzabacillus sicherzustellen und die serologischen Beziehungen der einzelnen Stämme untereinander zum Gegenstand der Forschung zu machen.

Auch hier ist als erster Levinthal zu nennen, der im Verlaufe seiner oben-erwähnten Arbeiten versuchte, mittels agglutinierender Sera die von ihm unterschiedenen 4 morphologischen Typen des Influenzabacillus serologisch zu differenzieren. Er gelangte zu keinen eindeutigen Ergebnissen, konnte es auch nicht, da diese morphologischen Unterschiede weniger Eigentümlichkeiten einer besonderen Rasse sind, als vielmehr aller Wahrscheinlichkeit nach der Ausdruck einer mehr oder minder starken Degeneration. Gelingt es doch meistens, diese Abarten durch Weiterzüchtung in den gewöhnlichen Typ zurückzuverwandeln, wie andererseits Kalkbrenner zeigen konnte, daß durch den Aufenthalt auf wenig zusagenden Nährböden jeder normale Influenzabacillus zu atypischen Wuchsformen veranlaßt werden kann.

Ähnliche Absichten leiteten auch Hildegard Lemm. Sie prüfte das Blut gesunder Bacillenträger, die mehrfach Gripperezidive überstanden hatten, wie auch das Blut akut an Influenza Erkrankter. Die im Sputum bzw. Rachenabstrich gefundenen Bacillen hatten teils kokkoiden, teils stäbchenförmigen Charakter. Dementsprechend beeinflussten die Sera nur die eine oder die andere Art, während der sog. pleomorphe Typ von beiden Serumgruppen agglutiniert wurde. Zwei mit je einem der beiden Bacillentypen hergestellten Kaninchensera gaben jedoch nicht so eindeutige Resultate. Die kokkoide Form hatte, wie festgestellt werden konnte, als Antigen eine geringere und auch kürzer andauernde Wirkung als die stäbchenförmige, indem sowohl die Krankensera dieser Kategorie wie auch das mit ihnen hergestellte Kaninchenserum erstens nur einen viel niedrigeren Titer aufwiesen als die andere Art und zweitens die Agglutinine auch viel schneller aus dem Blut verschwanden.

Von anderen Arbeiten wäre weiter die von Neufeld und Papamarku anzuführen, die mit einem aus 3 Stämmen hergestellten, also polyvalenten Serum vom Titer 1 : 400 42 Kulturen prüften mit dem Ergebnis, daß 18 bis zu einer Verdünnung 1 : 200—400, 5 bis 1 : 100, 8 bis 1 : 50 und 6 gar nicht beeinflußt wurden. Auch Sobernheim und Novakovicz berichten, daß spezifische Sera eine stark agglutinierende Wirkung auf ihre Influenzastämme ausübten. Dagegen konnten Seligmann und Wolf nur eine Beeinflussung des homologen Stammes finden, und sie kommen daher zu dem Schluß, daß der Typus des Influenzabacillus in serologischer Beziehung nicht so einheitlich sei wie etwa Typhus und andere Bakterien. Die Influenzabacillen scheinen vielmehr mit Coli-, Proteus- und anderen saprophytisch vorkommenden Keimen darin übereinzustimmen, daß jeder Stamm eine andere Agglutinin erzeugende Substanz besitze. Eine gleiche Beobachtung machte auch Fleming, zieht jedoch auf Grund seiner Versuche mit Krankensera den vorsichtigeren und richtigeren Schluß, daß nicht jeder Stamm für die Agglutination geeignet sei.

Kristensen, von der Ansicht ausgehend, daß die Bedeutung der Influenzabacillen für die Ätiologie der Influenza abhängt von ihrer serologischen Einheitlichkeit, prüfte eine große Zahl von Kulturen gegen 14 verschiedene Immunsera auf ihre Agglutinierbarkeit. Es muß zunächst auffallen, daß die Titer dieser Sera relativ niedrig sind: 5 weisen nur einen Titer von 1 : 200 und nur ein einziges einen solchen von 1 : 800 bis 1 : 1600 gegenüber dem homologen Stamm auf. Die restlichen Sera zeigten zwischen diesen beiden Zahlen gelegene Werte. Die Aufschwemmungen wurden mit einem Gemisch von 0,3proz. Kochsalz- und 0,3proz. Phenollösung hergestellt und die Bindung 4 Stunden lang bei 50° vorgenommen. In Kreuzversuchen mit 4 Seren und ihren homologen Stämmen war eine Reaktion nur zwischen den zusammengehörenden Seren und Stämmen zu erzielen. Bei der Prüfung der übrigen mehr als 100 Stämme mit den 15 Seren war in den meisten Fällen überhaupt keine Beeinflussung festzustellen, nicht einmal in einer Verdünnung von 1 : 50, eine Tatsache, die als sehr auffällig bezeichnet werden muß und wahrscheinlich in der angewendeten Technik ihre Erklärung findet. Engere Beziehungen ergaben sich nur zwischen den Meningitiden herrührenden Stämmen.

In einer neueren, während der Drucklegung dieser Arbeit erschienenen Veröffentlichung über die Konstanz und Variabilität bei dem Pfeifferschen Influenzabacillus hat Kristensen von denselben Patienten zu verschiedenen Zeiten und von verschiedenen Körperstellen stammende Bacillen auf ihr serologisches Verhalten gegenüber Kaninchenimmunsera im Kreuzversuch geprüft. Es handelt sich um drei Fälle von Influenzabacillen-Meningitis, bei denen die aus der Lumbalflüssigkeit gewonnenen Stämme mit verschiedenen aus dem Rachen bzw. aus dem Blut stammenden Kulturen verglichen werden. In dem ersten Fall erwiesen sich die innerhalb 5 Wochen aus dem Rachen gezüchteten 5 Stämme und der Lumbalstamm als identisch. In dem zweiten bestand zu Anfang zwischen den drei zusammengehörigen Stämmen eine serologische Einheitlichkeit, nach ein Vierteljahr langer Weiterzucht aber änderte sich das Verhalten des Spinalstammes beträchtlich. Daraufhin angestellte Versuche mit aus Einzelkolonien gewonnenen Subkulturen zeigten zwischen diesen relativ große Unterschiede. Auch im dritten Fall variierten die Subkulturen in ihrer Agglutina-

bilität, indem die am wenigsten agglutinable nur in einer Serumverdünnung von 1:200, die am stärksten agglutinable in einer Serumverdünnung von 800 beeinflusst wurde. Wenn Kristensen seine Ergebnisse dahin zusammenfaßt, daß trotz vorkommender Variationen die Konstanz der Eigenschaften des Influenzabacillus so ausgeprägt sei, daß die große Inhomogenität innerhalb dieser Bakterienart gegen die Annahme ihrer Erregerschaft der Influenza spreche, so scheint mir das nicht ganz berechtigt zu sein. Denn ein Stamm, der bei Fortzucht unter genau gleichen Verhältnissen derartige Veränderungen aufweist, läßt es nicht verwunderlich erscheinen, daß sich zwischen den bei verschiedenen Patienten gefundenen Stämmen größere Unterschiede finden, die vielleicht durch die Einwirkung verschiedenartiger und verschieden starker Antikörper bedingt sind, ganz zu schweigen von der Tatsache, daß wir ja auch bei anderen Infektionskrankheiten Ähnliches feststellen können.

Umeno, Watanabe und Sato, die in 0,4proz. Kochsalzlösung abgeschwemmte und dann abgetötete Bacillen gegen ein mit 18 Stämmen hergestelltes polyvalentes Pferdeserum prüften, hatten dabei positive Resultate. Die Zahl der geprüften Stämme — nach den beigefügten Tabellen scheinen es nur 2 gewesen zu sein — ist aber sehr klein, zudem waren es anscheinend homologe Kulturen, so daß sich irgendwelche Schlußfolgerungen über die serologische Einheitlichkeit nicht ziehen lassen. Zahlreich angesetzte Versuche mit Normalserum zeigten eine Agglutination höchstens in einer Verdünnung von 1:40, sind also als negativ anzusehen.

Die immerhin noch nicht restlos befriedigenden Ergebnisse, die bisher geschildert worden sind, scheinen eine Erklärung zu finden in den Versuchen Bielings und seiner Mitarbeiter. Die von ihnen hergestellten hochwertigen Sera, gewonnen durch Immunisierung von Kaninchen und Pferden, wurden mit formolisierten und durch Papier filtrierten Bacillenaufschwemmungen versetzt, da die Agglutinabilität frischer Aufschwemmungen auch bei Verwendung desselben Stammes geringe Schwankungen zeigte, die durch diese Behandlung beseitigt werden konnten. Die Beurteilung der nach 2stündigem Aufenthalt im Brutschrank und Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur erzielten Resultate erfolgte durch makroskopische Betrachtung der Unterschiede in der Sedimentierung. In den positiven Versuchen sind die Bacillen als feiner und gleichmäßiger häutchenartiger Niederschlag auf der Glaswand der ganzen Kuppe ausgebreitet. Bei kompletter Agglutination ist die überstehende Flüssigkeit völlig klar, die Häutchen sind scharfkantig, der Rand hie und da umgeschlagen. Bei nichtkompletter Agglutination ist die überstehende Flüssigkeit mehr oder weniger getrübt, und schließlich ist das nach der Art der negativen Reaktion knopfartige Bacillensediment von einem zarten Häutchen wie von einem Schleier bedeckt.

Bei sehr vorsichtigem Aufschütteln des Häutchens kann man bei starker Reaktion dichte Flocken aufwirbeln, sanftes Schwenken erzeugt jedoch schon eine diffuse Trübung, in der mit bloßem Auge häufig Körnchen überhaupt nicht mehr zu sehen sind.

Unter Benutzung dieser Technik konnten in eingehenden Versuchen mit direkter Agglutination und Castellanischer Absättigung 2 Arten des Influenzabacillus differenziert werden: monovalente und polyvalente.

Zur Herstellung agglutinierender Sera sind nur die letzteren geeignet, da die mit monovalenten Stämmen gewonnenen Sera nur den homologen Stamm agglutinieren, während Sera aus polyvalenten Stämmen sowohl den Behandlungsstamm wie auch andere polyvalente und monovalente beeinflussen. Allerdings erfolgt die Agglutination heterologer Stämme nicht immer bis zur Titergrenze des Serums, wie auch durch die heterologen Stämme nicht alle Agglutinine für den homologen Stamm aus dem spezifischen Serum herausgenommen werden.

Unter Benutzung einer Mischung von 3 polyvalenten Influenzastämmen als Antigen agglutinierten von den Sera Grippekranker in einer Verdünnung von mehr als 1 : 20

|                                     |                  |
|-------------------------------------|------------------|
| in der 1. Krankheitswoche . . . . . | etwa die Hälfte, |
| „ „ 2. „ . . . . .                  | „ zwei Drittel,  |
| „ „ 3. „ . . . . .                  | „ neun Zehntel.  |

Die gefundenen Höchstititer waren in der 1. Woche der Erkrankung 1 : 80, stiegen für die nächsten Wochen auf 1 : 320, um dann allmählich abzufallen. Durch wiederholte Untersuchung verschiedener Patienten konnte folgender Ablauf des Influenza-Widal festgestellt werden:

|                              |          |
|------------------------------|----------|
| 1. Krankheitswoche . . . . . | 1: 10 ±, |
| 3. „ . . . . .               | 1: 80 +, |
| 5. „ . . . . .               | 1: 10 +. |

Bieling schließt aus seinen Beobachtungen, daß bei Verwendung eines geeigneten Antigens fast durchgängig im Laufe der Erkrankung ansteigende Mengen von Influenzaagglutininen im Serum festzustellen sind. Das Vorhandensein der Agglutinine und ihr Ansteigen im Verlaufe der Erkrankung zeigt, daß den Influenzabacillen zum mindesten eine besondere Bedeutung für das Zustandekommen und den Ablauf der Grippeerkrankung zukommt. Ich werde im Laufe meiner Ausführungen auf die Bielingschen Erkenntnisse noch zurückkommen sowohl was die von ihm benutzte Methode der Ablesung wie auch seine Schlußfolgerungen angeht, die er aus seinen noch nicht erwähnten Erhitzungsversuchen zieht.

Im Anschluß daran sei noch eine Arbeit von Gottschalk erwähnt, deren serologische Untersuchungen gleichfalls von Bieling ausgeführt worden sind. Die Ergebnisse decken sich im allgemeinen mit denen von Bieling und Weichbrodt.

Bisher ist eine Besprechung der amerikanischen Literatur unterblieben. Die zahlreichen und eingehenden Arbeiten der Amerikaner auf dem Gebiet der Influenzaserologie sind zum größten Teil bis vor kurzem bei uns unbekannt gewesen, und auch heute ist es infolge der sattsam bekannten Schwierigkeiten kaum möglich, eine Übersicht über die gesamte Literatur zu erhalten. Ich hoffe aber doch wenigstens über die hauptsächlichsten berichten zu können, wenn mir auch zum Teil nur Referate zur Verfügung standen.

Um es vorwegzunehmen, so sind die dort erhobenen Befunde und daraus gezogenen Schlußfolgerungen einander beinahe diametral entgegengesetzt. Nun zu den einzelnen Arbeiten.



In Fortführung ihrer bereits erwähnten Studien hat Martha Wollstein sowohl die von ihr isolierten Stämme der Pandemiezeit im Vergleich mit den aus früheren Jahren stammenden untersucht, als auch das Blut Erkrankter auf seinen Gehalt an Agglutininen geprüft. Bezüglich ihrer Technik wäre zu sagen, daß sie viel mit Spontanagglutination zu kämpfen hatte, die nur teilweise dadurch zu beseitigen war, daß die Aufschwemmungen mit Aqua dest. hergestellt wurden, während die Serumverdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung erfolgten. Nach 2stündiger Aufbewahrung der Versuchsreihen bei 55° war von Agglutination noch wenig zu sehen; die Ablesung konnte erst nach 18–20stündigem Stehen bei Zimmertemperatur vorgenommen werden. Wollstein kommt zu dem Schluß, daß die Agglutination der verschiedenen Stämme durch spezifische Kaninchensera ungleichmäßig und nicht zufriedenstellend sei. Bessere Ergebnisse wiesen die Prüfungen der Krankensera auf. Die Agglutinationsreaktion trat regelmäßig am Ende der 1. Woche auf, stieg während der 2. an und blieb für eine Zeit von 2–4 Monaten nachweisbar. Sie war am deutlichsten bei Patienten mit postgrippöser Pneumonie. Die Reaktionen der Patienten zeigen nach der Ansicht der Autorin die parasitäre Natur des Influenzabacillus an, sie sind aber nicht genügend beständig und reichen nicht aus, um zu zeigen, daß das Pfeiffersche Stäbchen das spezifisch erregende Moment der Epidemie sei; sie zeigen jedoch an, daß der Influenzabacillus ein sehr häufiger sekundärer Eindringling bei der Influenza sei und daß seine Gegenwart den Verlauf des pathologischen Prozesses beeinflusse.

Eine größere Reihe von Arbeiten wurde ausgeführt, um die serologische Einheitlichkeit der Pfeifferschen Bacillen festzustellen. Ihren Ausgang nahmen diese Untersuchungen von einer Überlegung Parks und seiner Mitarbeiter, daß nämlich die pandemische, blitzartige Verbreitung der Influenza die Annahme eines einzigen ätiologischen Faktors notwendig mache. Entsprechend dieser Annahme genüge es nicht, einen obligat hämoglobinophilen Bacillus in allen oder der Mehrzahl der Fälle von Influenza nachzuweisen, um die ursächlichen Zusammenhänge der Pfeifferschen Bacillen mit der Influenza sicherzustellen. Es müsse außerdem noch durch biologische Reaktionen, wie z. B. der Agglutination, nachgewiesen werden, daß die von Influenzkranken, die nicht miteinander in Kontakt gestanden haben, erhaltenen Kulturen serologisch identisch seien.

Die Technik bei allen diesen Arbeiten war im großen und ganzen die gleiche; Besonderheiten werden von mir jedesmal hervorgehoben werden. Bei fast allen Versuchen wurden die Serumaufschwemmungsgemische 2–6 Stunden bei einer Temperatur von 45–53° gehalten und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Ablesung erfolgte in der üblichen Weise durch Beurteilung der Körnchenbildung und Sedimentation. Schwierigkeiten durch Spontanagglutination, auf die von den meisten Autoren besonders hingewiesen wird, wurden teils durch Herabsetzung der Kochsalzkonzentration, teils durch Verreiben der Bacillen an Stelle des Abschwemmens, teils aber auch dadurch überwunden, daß bei weiterer Fortzüchtung diese Erscheinung von selbst verschwand.

Die erhaltenen Ergebnisse der so angestellten Agglutinations- und Absorptionsversuche, wie auch die daraus gezogenen Schlüsse stehen, wie bereits gesagt, einander diametral entgegengesetzt gegenüber.

Ich beginne mit den Gegnern der Pfeifferschen Anschauung.

Valentine und Cooper: Sie untersuchten zunächst eine Gruppe von 9 Influenzastämmen, die aus Sektionsmaterial der Pandemie stammten, und zogen zum Vergleich eine Kultur gleicher Herkunft aus dem Jahre 1914 heran. Von den mit diesen Stämmen hergestellten 10 Sera, deren Titer zwischen 1 : 700 und 1 : 1000 schwankte, agglutinierten 4 nur ihren homologen Stamm. Ein Serum beeinflusste 6, ein anderes 8 Stämme, wenn auch nicht bis zur Titergrenze. Ein Stamm, dessen Serum zu der Gruppe der 4 nur ihre homologe Kultur agglutinierenden gehörte, reagierte seinerseits aber mit 5 anderen Seren. Durch Absorptionsversuche jedoch zeigte es sich, daß sämtliche Receptoren nur durch die homologen Stämme aus dem Serum entfernt werden konnten, während die heterologen Kulturen nur die Agglutinine für sich selbst herausnahmen, die für den homologen Stamm aber fast unbeeinflusst ließen. Weitere Untersuchungen wurden in der gleichen Weise mit 73 Stämmen verschiedener Herkunft ausgeführt: nur je 2 Stämme erwiesen sich als identisch.

Von der Annahme ausgehend, daß in engerem Kontakt stehende Personen vielleicht bessere Resultate erwarten ließen, wurde das Material einer von Influenza durchseuchten Matrosenabteilung und eines Waisenhauses untersucht. Aber auch hier war das Ergebnis das gleiche, wie oben geschildert. Dagegen erwiesen sich bei der Matrosengruppe die von denselben Patienten in Zwischenräumen mehrerer Tage gewonnenen Kulturen mit einer Ausnahme als identisch.

Besonderen Wert legen Valentine und Cooper auf die Beobachtung, die sie bei einer Familie von 6 Köpfen machen konnten, die alle gleichzeitig an Influenza erkrankt waren. Es wurden 5 monovalente Sera mit je einem Stamm einer Person hergestellt. Bei direkter Agglutination beeinflussten die Sera die Bacillen kreuzweise. Bei der Absorption jedoch zeigte sich das oben geschilderte Verhalten, daß nur der homologe Stamm sämtliche Receptoren aus dem Serum entfernte. Einer dieser Familienstämme wurde von den anderen Seren überhaupt nicht beeinflusst, ebenso wie auch das mit ihm hergestellte Serum die anderen Stämme nicht zur Agglutination brachte.

Die Schlußfolgerungen, die die Verfasser aus ihren Beobachtungen ziehen, gehen darauf hinaus, daß wir es unter dem Begriff des Influenzabacillus mit einer Gruppe von Organismen heterogenen Charakters zu tun hätten, soweit dies durch serologische Reaktionen bestimmt sei. Identische Stämme seien zwar anzutreffen, jedoch wäre dies selten der Fall. Das Vorhandensein einer Vielheit von Rassen aber spreche gegen die ätiologische Bedeutung des Influenzabacillus. Diese Ansicht, so schließen die Autoren, sei nur zu widerlegen durch den Beweis, daß die Influenzabacillen durch schnellen Wechsel ihres Receptorenapparates besonders unter dem Einfluß dieser Absorptionsversuche fähig seien. Ein anderer Beweis gegen diese Auffassung wäre der Nachweis, daß sie nicht ein einziges Mal den epidemieerregenden Stamm vor sich gehabt hätten. Die erstere Annahme wird für unwahrscheinlich erklärt, die letztere besonders mit Rücksicht auf die Benutzung von Stämmen zurückgewiesen, die aus einer Gruppe in engem Kontakt lebenden Personen isoliert waren.

Coca und Kelley, die diese Versuche mit 18 selbstgewonnenen Stämmen und 8 monovalenten Immunsereen nachprüften, hatten dieselben Ergebnisse und

gelangten gleichfalls zu dem Schluß, daß der Influenzabacillus als Ursache der Pandemie nicht in Frage komme.

Die gleiche Absicht wie die eben Genannten verfolgten Povitzki und Denny. Sie untersuchten 190 verschiedene Stämme vermittels 30 spezifischer Seren und befaßten sich hauptsächlich mit der Frage, ob ein vorherrschender Typ des Influenzabacillus zu finden wäre, der dann als Erreger der Pandemie zu gelten hätte, ferner ob die bei einer Person zur gleichen und zu verschiedenen Zeiten gefundenen Influenzabacillen demselben serologischen Typ angehören. Von 7 aus Meningitisfällen isolierten Kulturen waren 4 vollkommen identisch. Die anderen 3 gehörten jeder einem besonderen Typ an. Von den übrigen Stämmen, darunter 18 atypischen, die für den Bacillus X von Pritchett und Stillmann gehalten werden, erwiesen sich 5 von verschiedenen Individuen stammende auch im Absorptionsversuch als identisch. Zahlreiche andere Stämme wurden zwar bis zu einem hohen Titer durch heterologe Sera beeinflußt, durch den Castellanischn Versuch aber als nichtidentisch gekennzeichnet. Auch hier wird besonders auf die Ergebnisse der Untersuchung bei einer Familie hingewiesen, von der die Mutter und 4 Kinder gleichzeitig zur Beobachtung kamen. Es wurden von jedem Mitgliede dieser Familie 10—20 Kolonien rein gezüchtet und 2 Sera (Serum Mutter und Serum Alfred) hergestellt. Die Prüfung der Kulturen gegen diese Sera ergab folgendes: Bis auf 2 waren alle Stämme der Mutter untereinander identisch und außerdem stimmten mit diesen je einer von 3 Kindern überein. Das Serum Alfred erwies 4 Stämme dieses Patienten und einen einer Schwester als gleichartig. Alle anderen gewonnenen Kulturen aber waren verschieden. Es geht jedoch aus der Arbeit nicht hervor, ob alle Stämme, die erhalten worden waren, geprüft worden sind, ob noch irgendwelche anderen Zusammenhänge gefunden wurden oder ob die anderen Stämme jeder einen serologischen Typ für sich bildeten.

Weitere Untersuchungen erstreckten sich auf die Prüfung von je 10 Kolonien, die gleichzeitig von einem Individuum gezüchtet worden waren. Sie erwiesen sich als gleichartig, ein Ergebnis, das gegenüber den bei der Familienuntersuchung erhobenen Befunden etwas widerspruchsvoll erscheint. Die Prüfung auf die Beständigkeit des Typus der Bacillen, die längere Zeit von einer Person beherbergt werden, ergab kein einheitliches Resultat. Während in einem Falle noch nach einem Jahr derselbe Stamm nachgewiesen werden konnte, waren in einem anderen serologisch verschiedene Kulturen zu finden.

Park und Cooper beobachteten mehrere Fälle von Bacillenübertragung im Laboratorium und untersuchten die infizierenden wie auch die aus den infizierten Personen herausgezüchteten Bacillen auf ihre serologische Einheitlichkeit. Ob aber die bei 2 Personen im Anschluß an die Infektion aufgetretenen Krankheitserscheinungen — bei dem einen nach 4, bei dem anderen erst nach 14 Tagen — tatsächlich auf diese Infektionen zurückzuführen sind, erscheint mir bei der bekannten Kürze der Influenzainkubation zweifelhaft. Aus dem Rachen dieser beiden wie auch einer anderen Person, die überhaupt nicht erkrankte, herausgezüchtete Stämme wurden durch Agglutination und Absorption als identisch festgestellt mit den Kulturen, die bei den Versuchen in den Körper der betreffenden Person gelangt waren. Auf Grund dieser Beobachtungen kommt der Verfasser zu dem Schluß: Ein infektionstüchtiger Stamm behalte seine iden-

tischen Charakteristica während Infektion, Krankheit und Genesung. Es müßte also erwartet werden, daß auch die die Epidemie erregenden Stämme gleichartige typische Merkmale aufweisen. Die Tatsache, daß gerade das Gegenteil der Fall sei, wäre demnach als strikter Beweis gegen den Influenzabacillus als Erreger der Pandemie anzusehen.

Die eben geäußerten Zweifel an dem Zusammenhang der Erkrankung mit den Laboratoriumsinfektionen werden bestärkt durch die Tatsache, daß die meisten Versuche einer künstlichen Infektion des Menschen mit Influenzabacillen negativ verlaufen sind (Lister und Taylor, Rosenau, Wahl, Whithe und Lyall); nur der bekannte Fall des Pathologen Kretz macht hiervon eine Ausnahme. Die Erklärung für die Ergebnislosigkeit der Versuche dürfte in der von Blake und Cecil gemachten Beobachtung liegen, daß bereits wenige Passagen über künstliche Nährböden genügen, um die Virulenz der Influenzabacillen völlig zum Schwinden zu bringen. Demgegenüber steht eine interessante Mitteilung von Henry Dick, der eine direkte Übertragung vom Kranken auf einen Gesunden beobachten konnte. Eine Pflegerin infizierte sich bei einem schwerkranken Soldaten, in dessen Sputum außer Influenzabacillen vorherrschend hämolytische Streptokokken nachzuweisen waren, die sich auch im Blut fanden. Bei der Pflegerin hingegen fehlten die Streptokokken, dagegen fanden sich Pneumokokken und Influenzabacillen, und zwar letztere bei Beginn der Erkrankung in Reinkultur: sie wurden erst beim Auftreten einer Pleuritis von Pneumokokken überwuchert, während das Pleuraexsudat selber im Ausstrich wie auch kulturell nur Influenzabacillen aufwies.

Der gemeinsame Befund bei Infizierendem und Infiziertem sind also die Influenzabacillen, während die die Komplikation herbeiführenden sekundären Infektionserreger verschiedenartig waren. Hier also, wo keine Abschwächung durch künstliche Weiterzüchtung eingetreten ist, folgt der Übertragung prompt die Erkrankung.

Nach dieser kleinen Abschweifung kehre ich zum Thema zurück. Es wäre noch zu erwähnen die Arbeit von Small und Dickson, die die ihnen zur Verfügung stehenden 10 Influenzastämme in 4 serologische Gruppen einteilen und feststellen, daß 70% ihrer Bacillen zu 2 Gruppen gehören. Die geringe Zahl läßt natürlich keinerlei allgemeine Schlüsse zu; wahrscheinlich handelt es sich nur um Zufallsergebnisse.

Chesny untersuchte 12 Stämme, von denen er 4 als miteinander identisch ansieht, während die anderen keinerlei Zusammengehörigkeit nach seiner Ansicht zeigten.

Eine sehr bedeutungsvolle Beobachtung veröffentlichten Anderson und Schulz. Sie isolierten bei einem an Meningitis erkrankten Kinde 5 Stämme, und zwar aus dem Lumbalpunktat, dem Rachen, der Nase, der Trachea und dem Blut. Alle 5 waren serologisch untereinander verschieden. Trotzdem nehmen sie, meiner Ansicht nach mit vollem Recht, eine gemeinsame Herkunft aller 5 Stämme an und erklären die serologische Verschiedenheit damit, daß die Bacillen in den verschiedenen Organen eine Umwandlung erfahren haben. Die Beobachtung steht mit den oben geäußerten Ansichten über die strenge serologische Einheitlichkeit der einer Person angehörenden Bacillen in striktem Widerspruch.

Summarisch seien noch Jordan und Sharp, Maitland und Cameron, Bell, Utheim genannt. Sie alle erzielten bei Prüfung von Stämmen aus den verschiedensten Quellen — von Leicht- und Schwerkranken, Gesunden, aus Leichenmaterial, vor der Pandemie und während ihres Wütens gewonnen — dieselben Resultate der serologischen Verschiedenheit und kommen ebenfalls zu einem den Influenzabacillus ablehnenden Schluß.

Demgegenüber stehen zunächst die Befunde von Hunton und Hannum. Diese Autoren stellten sich durch Immunisierung eines Pferdes mit 10 verschiedenen Stämmen ein polyvalentes Serum her. In einer Serumverdünnung von 1 : 320 zeigten 5 der zur Immunisierung verwendeten Stämme eine komplette, 2 eine gute, 2 eine schwache und 1 gar keine Agglutination. Bei einer Serumverdünnung von 1 : 160 war das Ergebnis: 7 Stämme komplett, 2 gut und 1 gar nicht agglutiniert. Bei 1 : 80 wurden sämtliche Stämme zu kompletter Agglutination gebracht. Das mit einem Immunisierungsstamm absorbierte Serum hatte für 2 andere Immunisierungs- und 2 heterologe Stämme die Agglutinationsfähigkeit völlig verloren. Versuche mit 2 monovalenten Kaninchensera fielen gleichsinnig aus. Die Absorption erfolgte hierbei durch heterologe Stämme und sowohl für den Immunisierungs- wie auch den Absorptionsstamm waren die Agglutinine bis auf einen geringen Rest entfernt. Aus weiteren Versuchen über die schützende Wirkung dieser Sera im Tierversuch kommen die Verfasser zu dem Ergebnis, daß Influenzabacillen, aus Quellen stammend, die lokal weit voneinander entfernt sind, und ebenso Stämme, gewonnen in pandemiefreier Zeit, innige Beziehungen zueinander aufweisen, und daß bei der serologischen Prüfung kein Beweis dafür erbracht worden sei, der gegen die Annahme der Influenzabacillen als Ursache der Influenza spräche. Die Resultate zeigen, daß mit direkter Agglutination zwar Differenzen geringen Grades in der Reaktion zwischen verschiedenen Stämmen vorhanden seien, daß diese Unterschiede aber bei Benutzung der Absorptionsmethode völlig verschwänden.

Auch Roos berichtet, daß bei seinen Versuchen mit Kreuzagglutination und Absorption verschiedener Stämme sich keine Unterschiede ergeben haben und daß die Influenzabacillen offensichtlich in der Gattung nicht verschieden sind. Gay und Harris, die ebenfalls ein mit 10 Stämmen hergestelltes Immuns Serum benutzten, erhielten mit dem größten Teil der geprüften Stämme eine positive Reaktion, während nur 2 heterogene Stämme versagten. Noch bessere Resultate hatten sie bei der Untersuchung von Patientensera. Einen einzigen Stamm als Antigen benutzend, konnten sie eine Agglutination in einer Serumverdünnung von 1:80 und darüber bei 88% der akut Kranken beobachten, während Rekonvaleszentenserum sich in ungefähr  $\frac{2}{3}$  der Fälle positiv verhielt. Dieselben Sera ergaben mit einem anderen Stamm absolut negative Resultate, wieder ein Beweis für die Notwendigkeit der sorgfältigen Antigenauswahl.

Harris hat dann weiterhin zusammen mit Duval das Blut von 200 Personen untersucht, die alle Stadien der Influenza darstellten. Mit wenigen Ausnahmen gaben alle eine positive Reaktion, viele in einer Verdünnung von 1 : 80 und darüber, während das Blut Gesunder höchstens bis 1:20 agglutinierend wirkte. Der früheste Termin für das Auftreten der Agglutinine war der 3. Krankheitstag.

Eine kritische Würdigung der Literaturangaben wird erst im Zusammenhang mit meinen eigenen Untersuchungsergebnissen erfolgen.

### Eigene Untersuchungen.

Nachdem bereits früher Leichtentritt wie auch Löwenhardt im hiesigen Institut versucht hatten, die Agglutination der Influenzaforschung dienstbar zu machen, ohne jedoch zu verwertbaren Resultaten zu gelangen, habe ich, angeregt durch die Mitteilungen Bielings zu Beginn des Jahres 1920 diese Versuche wieder aufgenommen.

**Stämme.** Die von mir benutzten Kulturen sind zum größten Teil im Laufe der Zeit von mir selbst aus dem zur Untersuchung eingesandten Material isoliert worden. Sie stammen aus allen möglichen Quellen: von Sektionen, akut und chronischen Influenzranken, Meningitiden, Eiterungen und Entzündungen, von Dauerausscheidern und Bacillenträgern. Nur wenige Stämme wurden der Institutssammlung entnommen und rühren aus der Zeit des ersten Auftretens der Pandemie im Jahre 1918 her. Einige Kulturen habe ich mir aus besonderen Gründen schicken lassen, und ich bin dafür Herrn Privatdozenten Dr. Bielings, Herrn Privatdozenten Dr. Kristensen, Herrn Prof. Schmidt und Herrn Dr. Levinthal zu Dank verpflichtet. Es handelt sich um die Stämme H 1, H 3 und H 6 aus dem Bielingschen Laboratorium, den Stamm W. L., der als besonders gutes Antigen von Herrn Dr. Levinthal mir übersandt wurde, den Stamm G P 4b, der in Kopenhagen aus einem Meerschweinchen gezüchtet worden ist, und die Stämme Halle Sch und Halle Li, Vertreter des kokkoiden Typus.

**Nährböden.** Die Aussichten erfolgsversprechender serologischer Versuche hängen noch mehr wie sonst die Züchtung der Influenzabacillen von der Nährbodenfrage ab. Bisher war im Institut fast ausschließlich der Pfeiffersche Taubenblutagar in Verwendung gewesen, der zwar für die Züchtung des Influenzabacillus ausgezeichnete Ergebnisse aufweist, für serologische Zwecke jedoch weniger geeignet erscheint, da die roten Blutkörperchen, die aus der Aufschwemmung nicht völlig herauszubekommen sind, sowohl bei der Immunisierung, wie auch bei der Antigenherstellung störend wirken. Nun waren unterdessen zwei neue Influenzannährböden angegeben worden, der eine von Hundeshagen, der andere von Levinthal, beide auf dem Prinzip beruhend, die im Hämoglobin enthaltenen, für die Influenzabacillen notwendigen Wachstumsstoffe durch Aufschließung dem Agar zuzuführen. Der Hundeshagensche Nährboden hat sich mir in der Praxis nicht so bewährt, da er erstens undurchsichtig und zweitens sehr weich ist. Dagegen konnte ich mit dem Levinthalschen Agar ausgezeichnete Erfolge erzielen. Die Herstellung geschah mit geringen Abweichungen nach den Vorschriften des Autors. 300 ccm 2 $\frac{1}{2}$ proz. Nähragars werden verflüssigt, auf ungefähr 70° abgekühlt und 15 ccm defibriertes Blut — meist verwenden wir solches von Kaninchen — erst tropfenweise und dann in größeren Mengen unter Umschütteln zugesetzt. Das Gemisch wird dann, nicht direkt über der Flamme, wie es Levinthal angibt, sondern im Wasserbade 3 mal zum Aufkochen gebracht. Auch auf die Wattefiltration habe ich verzichtet, da infolge der langen Dauer dieses Prozesses nach unseren Erfahrungen leicht Verunreinigungen vorkommen. Wir stellen den fertig gekochten Agar für mehrere Stunden in eine Temperatur von 56° (Paraffinschrank). Dabei setzen sich die ausgefallenen Serum-Hämoglobingerinnsel ab

und es kann durch vorsichtiges Dekantieren eine Anzahl klarer, durchsichtiger Platten gewonnen werden. Die letzten Platten allerdings sind undurchsichtig und ähneln im Aussehen dem Schokoladenagar der Amerikaner. Sie sind jedoch zur Fortzüchtung von Reinkulturen und Herstellung von Aufschwemmungen ebenso brauchbar wie die klaren. Die Ausführung muß, worauf Levinthal schon besonders hinweist, mit größter Sorgfalt unter genauer Beobachtung aller Vorschriften geschehen. Trotzdem kommt es vor, daß zuweilen einzelne Nährböden ein schlechteres Wachstum aufweisen.

Auf die Bedeutung einer genauen Reaktionseinstellung weisen Winshell und Stillmann hin, die bei einer Wasserstoffionenkonzentration von  $p_H$  7,9 viel schlechtere Resultate erzielten als bei 7,5. Leichte Veränderungen der Alkaleszenz genügen, um schädigend zu wirken. Ich verweise auch auf die Arbeit von Olsen über die große Bedeutung der Salzkonzentration und des Agargehaltes.

Noch andere Faktoren aber scheinen eine Rolle zu spielen. So machte ich in jüngster Zeit erst folgende Beobachtung. Während jahrelang Kaninchenblut zur Verwendung gelangte, das in kurzer Frist verbraucht wurde, war ich neuerdings genötigt, mit Pferdeblut zu arbeiten. Aus äußeren Gründen mußte ich eine größere Menge auf Vorrat nehmen, die im Eisschrank aufbewahrt wurde. Zunächst war das Wachstum der Influenzabacillen so ausgezeichnet wie immer, nach 4 Wochen jedoch — es wurde immer noch dasselbe Blut benutzt — wuchsen die Bacillen immer schlechter, um schließlich überhaupt nicht mehr anzugehen. Die Schuld hieran kann nur an dem verwendeten Blut liegen, da dieselbe Agarserie bei Benutzung frischen Blutes wieder die gewohnten guten Resultate ergab. Möglicherweise ist eine Erklärung für diese Erscheinung darin zu suchen, daß die für das Wachstum der Influenzabacillen notwendigen, im Hämoglobin enthaltenen Vitamine durch die während des Winters ausschließliche Heufütterung der Pferde an und für sich schon gering, während des langen Stehens durch die oxydierenden Fermente des Blutes in ihrer Wirksamkeit vermindert oder gar völlig abgebaut wurden.

Vorteilhaft ist es auch, die Platten nicht sofort in Benutzung zu nehmen, sondern zunächst einmal für 24 Stunden in den Brutschrank zu stellen, einerseits zur Sterilitätskontrolle und Gewinnung von Kondenswasser, dann aber auch deswegen, weil ein besseres Wachstum erzielt wird. Als Grund hierfür nimmt Levinthal ein Hineindiffundieren der wachstumsfördernden Bestandteile in den Agar während dieser Zeit an. Notwendig erscheint es auch aus den angeführten Gründen, bei jeder neuen Serie eine Wachstumskontrolle vorzunehmen.

Auf einem richtig zubereiteten Nährboden wächst der Influenzabacillus, um Levinthal selbst zu zitieren, in dichtem Rasen oder üppigen, ganz farblosen Kolonien, die das winzige Tautröpfchen der Pfeifferschen Taubenblutplatte um das Vielfache an Größe und Bakterienmasse übertreffen.

**Herstellung der Sera.** Sie erfolgte in der Weise, daß Kaninchen die in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmten Bacillen in steigenden Mengen intravenös injiziert wurden. Bei meinen ersten Versuchen begann ich mit abgetöteten Kulturen, ging dann aber bald dazu über, von vornherein lebende Bacillen zu verwenden. Die Anfangsdosis betrug  $\frac{1}{10}$  Normalöse, mit 5 tägigen Intervallen

wurde die Menge gesteigert auf  $\frac{1}{3}$ ,  $\frac{1}{2}$ , 1 Öse,  $\frac{1}{2}$  Agarplatte, 1 ganze Platte. Gewöhnlich war dann schon ein brauchbarer Titer erreicht und 10 Tage nach der letzten Injektion wurden die Tiere entblutet. Die Injektionen wurden von den Tieren gut vertragen, stärkere Reaktionen habe ich nicht beobachtet, nur trat im Verlaufe der Immunisierung eine starke Abmagerung der Tiere auf.

Die Aufbewahrung der unverdünnten Sera erfolgte nach Zusatz von 0,5% Phenol im Eisschrank. Nach längerem Stehen ging die Agglutinationsfähigkeit, wie gleich ausführlich gezeigt werden soll, merklich zurück, eine Beobachtung, die auch von Gay und Harris gemacht worden ist, während Povitzki und Denny angeben, daß selbst bei 2jähriger Aufbewahrung ihrer Seren kein merklicher Rückgang des Titers zu beobachten gewesen sei.

2 Serien von Sera wurden von mir benutzt. Die Serie I (H 1, H 6, 401, W. L., 1952, 343) zeigte bei Beginn und am Ende ihrer Benutzung bei Prüfung gegen den homologen Stamm folgende Titer:

|                     | Prüfung am 25. V. 1923. | 24. X. 1923. |
|---------------------|-------------------------|--------------|
| Serum H 1 . . . . . | 1: 800                  | 1: 200       |
| H 6 . . . . .       | 1: 6400                 | 1: 1600      |
| 401 . . . . .       | 1: 800                  | 1: 200       |
| W.L. . . . .        | 1: 800                  | —            |
| 1952 . . . . .      | 1: 800                  | 1: 100 (200) |
| 343 . . . . .       | 1: 800                  | 1: 200       |

Serie II (H 1, H 6, 1952, Halle) ergab folgende Werte:

|                     | Prüfung am 29. XI. 1923. | 6. II. 1924.  | 16. III. 1924. |
|---------------------|--------------------------|---------------|----------------|
| Serum H 1 . . . . . | 1: 3200                  | 1: 400 (800)  | 1: 800 (1600)  |
| H 6 . . . . .       | 1: 6400                  | 1: 1600       | 1: 800 (1600)  |
| 1952 . . . . .      | 1: 3200                  | 1: 800 (1600) | 1: 800 (1600)  |
| Halle . . . . .     | 1: 3200                  | 1: 800 (1600) | 1: 800 (1600)  |

Im Laufe der Zeit haben also sämtliche Seren ihren Titer vermindert, und zwar geht diese Verminderung ziemlich gleichmäßig auf ungefähr den vierten Teil zurück. Dieser Rückgang tritt, wie ich feststellen konnte, verhältnismäßig rasch ein, dann aber bleiben die Titer konstant, wenigstens für den, allerdings  $\frac{1}{2}$  Jahr nicht übersteigenden Zeitraum meiner Beobachtung. Zwar nicht jede aus den vorstehenden Tabellen ersichtliche Verminderung ist auf das Konto des Serums zu setzen, da auch die Stämme, wie wir später noch sehen werden, Veränderungen ihrer Agglutinationsfähigkeit in stärkstem Maße unterliegen. Zum Beweis diene das Serum H 1 der II. Serie, das bei der Prüfung am 6. II. 1924 einen Titer von 1: 400 (800) gegen seinen homologen Stamm aufwies, während die 6 Wochen später vorgenommene Prüfung eine Agglutination auch noch in einer Verdünnung von 1: 800 (1600) zeigte. Da eine Steigerung der Agglutinationsfähigkeit eines Serums durch Stehen eine bisher unbekannte Tatsache ist, muß demnach die vorübergehende Verminderung auf das Antigen zurückgeführt werden.

Die Auswahl der Stämme für die Immunisierung erfolgte nach zwei Gesichtspunkten: Einmal wurden solche genommen, die mit den schon vorhandenen Sera eine gute Agglutination zeigten, andererseits solche, die gar nicht beeinflußt wurden. Einzelheiten gibt die folgende Zusammenstellung:



- Stamm H 1 und H 6: sogenannte polyvalente Stämme, von Dr. Bieling mir freundlichst übersandt.
- Stamm 1820: morphologisch atypischer Stamm, aus dem Sputum eines an Bronchitis leidenden Kindes, wurde von Serum H 1 und H 6 nicht beeinflusst.
- Stamm 401: gewonnen aus dem Rachenabstrich eines Gesunden, wurde von den Seren H 1, H 6 und 1820 nicht agglutiniert.
- Stamm 1952: stammend aus einem Pleurapunktat, zeigte mit den bereits vorhandenen Seren eine gute Agglutination.
- Stamm 343: morphologisch atypischer Stamm, gewonnen aus dem Sputum eines Tuberkulösen; wurde von den vorhandenen Seren gut beeinflusst.
- Stamm W. L.: von Dr. Levinthal freundlichst überlassen, von ihm als sehr brauchbares Antigen benutzt.
- Stamm Halle Sch.: von Professor Schmidt freundlichst übersandt; stammt von einem Bacillenträger und wurde von den vorhandenen Seren nur wenig beeinflusst.

**Antigen.** Die Herstellung des Antigens hat von jeher durch die Neigung der Influenzabacillen zur Spontanagglutination Schwierigkeiten gemacht. Alle Versuche mit Aufschwemmungen irgendwie vorbehandelter an Stelle lebender Bacillen zu arbeiten, verfolgen in der Hauptsache das Ziel, diese störende Erscheinung zu beseitigen. Manches ist ja seit der Einführung der modernen Influenz Nährböden besser geworden; denn sicher ist, daß die auf Taubenblutagar gezüchteten Stämme besonders zur Spontanagglutination neigen. Trotz des Gebrauchs Levinthalscher und auf ähnlicher Basis aufgebaute Nährböden aber ist die Spontanverklumpung bei den Influenzabacillen nach Äußerung wohl aller, die sich damit beschäftigt haben, immer noch sehr häufig, häufiger als bei allen anderen agglutinablen Bacillen. Im allgemeinen wird zur Vermeidung der Spontanagglutination der Kochsalzgehalt der Verdünnungsflüssigkeit auf 0,4 oder 0,2% herabgesetzt. Manche haben die Aufschwemmungen vorsichtig zentrifugiert und durch Fließpapier filtriert, so daß die größten Bröckel zurückgehalten wurden. Jordan und Sharp hingegen geben an, daß es genüge, die Kulturen bei optimalen Lebensbedingungen möglichst häufig zu überimpfen, am besten 1 Woche lang täglich, bevor man sie für Antigenzwecke benutzt. Sie beweisen ihre Behauptung durch folgenden Versuch: 65 Stämme, von denen 10% Spontanagglutination zeigten, wurden ohne Überimpfung 7 Tage lang im Brutschrank und dann noch mehrere Tage bei Zimmertemperatur gehalten. Bei allen mit diesen Stämmen vorgenommenen Versuchen agglutinierte die Hälfte, bei einer weiteren Prüfung sogar zwei Drittel spontan.

Auch ich hatte selbstverständlich mit dieser unerfreulichen Erscheinung zu kämpfen, besonders im Anfang, als ich mit lebenden Bacillen und 0,8proz. NaCl-Lösung arbeitete. Nach manchen vergeblichen Versuchen — Zusatz von Phenol, Toluol, Erhitzen auf 60°, Schütteln mit Glasperlen — stelle ich jetzt die Aufschwemmung wieder mit lebenden Bakterien in 0,4proz. Kochsalzlösung her und bemerke seit über 1 Jahr nur noch verhältnismäßig selten eine Spontanagglutination. Kommt sie vor, so genügt meist ein häufigeres Überimpfen, um die Erscheinung zum Schwinden zu bringen. Wie unbeständig sie ist, kann man daraus erkennen, daß Stämme, die in jahrelanger Benutzung stehen und immer gut brauchbar waren, plötzlich stärkste Spontanagglutination zeigen, die ebenso plötzlich auch wieder verschwindet. Eine ausreichende Erklärung für dieses Phänomen ist bis jetzt noch nicht gefunden worden. Wahrscheinlich spielen allerfeinste Veränderungen des Nährbodens eine Rolle. Ein von mir in diesem

Tabelle 1 A.  
Prüfung der Sera H 1, H 6 und 1820 am 22. VI. 1922 bei 2 verschiedenen Bindungs-  
temperaturen.

| gegen Stamm           | 37°   |     |     |     |     |      |      |      |       | NaCl-Kontr. | 60° |     |     |     |      |      |      |   |  | NaCl-Kontr. |
|-----------------------|-------|-----|-----|-----|-----|------|------|------|-------|-------------|-----|-----|-----|-----|------|------|------|---|--|-------------|
|                       | 1: 50 | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 | 3200 | 6400 | 1: 50 |             | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 | 3200 | 6400 |   |  |             |
| a) Serum H 1:         |       |     |     |     |     |      |      |      |       |             |     |     |     |     |      |      |      |   |  |             |
| H 1 I. <sup>1)</sup>  | ++    | ++  | ++  | ++  | ++  | ++   | ++   | ++   | ++    | -           | +   | +   | +   | +   | -    | -    | -    | - |  |             |
| H 1 II. <sup>2)</sup> | +     | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    | -     | +++         | ++  | +   | +   | -   | -    | -    | -    |   |  |             |
| H 6 I.                | +     | +   | +   | +   | +   | +    | -    | -    | -     | +           | +   | +   | +   | +   | -    | -    | -    |   |  |             |
| H 6 II.               | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    | -     | ++          | ++  | +   | +   | +   | -    | -    | -    |   |  |             |
| 1820 I.               | (+)   | (+) | (+) | (+) | (+) | (+)  | (+)  | (+)  | (+)   | -           | (+) | (+) | (+) | (+) | (+)  | (+)  | (+)  |   |  |             |
| 1820 II.              | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    | -     | -           | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    |   |  |             |
| b) Serum H 6:         |       |     |     |     |     |      |      |      |       |             |     |     |     |     |      |      |      |   |  |             |
| H 1 I.                | +++   | +++ | +++ | +++ | +++ | +++  | +++  | +++  | -     | +++         | +++ | +++ | +++ | +++ | +    | +    | -    |   |  |             |
| H 1 II.               | (+)   | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    | -     | ++          | ++  | ++  | ++  | (+) | -    | -    | -    |   |  |             |
| H 6 I.                | +     | +   | +   | +   | +   | +    | -    | -    | -     | +           | +   | +   | +   | +   | +    | +    | +    |   |  |             |
| H 6 II.               | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    | -     | +           | +   | +   | +   | +   | +    | +    | +    |   |  |             |
| 1820 I.               | +     | +   | +   | +   | +   | +    | -    | -    | -     | +           | +   | +   | +   | +   | +    | +    | +    |   |  |             |
| 1820 II.              | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    | -     | -           | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    |   |  |             |
| c) Serum 1820:        |       |     |     |     |     |      |      |      |       |             |     |     |     |     |      |      |      |   |  |             |
| H 1 I.                | (+)   | (+) | (+) | (+) | (+) | (+)  | (+)  | (+)  | (+)   | -           | -   | -   | -   | -   | -    | +    | -    |   |  |             |
| H 1 II.               | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    | -     | -           | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    |   |  |             |
| H 6 I.                | +     | +   | +   | +   | +   | +    | +    | +    | +     | -           | +   | +   | +   | -   | -    | -    | -    |   |  |             |
| H 6 II.               | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    | -     | -           | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    |   |  |             |
| 1820 I.               | +     | +   | +   | +   | +   | +    | +    | +    | (±)   | -           | ++  | ++  | ++  | ++  | ++   | -    | -    |   |  |             |
| 1820 II.              | (+)   | (+) | (+) | -   | -   | -    | -    | -    | -     | -           | +++ | +++ | +++ | +++ | +    | +    | -    |   |  |             |

Sinne angestellter Versuch spricht allerdings nicht gerade dafür, wenn man nicht annehmen will, daß das Glas der Schale auf den Nährboden einen Einfluß durch Abgabe von Alkali ausgeübt hat. Der Versuch selbst verlief folgendermaßen: Ein Kölbchen Levinthal-Agar wurde in verschiedene Petri-Schalen ausgegossen und von dem Wachstum zweier Platten Verreibungen und Aufschwemmungen in 0,4 proz. Kochsalzlösung hergestellt und bei zwei verschiedenen Temperaturen 2 Stunden lang bebrütet. Das Ergebnis sah folgendermaßen aus:

|   |                                    |
|---|------------------------------------|
| Platte I.   | Platte II.                         |
| Aufschwemmung bei 37° . . . . . -                                       | Aufschwemmung bei 37° . . . . . ++ |
| „ „ 60° . . . . . -   | „ „ 60° . . . . . ++               |
| Verreibung „ 37° . . . . . -  | Verreibung „ 37° . . . . . ++      |
| „ „ 60° . . . . . -   | „ „ 60° . . . . . ++               |
| - bedeutet nichts von Agglutination.    ++ sehr starke Körnchenbildung. |                                    |

Derselbe Stamm auf genau dem gleichen Nährboden zeigt also einmal Spontanagglutination, ein anderes Mal nicht. Gleichzeitig zeigt dieser Versuch, daß auch

<sup>1)</sup> I. Ablesungsergebnisse nach Häutchenbildung.  
<sup>2)</sup> II. Ablesungsergebnisse nach Körnchenbildung.

Tabelle 1 B.  
Prüfung der Sera H 1, H 6 und 1820 am 24. VI. 1922 bei 2 verschiedenen Bindungs-  
temperaturen.

| gegen<br>Stamm        | 37°    |     |     |     |     |      |      |      |                 | 60°    |     |     |     |     |      |      |      |                 |
|-----------------------|--------|-----|-----|-----|-----|------|------|------|-----------------|--------|-----|-----|-----|-----|------|------|------|-----------------|
|                       | 1 : 50 | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 | 3200 | 6400 | NaCl-<br>Kontr. | 1 : 50 | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 | 3200 | 6400 | NaCl-<br>Kontr. |
| a) Serum H 1:         |        |     |     |     |     |      |      |      |                 |        |     |     |     |     |      |      |      |                 |
| H 1 I. <sup>1)</sup>  | ++     | ++  | ++  | ++  | +   | +    | -    | -    | -               | ++     | ++  | ++  | (+) | (+) | -    | -    | -    | -               |
| H 1 II. <sup>2)</sup> | +++    | ++  | +   | +   | (+) | -    | -    | -    | -               | +++    | +++ | +++ | ++  | +   | -    | -    | -    | -               |
| H 6 I.                | +      | +   | +   | +   | +   | +    | +    | (+)  | (+)             | +      | +   | +   | +   | +   | +    | +    | +    | -               |
| H 6 II.               | ++     | ++  | +   | +   | +   | (+)  | (±)  | -    | -               | ++     | ++  | ++  | ++  | +   | +    | +    | -    | -               |
| 1820 I.               | -      | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    | (+)             | (+)    | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    | -               |
| 1820 II.              | -      | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    | -               | -      | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    | -               |
| b) Serum H 6:         |        |     |     |     |     |      |      |      |                 |        |     |     |     |     |      |      |      |                 |
| H 1 I.                | +      | +   | +   | (+) | (+) | (±)  | (±)  | -    | -               | ++     | +   | +   | +   | +   | -    | -    | -    | -               |
| H 1 II.               | ++     | ++  | +   | +   | (+) | (+)  | -    | -    | -               | +++    | +++ | +++ | ++  | +   | (+)  | -    | -    | -               |
| H 6 I.                | ++     | ++  | ++  | +   | +   | +    | +    | +    | (+)             | (+)    | (+) | (+) | (+) | (+) | (+)  | (+)  | (+)  | -               |
| H 6 II.               | +++    | +++ | +++ | +   | +   | (+)  | (±)  | -    | -               | +++    | +++ | +++ | +++ | +++ | +++  | +++  | +++  | -               |
| 1820 I.               | -      | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    | (+)             | -      | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    | -               |
| 1820 II.              | -      | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    | -               | -      | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    | -               |
| c) Serum 1820:        |        |     |     |     |     |      |      |      |                 |        |     |     |     |     |      |      |      |                 |
| H 1 I.                | -      | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    | -               | -      | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    | -               |
| H 1 II.               | -      | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    | -               | -      | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    | -               |
| H 6 I.                | +      | +   | +   | +   | .   | .    | .    | .    | (+)             | -      | -   | -   | (+) | (+) | -    | +    | -    | (+)             |
| H 6 II.               | -      | -   | -   | -   | .   | .    | .    | .    | -               | +      | +   | +   | -   | -   | -    | -    | -    | -               |
| 1820 I.               | ++     | ++  | ++  | ++  | ++  | ++   | +    | +    | (+)             | +      | -   | -   | ++  | -   | +    | -    | -    | +               |
| 1820 II.              | +      | -   | +   | +   | +   | (+)  | (+)  | -    | -               | +      | ++  | ++  | +++ | ++  | ++   | +    | (+)  | -               |

das Verreiben an der Glaswand an Stelle des Abschwemmens nicht immer zum gewünschten Erfolg führt.

Eine andere unangenehme Eigenschaft der Influenzabacillen ist die starke Schwankung ihrer Wirkung als Antigen. Vergleicht man die Ergebnisse der mit denselben Seren und denselben Stämmen an verschiedenen Tagen vorgenommenen Versuche, so sind sehr häufig beträchtliche Differenzen festzustellen; um das zu vermeiden, hat Scheller den Zusatz von Phenol mit gutem Erfolge vorgeschlagen. Ich selbst habe davon abgesehen, Carbolzusätze zu machen.

Schließlich noch ein Wort über die Dichte der Aufschwemmung. Sie wurde in derselben Verdünnung hergestellt wie wir es mit unseren Typhusstämmen zu tun gewohnt sind.

**Herstellung und Behandlung der Gemische.** Die Serumaufschwemmungsgemische wurden in der üblichen Weise hergestellt, indem zu fallenden Serum-mengen die Aufschwemmung hinzugegeben wurde. Auf das direkte Hineinverreiben der Kulturen habe ich nicht nur wegen der Umständlichkeit, die dieses

1) I. Ablesungsergebnisse nach Häutchenbildung.

2) II. Ablesungsergebnisse nach Körnchenbildung.

Verfahren mit sich bringt, verzichtet, sondern auch deswegen, weil die Menge der dabei hereingebrachten Bacillen in den zu vergleichenden Röhren zu verschieden auffällt.

Der wichtigste Faktor, von dem der Erfolg im wesentlichen abhängt, ist wohl die Höhe der Bebrütungstemperatur und die Dauer des Aufenthaltes in dieser. Bieling hat bei einem 2stündigen Aufenthalt seiner Versuchsreihen im Brutschrank keine Körnchenbildung finden können und ist daher genötigt gewesen, die Häutchenbildung als Kriterium zu benutzen. Er fand sogar, daß durch Erhitzen der Kulturen auf  $60^{\circ}$  die Agglutinationsfähigkeit herabgesetzt wird. Seligmann und Wolf, die dieselbe Erfahrung machten und daher die gleiche Ablesungsmethode anwendeten, konnten auch bei Kulturen, die auf  $60$ ,  $80$  und  $100^{\circ}$  erhitzt waren, kein anderes Resultat erzielen, erhielten vielmehr dabei sehr häufig Spontanagglutination. Die amerikanischen Forscher hingegen haben fast ausschließlich ihre fertigen Versuchsreihen bis zu 18 Stunden im Wasserbade bei  $45$ – $55^{\circ}$  gehalten und damit positive Resultate erzielt; Gay und Harris geben sogar ausdrücklich an, bei  $37^{\circ}$  nur negative Ergebnisse gehabt zu haben.

Nachdem ich mich anfänglich streng an die von Bieling angegebene Technik gehalten hatte, bin ich, wobei ich betonen möchte, daß dies ohne Kenntnis der amerikanischen Arbeiten geschah, dazu übergegangen, meine Agglutinationsreihen zunächst für 2, später für 6 Stunden in den Paraffinschrank, also in eine Temperatur von  $56^{\circ}$  zu bringen, ausgehend von den Erfahrungen mit der Agglutination der Meningokokken. Ich wurde dazu veranlaßt durch die mangelhafte Körnchenbildung und die Unzuverlässigkeit der von Bieling angewendeten Ablesungsmethode. Es zeigte sich bald, daß ich auf dem rechten Wege war. Ein aus dieser Zeit stammender, in der Tabelle 1 A und B dargestellter Versuch zeigt in gleicher Weise die Überlegenheit der höheren Bindungstemperatur, indem bei 2 mit 2 Tagen Zwischenraum angestellten Versuchen nur die bei  $60^{\circ}$  bebrüteten Reihen ein verhältnismäßig konstantes Resultat zeigen. Gleichzeitig geht aus diesem Beispiel die Unzulänglichkeit der Beurteilung nach der Häutchenbildung hervor, wofür weiter unten noch weitere Belege erbracht werden sollen. Weitere Versuche, dargestellt in den Tabellen 2a–c, zeigen ganz gleichsinnig, daß die Anwendung höherer Temperaturen nicht nur nicht schädlich ist, sondern sogar allein gute Resultate erzielen läßt. Es tritt dies ganz besonders deutlich bei Serum und Stamm Halle hervor. Das Serum beeinflusste den Stamm III nur im Versuch c und der Stamm Halle wurde selbst von seinem homologen Serum ausreichend nur bei derselben Versuchsanordnung agglutiniert. Die besten Resultate wurden erzielt, wenn die Bindung bei  $60^{\circ}$  vorgenommen wurde. Nicht ganz so gut waren die Ergebnisse, wenn die Aufschwemmung allein vorher erhitzt worden war. Es kann dies allerdings damit zusammenhängen, daß ich diese Versuchsreihen zur Bindung nur 2 Stunden im Brutschrank gehalten habe. Ein häufigeres Vorkommen von Spontanklumpung, wie sie Seligmann und Wolf berichten, kann ich nicht bestätigen, vielmehr ist diese Erscheinung, wie schon einmal erwähnt, in der letzten Zeit sehr selten gewesen, wobei ich allerdings nicht behaupten möchte, daß dies auf die verwendete Temperatur zurückzuführen sei. Was mir besonders auffiel, ist die Tatsache, daß in den bei höheren Temperaturen angestellten Versuchen die Zusammenballung der Bakterien viel

Tabelle 2 A. Einwirkung der Temperatur auf den Ausfall der Agglutination.

## I. Versuch mit Stamm 1952.

a) Serumaufschwemmungsgemische 2 Stunden bei 37° bebrütet:

| Bezeichnung des Serums | In Verdünnung |     |     |     |     |      | NaCl-Kontrolle |
|------------------------|---------------|-----|-----|-----|-----|------|----------------|
|                        | 1 : 50        | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 |                |
| H 1                    | —             | —   | —   | —   | —   | —    | —              |
| H 6                    | —             | —   | —   | —   | —   | —    | —              |
| 1952                   | ±             | (±) | —   | —   | —   | —    | —              |
| Halle                  | —             | —   | —   | —   | —   | —    | —              |

b) Aufschwemmung 1 Stunde im Wasserbade auf 60° erhitzt, fertige Agglutinationsreihen 2 Stunden bei 37° bebrütet.

| Bezeichnung des Serums | In Verdünnung |     |     |     |     |      | NaCl-Kontrolle |
|------------------------|---------------|-----|-----|-----|-----|------|----------------|
|                        | 1 : 50        | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 |                |
| H 1                    | +             | ++  | ++  | +   | (+) | —    | —              |
| H 6                    | ++            | ++  | ++  | +   | (+) | —    | —              |
| 1952                   | +++           | ++  | +   | +   | +   | —    | —              |
| Halle                  | +             | +   | (+) | —   | —   | —    | —              |

Tabelle 2 B. Einwirkung der Temperatur auf den Ausfall der Agglutination.

## II. Versuch mit Stamm Halle.

a) Serumaufschwemmungsgemische 2 Stunden bei 37° bebrütet:

| Bezeichnung des Serums | In Verdünnung |     |     |     |     |      | NaCl-Kontrolle |
|------------------------|---------------|-----|-----|-----|-----|------|----------------|
|                        | 1 : 50        | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 |                |
| H 1                    | —             | —   | —   | —   | —   | —    | —              |
| H 6                    | —             | —   | —   | —   | —   | —    | —              |
| 1952                   | —             | —   | —   | —   | —   | —    | —              |
| Halle                  | —             | —   | —   | —   | —   | —    | —              |

b) Aufschwemmung 1 Stunde im Wasserbade auf 60° erhitzt, fertige Agglutinationsreihen 2 Stunden bei 37° bebrütet:

| Bezeichnung des Serums | In Verdünnung |     |     |     |     |      | NaCl-Kontrolle |
|------------------------|---------------|-----|-----|-----|-----|------|----------------|
|                        | 1 : 50        | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 |                |
| H 1                    | (±)           | —   | —   | —   | —   | —    | —              |
| H 6                    | (±)           | —   | —   | —   | —   | —    | —              |
| 1952                   | (±)           | (±) | —   | —   | —   | —    | —              |
| Halle                  | ±             | ±   | —   | —   | —   | —    | —              |

c) Serumaufschwemmungsgemische 6 Stunden bei 50° bebrütet:

| Bezeichnung des Serums | In Verdünnung |     |     |     |     |      | NaCl-Kontrolle |
|------------------------|---------------|-----|-----|-----|-----|------|----------------|
|                        | 1 : 50        | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 |                |
| H 1                    | (+)           | —   | —   | —   | —   | —    | —              |
| H 6                    | (+)           | (+) | +   | ±   | (±) | —    | —              |
| 1952                   | ±             | —   | —   | —   | —   | —    | —              |
| Halle                  | +             | ++  | +   | (+) | —   | —    | —              |

Tabelle 2 C. Einwirkung der Temperatur auf den Ausfall der Agglutination.

## III. Versuch mit Stamm 3.

## a) Serumaufschwemmungsgemische 2 Stunden bei 37° bebrütet:

| Bezeichnung des Serums | In Verdünnung |     |     |     |     |      | NaCl-Kontrolle |
|------------------------|---------------|-----|-----|-----|-----|------|----------------|
|                        | 1 : 50        | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 |                |
| H 1                    | —             | —   | —   | —   | —   | —    | —              |
| H 6                    | —             | —   | —   | —   | —   | —    | —              |
| 1952                   | —             | —   | —   | —   | —   | —    | —              |
| Halle                  | —             | —   | —   | —   | —   | —    | —              |

## b) Aufschwemmung 1 Stunde im Wasserbade auf 60° erhitzt, fertige Agglutinationsreihen 2 Stunden bei 37° bebrütet:

| Bezeichnung des Serums | In Verdünnung |     |     |     |     |      | NaCl-Kontrolle |
|------------------------|---------------|-----|-----|-----|-----|------|----------------|
|                        | 1 : 50        | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 |                |
| H 1                    | ±             | ±   | (+) | ±   | —   | —    | —              |
| H 6                    | +             | +   | (+) | (+) | (+) | —    | —              |
| 1952                   | +             | (+) | (+) | ±   | ±   | —    | —              |
| Halle                  | ±             | —   | —   | —   | —   | —    | —              |

## c) Serumaufschwemmungsgemische 6 Stunden bei 50° bebrütet:

| Bezeichnung des Serums | In Verdünnung |     |     |     |     |      | NaCl-Kontrolle |
|------------------------|---------------|-----|-----|-----|-----|------|----------------|
|                        | 1 : 50        | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 |                |
| H 1                    | +++           | ++  | ++  | +   | (+) | —    | —              |
| H 6                    | ++            | ++  | +   | (+) | ±   | —    | —              |
| 1952                   | ++            | ++  | +   | +   | —   | —    | —              |
| Halle                  | ++            | +   | (+) | (+) | ±   | —    | —              |

intensiver ist als, wenn überhaupt, bei 37°. Ich möchte nicht verschweigen, daß manche Stämme auch bei 37° eine schöne Agglutination zeigten, auch dies ein Beweis für die Unbeständigkeit des Influenzabacillus und an die Meningokokken erinnernd, die ja ebenfalls bald bei 37, bald bei 56° bessere Resultate ergeben. Die Einwirkung noch höherer Bindungstemperaturen als 60° gibt keine so einheitlichen Ergebnisse, wie dies aus den Tabellen II D—E hervorgeht. Es kommt dann leichter zu störenden Erscheinungen, wie Spontanverklumpung, Hemmungszonen und auch gänzlichem Versagen. Dagegen gibt die 1stündige Erhitzung der Aufschwemmung allein auf höhere Temperaturen als 60° mit nachfolgender 2stündiger Bebrütung bei 37° verhältnismäßig gute Resultate, wenn diese auch die Regelmäßigkeit und Stärke der Agglutination bei der von mir geübten Methode nicht erreicht.

**Methode der Ablesung.** Das gewöhnliche Kriterium der Agglutination ist die Feststellung der Bildung größerer und kleinerer Bakterienzusammenballungen unter mehr oder minder starker Klärung der Suspensionsflüssigkeit: bei besonders starker Ausflockung kann man außerdem sehr häufig vor dem Aufschütteln ein an den Rand der Glaskuppe angeschmiegtes Häutchen sehen, während in den negativen Fällen die Bakterien als knopfartiger Bodensatz erscheinen. Bieling hat, wie bei der Literaturbesprechung ausführlich dargelegt worden ist, diese Häutchenbildung, da er Körnchen nicht feststellen konnte, als alleinige

Ablesungsmethode bei der Influenzaagglutination benutzt, wobei ihm, soweit ich es übersehen kann, nur Seligmann und Wolf sowie Schneider gefolgt sind. Bei Anwendung dieser Methodik mußte ich jedoch bald bemerken, daß man sehr häufig einer Täuschung zum Opfer fällt, indem die Häutchenbildung zuweilen nicht vorhanden ist, wenn deutliche Körnchenbildung beobachtet werden kann, andererseits, und das ist das häufigere bei Influenzabacillen, die Häutchenbildung eine Reaktion vortäuscht, wo tatsächlich gar keine da ist. Als Beweis dafür mögen einige Beispiele aus meinen Protokollen dienen, bei denen durch das Phänomen der Häutchenbildung Spontanagglutination angezeigt wurde, die gar nicht vorhanden war, und ebenso umgekehrt (5 und 7).

|  |     |    |    |    |    |    |    |                 |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
|--|-----|----|----|----|----|----|----|-----------------|---|-------|--|--|--|--|--|--|--|-----------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|-----------------|--|----|----|----|----|---|---|---|---|---|-------|--|--|--|--|--|--|--|---|----|----|----|---|---|---|---|--|---|
| <p>1. Serum H 1 / Stamm 83:<br/>1: 20 ff.</p> <table border="0"> <tr> <td>++</td><td>++</td><td>++</td><td>++</td><td>++</td><td>++</td><td>++</td><td>++</td><td>  C</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><hr/></td> <td>  +<sup>1)</sup></td> </tr> <tr> <td>+++</td><td>+++</td><td>++</td><td>++</td><td>++</td><td>+</td><td>+</td><td></td><td>  -<sup>2)</sup></td> </tr> </table> | ++  | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++              | C | <hr/> |  |  |  |  |  |  |  | + <sup>1)</sup> | +++ | +++ | ++ | ++ | ++ | +  | +  |    | - <sup>2)</sup> | <p>2. Serum H 1 / Stamm 484:</p> <table border="0"> <tr> <td>++</td><td>++</td><td>++</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>  C</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><hr/></td> <td>  +</td> </tr> <tr> <td>++</td><td>++</td><td>++</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td></td><td>  -</td> </tr> </table>     | ++ | ++ | ++ | +  | + | + | + | + | C | <hr/> |  |  |  |  |  |  |  | + | ++ | ++ | ++ | + | + | + | + |  | - |
| ++   | ++  | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | C               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| <hr/>  |     |    |    |    |    |    |    | + <sup>1)</sup> |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| +++  | +++ | ++ | ++ | ++ | +  | +  |    | - <sup>2)</sup> |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| ++   | ++  | ++ | +  | +  | +  | +  | +  | C               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| <hr/>  |     |    |    |    |    |    |    | +               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| ++   | ++  | ++ | +  | +  | +  | +  |    | -               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| <p>3. Serum H 1 / Stamm 291:</p> <table border="0"> <tr> <td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>+</td><td>  C</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><hr/></td> <td>  +</td> </tr> <tr> <td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>  -</td> </tr> </table>  | -   | -  | -  | -  | -  | -  | -  | +               | C | <hr/> |  |  |  |  |  |  |  | +               | -   | -   | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -               | <p>4. Serum H 1 / Stamm III:</p> <table border="0"> <tr> <td>++</td><td>++</td><td>++</td><td>++</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td></td><td>  C</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><hr/></td> <td>  +</td> </tr> <tr> <td>++</td><td>++</td><td>++</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>-</td><td></td><td>  -</td> </tr> </table>     | ++ | ++ | ++ | ++ | - | - | - |   | C | <hr/> |  |  |  |  |  |  |  | + | ++ | ++ | ++ | + | + | + | - |  | - |
| -  | -   | -  | -  | -  | -  | -  | +  | C               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| <hr/>  |     |    |    |    |    |    |    | +               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| -  | -   | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| ++   | ++  | ++ | ++ | -  | -  | -  |    | C               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| <hr/>  |     |    |    |    |    |    |    | +               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| ++   | ++  | ++ | +  | +  | +  | -  |    | -               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| <p>5. Serum H 1 / Stamm 338:<br/>1: 50 ff.</p> <table border="0"> <tr> <td>++</td><td>++</td><td>+</td><td>+</td><td>-</td><td></td><td></td><td></td><td>  C</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><hr/></td> <td>  -</td> </tr> <tr> <td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td></td><td></td><td></td><td>  +</td> </tr> </table>  | ++  | ++ | +  | +  | -  |    |    |                 | C | <hr/> |  |  |  |  |  |  |  | -               | +   | +   | +  | +  | +  |    |    |    | +               | <p>6. Serum H 1 / Stamm 1818:</p> <table border="0"> <tr> <td>+</td><td>+</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td></td><td></td><td></td><td>  C</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><hr/></td> <td>  +</td> </tr> <tr> <td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>-</td><td>-</td><td></td><td></td><td></td><td>  -</td> </tr> </table>               | +  | +  | -  | -  | - |   |   |   | C | <hr/> |  |  |  |  |  |  |  | + | +  | +  | +  | - | - |   |   |  | - |
| ++   | ++  | +  | +  | -  |    |    |    | C               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| <hr/>  |     |    |    |    |    |    |    | -               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| +  | +   | +  | +  | +  |    |    |    | +               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| +  | +   | -  | -  | -  |    |    |    | C               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| <hr/>  |     |    |    |    |    |    |    | +               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| +  | +   | +  | -  | -  |    |    |    | -               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| <p>7. Serum H 1 / Stamm 1878:</p> <table border="0"> <tr> <td>++</td><td>++</td><td>+</td><td>-</td><td>-</td><td></td><td></td><td></td><td>  C</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><hr/></td> <td>  -</td> </tr> <tr> <td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td></td><td></td><td></td><td>  +</td> </tr> </table>   | ++  | ++ | +  | -  | -  |    |    |                 | C | <hr/> |  |  |  |  |  |  |  | -               | +   | +   | +  | +  | +  |    |    |    | +               | <p>8a. Kranken-Serum Pohl / Stamm H 1:</p> <table border="0"> <tr> <td>+</td><td>++</td><td>++</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td></td><td></td><td>  C</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><hr/></td> <td>  +</td> </tr> <tr> <td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td></td><td>  -</td> </tr> </table> | +  | ++ | ++ | +  | + | + |   |   | C | <hr/> |  |  |  |  |  |  |  | + | -  | -  | -  | - | - | - | - |  | - |
| ++   | ++  | +  | -  | -  |    |    |    | C               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| <hr/>  |     |    |    |    |    |    |    | -               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| +  | +   | +  | +  | +  |    |    |    | +               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| +  | ++  | ++ | +  | +  | +  |    |    | C               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| <hr/>  |     |    |    |    |    |    |    | +               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| -  | -   | -  | -  | -  | -  | -  |    | -               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| <p>9. Serum 1820 / Stamm 1820:<br/>1: 20</p> <table border="0"> <tr> <td>+</td><td>-</td><td>-</td><td>++</td><td>-</td><td>+</td><td>-</td><td>-</td><td>  C</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><hr/></td> <td>  +</td> </tr> <tr> <td>+</td><td>++</td><td>++</td><td>++</td><td>++</td><td>++</td><td>++</td><td>++</td><td>  -</td> </tr> </table>                                  | +   | -  | -  | ++ | -  | +  | -  | -               | C | <hr/> |  |  |  |  |  |  |  | +               | +   | ++  | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | -               | <p>8b. Kranken-Serum Pohl / Stamm H 3:</p> <table border="0"> <tr> <td>++</td><td>++</td><td>++</td><td>+</td><td>+</td><td></td><td></td><td></td><td>  C</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><hr/></td> <td>  +</td> </tr> <tr> <td>+</td><td>+</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td></td><td></td><td></td><td>  -</td> </tr> </table>   | ++ | ++ | ++ | +  | + |   |   |   | C | <hr/> |  |  |  |  |  |  |  | + | +  | +  | -  | - | - |   |   |  | - |
| +  | -   | -  | ++ | -  | +  | -  | -  | C               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| <hr/>  |     |    |    |    |    |    |    | +               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| +  | ++  | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | -               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| ++   | ++  | ++ | +  | +  |    |    |    | C               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| <hr/>  |     |    |    |    |    |    |    | +               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| +  | +   | -  | -  | -  |    |    |    | -               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| <p>10. Kaninchen-Normalserum / Stamm H 1:</p> <table border="0"> <tr> <td>-</td><td>-</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td></td><td>  C</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><hr/></td> <td>  +</td> </tr> <tr> <td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td></td><td>  -</td> </tr> </table>   | -   | -  | +  | +  | +  | +  | +  |                 | C | <hr/> |  |  |  |  |  |  |  | +               | -   | -   | -  | -  | -  | -  | -  |    | -               | <p>8c. Kranken-Serum Pohl / Stamm H 6:</p> <table border="0"> <tr> <td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td></td><td></td><td></td><td>  C</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><hr/></td> <td>  +</td> </tr> <tr> <td>++</td><td>+</td><td>+</td><td>-</td><td>-</td><td></td><td></td><td></td><td>  -</td> </tr> </table>     | +  | +  | +  | +  | + |   |   |   | C | <hr/> |  |  |  |  |  |  |  | + | ++ | +  | +  | - | - |   |   |  | - |
| -  | -   | +  | +  | +  | +  | +  |    | C               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| <hr/>  |     |    |    |    |    |    |    | +               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| -  | -   | -  | -  | -  | -  | -  |    | -               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| +  | +   | +  | +  | +  |    |    |    | C               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| <hr/>  |     |    |    |    |    |    |    | +               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |
| ++   | +   | +  | -  | -  |    |    |    | -               |   |       |  |  |  |  |  |  |  |                 |     |     |    |    |    |    |    |    |                 |  |    |    |    |    |   |   |   |   |   |       |  |  |  |  |  |  |  |   |    |    |    |   |   |   |   |  |   |

Ich habe absichtlich solche Fälle ausgewählt, bei denen die Kochsalzkontrolle die Unterschiede aufweist, um dem Einwand zu begegnen, als ob die Häutchenbildung eben eine feinere Reaktion darstelle als die Verklumpung der Bakterien. Es geht aus diesen Beispielen weiterhin hervor, wie unzuverlässig die Reaktion auch bezüglich der graduellen Abstufung ist. Es ist doch kaum anzunehmen, daß, wie Nr. 9 besonders schön demonstriert, mitten in den mit fallenden Serum-

<sup>1)</sup> Die oberen Reihen stellen die Ablesungsergebnisse nach der Methode der Häutchenbildung, die unteren nach der Körnchenbildung dar.

<sup>2)</sup> Die graduelle Abstufung wird durch folgende Zeichen dargestellt: +++, ++, +, (+) ±; - bedeutet keine Agglutination. C = NaCl-Kontrolle.

Tabelle 2 D.

Einfluß verschiedener Temperaturen auf die Agglutination.

Versuch A mit Stamm 1952.

I. Serumaufschwemmungsgemisch gebunden  
2 Stunden bei einer Temperatur vonII. Serumaufschwemmungsgemisch gebunden  
2 Stunden bei einer Temperatur von 37°  
Aufschwemmung allein vorher erhitzt auf

| Bez. des Serums | 1:50 | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 | NaCl-Kontr. | Bez. des Serums                      | 1:50 | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 | NaCl-Kontr. |
|-----------------|------|-----|-----|-----|-----|------|-------------|--------------------------------------|------|-----|-----|-----|-----|------|-------------|
| a) 60°:         |      |     |     |     |     |      |             | a) 60°:                              |      |     |     |     |     |      |             |
| H 1             | ++   | ++  | ++  | ++  | ++  | +    | -           | H 1                                  | -    | -   | -   | -   | -   | -    | -           |
| H 6             | +    | ++  | ++  | ++  | +   | (+)  |             | H 6                                  | -    | -   | -   | -   | -   | -    |             |
| 1952            | ++   | ++  | ++  | ++  | ++  | +    |             | 1952                                 | -    | -   | -   | -   | -   | -    |             |
| Halle           | ++   | ++  | ++  | (+) | ±   | (±)  |             | Halle                                | -    | -   | -   | -   | -   | -    |             |
| polyval.        | ++   | ++  | +   | +   | (+) | (+)  |             | polyval.                             | -    | -   | -   | -   | -   | -    |             |
| b) 80°:         |      |     |     |     |     |      |             | b) 80°:                              |      |     |     |     |     |      |             |
| H 1             | -    | -   | -   | -   | -   | -    | -           | H 1                                  | +    | +   | +   | +   | +   | +    | -           |
| H 6             | -    | -   | -   | -   | -   | -    |             | H 6                                  | +    | +   | (+) | ±   | -   | -    |             |
| 1952            | -    | -   | -   | -   | -   | -    |             | 1952                                 | ++   | ++  | ++  | ++  | +   | ±    |             |
| Halle           | -    | -   | -   | -   | -   | -    |             | Halle                                | +    | (+) | (+) | ±   | ±   | -    |             |
| polyval.        | -    | -   | -   | -   | -   | -    |             | polyval.                             | +    | ++  | +   | (+) | (+) | -    |             |
| c) 100°:        |      |     |     |     |     |      |             | c) 100°:                             |      |     |     |     |     |      |             |
| H 1             | (+)  | +   | +   | -   | +   | (+)  | -           | H 1                                  | +    | ++  | ++  | ++  | +   | (+)  | (±)         |
| H 6             | -    | +   | +   | +   | -   | -    |             | H 6                                  | +    | +   | (+) | ±   | -   | -    |             |
| 1952            | -    | ±   | +   | (+) | +   | (+)  |             | 1952                                 | ++   | ++  | ++  | ++  | (+) | -    |             |
| Halle           | -    | -   | +   | (+) | ±   | ±    |             | Halle                                | -    | -   | -   | -   | -   | -    |             |
| polyval.        | ±    | -   | -   | -   | -   | -    |             | polyval.                             | ++   | ++  | +   | (+) | ±   | -    |             |
| d) 140°:        |      |     |     |     |     |      |             | d) 140°:                             |      |     |     |     |     |      |             |
| H 1             | -    | ±   | ±   | (+) | +   | +    | +           | H 1                                  | +    | +   | +   | +   | (+) | -    | -           |
| H 6             | ±    | ±   | ±   | ±   | (+) | (+)  |             | H 6                                  | -    | +   | (+) | -   | -   | -    |             |
| 1952            | ±    | (+) | (+) | (+) | (+) | (+)  |             | 1952                                 | ++   | +   | (+) | -   | -   | -    |             |
| Halle           | -    | -   | (+) | (+) | (+) | +    |             | Halle                                | (+)  | +   | (+) | -   | -   | -    |             |
| polyval.        | -    | -   | -   | ±   | ±   | ±    |             | polyval.                             | +    | ++  | ++  | (+) | -   | -    |             |
|                 |      |     |     |     |     |      |             | e) Ohne Erhitzung der Aufschwemmung. |      |     |     |     |     |      |             |
|                 |      |     |     |     |     |      |             | H 1                                  | -    | -   | -   | -   | -   | -    | -           |
|                 |      |     |     |     |     |      |             | H 6                                  | -    | -   | -   | -   | -   | -    | -           |
|                 |      |     |     |     |     |      |             | 1952                                 | -    | -   | -   | -   | -   | -    | -           |
|                 |      |     |     |     |     |      |             | Halle                                | -    | -   | -   | -   | -   | -    | -           |
|                 |      |     |     |     |     |      |             | polyval.                             | -    | -   | -   | -   | -   | -    | -           |



Tabelle 2 E.

Einfluß verschiedener Temperaturen auf die Agglutination.

Versuch B mit Stamm H 1.

I. Serumaufschwemmungsgemisch gebunden  
6 Stunden bei einer Temperatur von

II. Serumaufschwemmungsgemisch gebunden  
2 Stunden bei einer Temperatur von 37°.  
Aufschwemmung allein vorher erhitzt auf

| Bez. des Serums                      | 1: 50 | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 | NaCl-Kontr. | Bez. des Serums                      | 1: 50 | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 | NaCl-Kontr. |
|--------------------------------------|-------|-----|-----|-----|-----|------|-------------|--------------------------------------|-------|-----|-----|-----|-----|------|-------------|
| a) 60°:                              |       |     |     |     |     |      |             | a) 60°:                              |       |     |     |     |     |      |             |
| H 1                                  | +++   | ++  | ++  | +   | (±) | -    | -           | H 1                                  | ±     | (±) | -   | -   | -   | -    | -           |
| H 6                                  | +++   | ++  | ++  | +   | ±   | -    | -           | H 6                                  | (±)   | -   | -   | -   | -   | -    | -           |
| 1952                                 | +++   | +++ | ++  | ++  | +   | (+)  | -           | 1952                                 | ±     | (+) | -   | -   | -   | -    | -           |
| Halle                                | ++    | ++  | (+) | -   | -   | -    | -           | Halle                                | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           |
| polyval.                             | ++    | (±) | (±) | -   | -   | -    | -           | polyval.                             | ±     | -   | -   | -   | -   | -    | -           |
| b) 80°:                              |       |     |     |     |     |      |             | b) 80°:                              |       |     |     |     |     |      |             |
| H 1                                  | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           | H 1                                  | +     | +   | +   | +   | +   | (+)  | -           |
| H 6                                  | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           | H 6                                  | (+)   | +   | +   | ±   | (±) | -    | -           |
| 1952                                 | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           | 1952                                 | ++    | ++  | ++  | ++  | +   | (+)  | -           |
| Halle                                | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           | Halle                                | +     | ++  | +   | ±   | -   | -    | -           |
| polyval.                             | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           | polyval.                             | ++    | ++  | +   | +   | (+) | -    | -           |
| c) 100°:                             |       |     |     |     |     |      |             | c) 100°:                             |       |     |     |     |     |      |             |
| H 1                                  | (+)   | (+) | -   | (+) | +   | -    | -           | H 1                                  | ++    | ++  | ++  | ++  | +   | +    | -           |
| H 6                                  | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           | H 6                                  | ++    | ++  | ++  | +   | -   | -    | -           |
| 1952                                 | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           | 1952                                 | ++    | ++  | +   | +   | +   | ±    | -           |
| Halle                                | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           | Halle                                | +     | +   | +   | (+) | -   | -    | -           |
| polyval.                             | -     | +   | (+) | -   | -   | -    | -           | polyval.                             | +     | ++  | +   | +   | ±   | -    | -           |
| d) 140°:                             |       |     |     |     |     |      |             | d) 140°:                             |       |     |     |     |     |      |             |
| H 1                                  | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           | H 1                                  | ±     | (+) | +   | +   | +   | ±    | -           |
| H 6                                  | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           | H 6                                  | (+)   | ++  | +   | (±) | -   | -    | -           |
| 1952                                 | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           | 1952                                 | +     | ++  | +   | +   | (+) | -    | -           |
| Halle                                | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           | Halle                                | (+)   | +   | ±   | -   | -   | -    | -           |
| polyval.                             | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           | polyval.                             | +     | +   | +   | -   | -   | -    | -           |
| e) ohne Erhitzung der Aufschwemmung: |       |     |     |     |     |      |             | e) ohne Erhitzung der Aufschwemmung: |       |     |     |     |     |      |             |
| H 1                                  | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           | H 1                                  | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           |
| H 6                                  | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           | H 6                                  | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           |
| 1952                                 | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           | 1952                                 | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           |
| Halle                                | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           | Halle                                | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           |
| polyval.                             | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           | polyval.                             | -     | -   | -   | -   | -   | -    | -           |

Tabelle 3 A 1<sup>1)</sup>.

Stämme gewonnen aus Sputa von Kranken mit Erscheinungen von seiten des Respirationstraktus.

| Bezeichnung des Stammes | Geprüft gegen Serum |          |     |          |       |          |                   |
|-------------------------|---------------------|----------|-----|----------|-------|----------|-------------------|
|                         | H 1                 | H 6      | 401 | 1820     | W. L. | 1952     | 343               |
| 343                     | —                   | 400      | 200 | über 400 | 400   | über 400 | ·                 |
| 300                     | 100                 | 100      | —   | 50       | —     | —        | ·                 |
| 312                     | 50                  | 400      | —   | —        | —     | —        | ·                 |
| 363                     | 50                  | —        | —   | —        | —     | 400      | ·                 |
| 365                     | 100                 | über 400 | —   | —        | —     | 100      | ·                 |
| 374                     | 100                 | über 400 | —   | —        | —     | —        | ·                 |
| 380                     | —                   | —        | —   | 200      | —     | —        | ·                 |
| 381                     | 200                 | über 400 | 100 | —        | —     | —        | ·                 |
| 351                     | —                   | —        | —   | 800      | 50    | —        | ·                 |
| 386                     | 400                 | 400      | —   | 400      | —     | 100      | ·                 |
| 390                     | 100                 | 400      | —   | 200      | 100   | 200      | ·                 |
| 415                     | —                   | —        | —   | —        | —     | —        | ·                 |
| 422                     | —                   | 50       | —   | 200      | —     | —        | ·                 |
| 435                     | —                   | —        | —   | —        | —     | —        | ·                 |
| 465                     | —                   | —        | 50  | 100      | 200   | 100      | ·                 |
| 462                     | 200                 | über 400 | 100 | 50       | 100   | 200      | ·                 |
| 464                     | 100                 | über 400 | 50  | 50       | —     | 50       | ·                 |
| 474                     | 200                 | 400      | 400 | —        | 200   | 100      | 400               |
| 481                     | —                   | 100      | —   | 400      | —     | 100      | 200               |
| 503                     | 400                 | 400      | —   | 100      | 100   | über 400 | 200               |
| 516                     | 100                 | 200      | 200 | 100      | —     | 50       | 100               |
| 517                     | 100                 | 200      | —   | 100      | 50    | 100      | 100               |
| 519                     | —                   | 400      | —   | 400      | 50    | 20       | —                 |
| 521                     | —                   | 800      | —   | 800      | 200   | 200      | 200 <sup>2)</sup> |
| 560                     | 50                  | 100      | 200 | —        | 50    | 100      | 50 <sup>2)</sup>  |
| 392                     | 400                 | über 400 | 200 | 400      | 400   | über 400 | 400               |
| 600                     | 200                 | 50       | —   | 100      | 50    | 200      | —                 |
| Halle Sch.              | 400                 | 400      | 100 | 400      | 400   | 400      | 400               |
| „ I                     | 50                  | 50       | 100 | über 400 | 50    | 100      | 400               |
| „ II                    | —                   | 50       | 50  | über 400 | —     | 100      | 400               |
| „ III                   | —                   | 100      | —   | 400      | —     | 200      | 400               |
| 637                     | 200                 | 200      | —   | 100      | 200   | 200      | 200               |

mengen angesetzten Röhren Ausfallszonen vorhanden sind, eine Vermutung, die ja durch die Körnchenbildung in diesem Beispiel glänzend widerlegt wird. Derartige Hemmungszonen mitten in den Reihen waren häufig zu beobachten, ohne daß es immer möglich war, die Fehlerhaftigkeit so schlagend zu widerlegen.

Die Methode gibt also so viel Fehlresultate, daß sie nicht verwendbar ist. Sie ist auch gar nicht nötig, da es bei geeigneter Versuchsanordnung gelingt, die zuverlässigere Erscheinung der Körnchenbildung zu erzielen.

Ich habe die Ablesung mittels des Agglutinokops vorgenommen, und zwar nachdem die Reihen nach der Bebrütung noch über Nacht bei Zimmertemperatur gestanden hatten.

<sup>1)</sup> Die Zahlen geben die Serumverdünnung an, bis zu der eine Agglutination erfolgte, also 50 = Serumverdünnung 1:50.

<sup>2)</sup> An 2 verschiedenen Tagen, 13. VI und 20. VII. 23, von demselben Patienten entnommen.

Tabelle 3 A 2.

Stämme gewonnen aus Sputa von Kranken mit Erscheinungen von seiten des Respirationstraktus.

| Bezeichnung des Stammes | Geprüft gegen Serum |          |          |                   |
|-------------------------|---------------------|----------|----------|-------------------|
|                         | H 1                 | H 6      | 1952     | Halle             |
| 673                     | 100                 | 50       | 50       | 50                |
| 681                     | 50                  | 100      | 100      | 200               |
| 684                     | —                   | 50       | 50       | 100               |
| 690                     | 50                  | 200      | —        | 100               |
| 692                     | über 400            | über 400 | 200      | 200 <sup>1)</sup> |
| 695                     | 200                 | 100      | 100      | — <sup>1)</sup>   |
| 699                     | 200                 | 100      | 100      | — <sup>1)</sup>   |
| 711                     | 200                 | 400      | 200      | 400               |
| 724                     | 100                 | 50       | —        | 200               |
| 732                     | 100                 | —        | 100      | 100               |
| 738                     | 200                 | 100      | 50       | —                 |
| 737                     | 100                 | —        | —        | —                 |
| 739                     | 200                 | 100      | 50       | —                 |
| 753                     | 100                 | 200      | 50 (200) | 200               |
| 754                     | 200                 | 400      | 100      | 100               |
| 772                     | über 400            | über 400 | 200      | über 400          |
| 795                     | 200                 | 100      | 50       | —                 |

Tabelle 3 B. Stämme, gewonnen aus dem Sputum Tuberkulöser.

| Bezeichnung der Stämme | Geprüft gegen Serum |          |     |          |       |          |          |
|------------------------|---------------------|----------|-----|----------|-------|----------|----------|
|                        | H 1                 | H 6      | 401 | 1820     | W. L. | 1952     | 343      |
| 343                    | —                   | —        | —   | —        | —     | —        | .        |
| 364                    | —                   | —        | —   | —        | —     | —        | .        |
| 498                    | 50                  | —        | —   | —        | —     | 200      | —        |
| 499                    | —                   | 100      | —   | 100      | —     | 50       | 400      |
| 500                    | 50                  | 100      | —   | über 400 | 100   | 100      | über 400 |
| 513                    | 400                 | über 400 | —   | 200      | 100   | 400      | 200      |
| 514                    | 100                 | 200      | —   | über 400 | 100   | über 400 | 400      |

| Bezeichnung des Stammes | Geprüft gegen Serum |          |          |          |  |  |  |
|-------------------------|---------------------|----------|----------|----------|--|--|--|
|                         | H 1                 | H 6      | 1952     | Halle    |  |  |  |
| 755                     | 200                 | 200      | 100      | 100      |  |  |  |
| 3                       | 200                 | 100      | über 400 | 400      |  |  |  |
| 12                      | über 400            | über 400 | über 400 | über 400 |  |  |  |
| 13                      | 200                 | 200      | 200      | 200      |  |  |  |
| 17                      | 100                 | 200      | 200      | 500      |  |  |  |

**Ergebnisse.** Die auf Grund der geschilderten Methodik angestellten Versuche zeitigten Ergebnisse, wie sie in den folgenden Tabellen dargestellt sind und auch schon bei den weiter oben stehenden Ergebnissen der Serumprüfungen ersichtlich werden. Es würde dauernde Wiederholung bedeuten, alle von mir im Laufe der Zeit ausgeführten Untersuchungen hier protokollarisch anzuführen. Ich begnüge mich daher mit den Ergebnissen eines begrenzten Zeitabschnittes, und

<sup>1)</sup> An 3 verschiedenen Tagen, 11., 17. und 19. XII. 23, von demselben Patienten entnommen.

Tabelle 3 C.

Stämme, gewonnen aus Fällen von Sepsis, Meningitis und metastatischen Eiterungen.

| Bezeichnung des Stammes | Geprüft gegen Serum |      |     |          |       |      |     |
|-------------------------|---------------------|------|-----|----------|-------|------|-----|
|                         | H 1                 | H 6  | 401 | 1820     | W. L. | 1952 | 343 |
| Halle Liquor            | —                   | 50   | —   | über 400 | 50    | 200  | 100 |
| E 105                   | 200                 | 400  | —   | 50       | —     | 200  | 400 |
| 350                     | 50                  | —    | —   | 100      | —     | 100  | 50  |
| 349                     | —                   | (50) | —   | 100      | 100   | 200  | 100 |
| E 2865                  | 100                 | 200  | —   | 400      | 100   | 200  | 200 |
| 2785                    | —                   | 200  | —   | —        | —     | —    | —   |

Tabelle 3 D. Stämme, gewonnen bei Sektionen aus der Lunge Grippekranker.

| Bezeichnung des Stammes | Geprüft gegen Serum |           |     |      |       |      |     |
|-------------------------|---------------------|-----------|-----|------|-------|------|-----|
|                         | H 1                 | H 6       | 401 | 1820 | W. L. | 1952 | 343 |
| Kind G.                 | 50                  | 50        | —   | 400  | —     | 50   | 100 |
| Hendrick                | 400                 | 400       | 400 | 200  | 100   | 100  | 400 |
| 112                     | —                   | 200 (400) | ·   | 800  | ·     | ·    | ·   |

zwar vom Januar 1923 bis zum Februar 1924. Es sind in den Tabellen alle in dieser Zeit vorgenommenen Versuche enthalten und nur diejenigen negativen und durch Spontanagglutination unbrauchbaren fortgelassen, bei denen es durch 8—14 tägige Weiterzüchtung gelungen ist, doch noch ein positives Resultat zu erzielen.

Die Ergebnisse der Prüfung sind nach dem Krankenmaterial, aus dem die Bacillen gewonnen sind, zusammengefaßt worden. So umfaßt die Tabelle 3 A die Stämme von Patienten mit Erkrankungen des Respirationstraktus, wie Bronchitis, Bronchiektasie, Bronchopneumonie usw., ausschließlich sicherer Tuberkulose, die sich in der nächsten Tabelle 3 B findet. Tabelle 3 C enthält die Stämme, die von Sepsisfällen, Meningitiden und metastatischen Eiterungen gewonnen sind. Die bei Sektion von Grippeleichen aus der Lunge gezüchteten Influenzabacillen finden sich in Tabelle 3 D und endlich sind in der Tabelle 3 E die Stämme zusammengefaßt, die aus Rachenabstrichen Gesunder stammen.

Betrachten wir nun diese Tabellen, so ist der erste Eindruck der eines völlig verschiedenartigen Verhaltens jedes Serums und jeden Stammes. Verhältnismäßig am wirksamsten scheint das Serum H 6 und 1952 zu sein, was auch damit übereinstimmt, daß die zu ihrer Herstellung verwendeten Stämme auch von den anderen Seren recht gut beeinflusst werden; es handelt sich vielleicht hier um polyvalente Stämme im Sinne Bielings. Am wenigsten wirksam ist Serum 401 und von der zweiten Serie Serum Halle, was ebenfalls mit der Agglutinierbarkeit der entsprechenden Stämme korrespondiert.

Auf der anderen Seite zeigen aber die Stämme noch viel krassere Unterschiede untereinander. Zwar gibt es solche, die von allen oder der Mehrzahl der Seren einheitlich gut beeinflusst werden (z. B. Tabelle 3 E 1 Nr. 582 und W 32; Tabelle 3 B Nr. 12 und 13; Tabelle 3 A 1 Nr. 392), auf der anderen Seite aber findet sich zwar eine gleich gute Beeinflussung zweier Stämme durch mehrere

Tabelle 3 E 1. Stämme, gewonnen von Rachenabstrichen Gesunder.

| Bezeichnung der Stämme | Geprüft gegen Serum |          |          |          |           |          |          |
|------------------------|---------------------|----------|----------|----------|-----------|----------|----------|
|                        | H 1                 | H 6      | 401      | 1820     | W. L.     | 1952     | 343      |
| 572                    | —                   | —        | 50 (100) | 50 (100) | 100       | .        | .        |
| 528                    | 100 (200)           | 800      | 50       | —        | 100 (200) | .        | .        |
| 557                    | 100                 | (100)    | —        | —        | —         | .        | .        |
| 556                    | —                   | (50)     | —        | —        | —         | .        | .        |
| 558                    | 50                  | 100      | —        | 100      | —         | .        | .        |
| 559                    | —                   | 100      | —        | —        | —         | —        | .        |
| 563                    | 100                 | 100      | —        | —        | —         | —        | .        |
| 582                    | über 400            | über 400 | —        | über 400 | 200       | über 400 | .        |
| 575                    | 400                 | 400      | —        | 100      | —         | 200      | .        |
| 576                    | 200                 | 400      | —        | 200      | 400       | 400      | .        |
| 598                    | —                   | —        | 50       | —        | —         | 100      | 100      |
| 599                    | 200                 | 200      | 200      | —        | 400       | 400      | 200      |
| 611                    | —                   | —        | 50       | —        | —         | —        | 200      |
| 618                    | 400                 | 400      | —        | 50       | —         | —        | —        |
| 623                    | 200                 | 100      | über 400 | 200      | 100       | 400      | 400      |
| 629                    | —                   | 100      | 200      | 50       | —         | —        | —        |
| 633                    | —                   | 50       | —        | —        | —         | —        | —        |
| 626                    | —                   | 100      | 400      | 100      | 50        | 400      | 400      |
| 627                    | 200                 | 200      | —        | 100      | —         | 400      | 400      |
| 641                    | —                   | —        | 100      | 100      | —         | 200      | 100      |
| 659                    | —                   | —        | —        | 50       | —         | 100      | 100      |
| 652                    | —                   | 200      | —        | —        | 50        | 50       | —        |
| 654                    | —                   | 50       | —        | —        | —         | über 400 | 100      |
| 670                    | 100                 | 400      | —        | 200      | 200       | 400      | 400      |
| 671                    | 200                 | 200      | 400      | 200      | 50        | über 400 | 100      |
| 676                    | 50                  | 200      | —        | über 400 | 200       | 400      | über 400 |
| 688                    | 100                 | 400      | 200      | 200      | —         | 200      | 200      |
| 694                    | —                   | 200      | 400      | 400      | 400       | —        | —        |
| 700                    | —                   | 100      | 100      | —        | 200       | 800      | —        |
| 702                    | 200                 | 800      | 100      | 400      | 400       | 800      | 400      |
| W. 29                  | —                   | 50       | —        | 50       | 100       | 100      | 200      |
| „ 30                   | 200                 | 200      | 200      | 800      | 100       | 100      | 400      |
| „ 32                   | 800                 | 800      | —        | 800      | 200       | 800      | 800      |

Sera, während das Verhalten desselben Stammes gegenüber anderen Seren große Differenzen zeigt. So sehen wir, um ein Beispiel herauszugreifen, bei den Stämmen 626 und 627 in der Tabelle 3 E 1 eine gleichmäßige Agglutination beider Kulturen durch die Sera 1820, 1952 und 343, während sich bei den Seren H 1, H 6, 401 und W. L. beträchtliche Unterschiede ergeben. Im allgemeinen kann man sagen, daß jeder Stamm von mehreren der zur Verfügung stehenden Seren beeinflusst worden ist. Allerdings ist die Titerhöhe gegenüber den heterologen Stämmen immer niedriger als gegenüber dem homologen Stamm, besonders wenn es sich um frisch hergestelltes Serum handelt. Ist aber nach längerer Aufbewahrung dieser Titer des Serums heruntergegangen, so nähern sich die Werte für homologe und heterologe Stämme. Es ist mir aufgefallen, daß die Verminderung der Agglutinationsfähigkeit eines Serums gegen den homologen Stamm gerade bis zu der Grenze geht, bis zu der im allgemeinen auch die heterologen Stämme beeinflusst werden. Bemerkenswert erscheint es auch, daß ein Titerrückgang gegenüber den heterologen Stämmen kaum zu bemerken ist.

Tabelle 3 E 2. Stämme, gewonnen von Rachenabstrichen Gesunder.

| Bezeichnung der Stämme | Geprüft gegen Serum |     |      |       |
|------------------------|---------------------|-----|------|-------|
|                        | H 1                 | H 6 | 1952 | Halle |
| 537                    | 200                 | 100 | —    | —     |
| 24                     | 100                 | 50  | 50   | —     |
| 1                      | 200                 | 50  | 100  | 100   |
| 4                      | 50                  | 100 | 100  | 200   |
| 5                      | 50                  | 100 | 50   | 50    |
| 11                     | 100                 | 100 | 50   | —     |
| 13 I                   | 200                 | 50  | 200  | —     |
| 13 II                  | 200                 | 100 | —    | —     |
| 14 I                   | 200                 | 200 | 400  | 400   |
| 14 II                  | 400                 | 400 | 200  | 50    |
| 16 I                   | 100                 | 50  | —    | —     |
| 16 II                  | 50                  | —   | 50   | 100   |
| 18                     | 200                 | 100 | 100  | 50    |
| 17                     | 200                 | 50  | 200  | 100   |
| 19                     | 50                  | 100 | 100  | —     |
| 21                     | —                   | —   | —    | —     |
| 32                     | 400                 | 100 | 200  | 100   |

Unterschiede in diesem allgemeinen Verhalten zwischen den verschiedenen von mir nach der Herkunft des Materials zusammengestellten Gruppen finden sich nicht.

Auch der Versuch, der von Levinthal und H. Lemm unternommen worden ist, eine serologische Zusammengehörigkeit der morphologisch verschiedenen Stämme festzustellen, ist mir nicht geglückt. Ich hatte eine ganze Reihe von Stämmen, die, frisch herausgezüchtet, ein atypisches Aussehen boten (der Pseudo-Influenzabacillus früherer Anschauung). Es fanden sich sowohl kokkoide wie auch pleomorphe Organismen mit den wildesten Erscheinungsformen — lange schlanke Fäden; dicke, plumpe Stäbchen; Gebilde, die an Kürbis- und Birnenform erinnern usw. Soweit diese Stämme nicht nach wenigen Überimpfungen eingingen — ein Zeichen schwerster Schädigung durch die menschlichen Antikörper —, zeigten sie kein abweichendes serologisches Verhalten, und die mit ihnen hergestellten Sera agglutinierten die anderen Bacillen, ebenso wie sie selbst von den Seren der anderen beeinflußt wurden. Im übrigen verloren sich diese Involutionsformen allmählich, während es andererseits immer wieder vor- kommt, daß ein alter Sammlungsstamm plötzlich atypische Wuchsformen hervorbringt, die ebenso schnell, wie sie kommen, auch wieder verschwinden. Besonders häufig ist diese Beobachtung dann zu machen, wenn eine neue Agarserie oder neue Blutart für die Nährbodenherstellung zur Verwendung gelangt. Ich bin daher auf Grund dieser Beobachtung wie auch wegen des serologischen Verhaltens geneigt, diese morphologischen Verschiedenheiten nicht für ein Merkmal besonderer Rasse zu halten, sondern sie für Involutionsformen anzusehen, wie sie uns von der Diphtherie, der Pest und den Meningokokken her wohl- bekannt sind.

Im Laufe meiner Versuche hatte ich mehrfach Gelegenheit, von ein und derselben Person an verschiedenen Tagen Influenzabacillen züchten zu können. Hierbei zeigte es sich, daß auch die aus derselben Quelle stammenden Bacillen

Tabelle 4.

Ergebnisse der Agglutination bei Prüfung von Stämmen, die von demselben Patienten zu verschiedenen Zeiten gewonnen wurden.

| Bezeichnung des Stammes | Geprüft gegen Serum |     |     |      |       |      |     |
|-------------------------|---------------------|-----|-----|------|-------|------|-----|
|                         | H 1                 | H 6 | 401 | 1820 | W. L. | 1952 | 343 |
| Schu. 25. IV.           |                     |     |     |      |       |      |     |
| St. I                   | 200                 | 200 | —   | 50   | —     | 200  | —   |
| St. II                  | —                   | —   | —   | —    | —     | —    | —   |
| Schu. 14. V.            |                     |     |     |      |       |      |     |
| St. I                   | 100                 | 200 | —   | 200  | —     | 200  | —   |
| St. II                  | 100                 | 200 | —   | 200  | —     | 400  | —   |
| St. 13. VI.             | —                   | 800 | —   | 800  | 200   | 200  | 200 |
| St. 20. VII.            | 50                  | 100 | 200 | —    | 50    | 100  | 50  |

| Bezeichnung des Stammes | Geprüft gegen Serum |          |      |       |  |  |  |
|-------------------------|---------------------|----------|------|-------|--|--|--|
|                         | H 1                 | H 6      | 1952 | Halle |  |  |  |
| Lub. 12. VIII.          | über 400            | über 400 | 200  | 200   |  |  |  |
| „ 15. VIII.             | 200                 | 100      | 100  | —     |  |  |  |
| „ 20. VIII.             | 200                 | 100      | 100  | —     |  |  |  |

kein einheitliches serologisches Verhalten aufweisen. Zwar kommt dies vor, aber wie die Tabelle 4 beweist, ist das Gegenteil das häufigere Ereignis.

Weiterhin habe ich verschiedene Male dieselbe Kultur innerhalb weniger Tage 2 mal geprüft. Auch die hierbei gefundenen Resultate weisen Differenzen zwischen den einzelnen Prüfungen auf (s. Tabelle 5), nicht nur in dem Sinne, daß die Agglutinationsfähigkeit der Kultur gesteigert wird, sondern auch umgekehrt, daß sie gegen einzelne Sera zurückgeht. Die gleiche Feststellung bedeutet ja auch die bereits erwähnte Tatsache, daß beim ersten Versuch inagglutinable Stämme nach mehrfacher Überimpfung eine positive Reaktion zeigen.

**Unspezifische Agglutinationen.** Es wurde natürlich auch geprüft, ob die Wirkung der Sera sich etwa auch auf Stämme erstreckte, die nach den gewöhnlichen Kriterien nicht als Influenzabacillen anzusehen sind. 4 verschiedene Kulturen, die morphologisch den Eindruck von Influenza erweckten, aber ein, wenn auch schwaches Wachstum auf Ascitesagar zeigten, auf dem zur Kontrolle heraufgebrachte Influenzabacillen nicht wuchsen, wurden von keinem der Sera auch bei mehrfacher Prüfung irgendwie beeinflußt. Auch 3 Keuchhustenstämmen der Institutssammlung zeigten höchstens in einer Verdünnung von 1:20 geringe Spuren von Verklumpung. Die Unwirksamkeit der Sera gegenüber Typhus, Ruhr und anderen gramnegativen Stäbchen sei nur der Vollständigkeit halber hier erwähnt. Leider war es mir nicht möglich, andere hämoglobinophile Bacillen, wie Koch Weeks, Haemophilus canis und Bac. Cohen zu erlangen.

Vorwegnehmend möchte ich bei dieser Gelegenheit schon bemerken, daß ich auch die von Lemm beobachtete Neigung zur unspezifischen Agglutinationsfähigkeit längere Zeit aktiv (!) aufbewahrten Serums nicht bestätigen konnte. Normalsera von Kaninchen zeigten überhaupt keine Agglutination, und Menschen-

Tabelle 5.

Ergebnisse der an verschiedenen Tagen angestellten Agglutinationen desselben Stammes.

| Bezeichnung des Stammes | Geprüft gegen Serum |     |     |          |       |      |     |
|-------------------------|---------------------|-----|-----|----------|-------|------|-----|
|                         | H 1                 | H 6 | 401 | 1820     | W. L. | 1952 | 343 |
| Halle Sch.              |                     |     |     |          |       |      |     |
| 1. 5. IX.               | 50                  | 400 | —   | 400      | —     | 800  | 200 |
| 2. 17. X.               | 400                 | 400 | 100 | 400      | 400   | 400  | 400 |
| Halle Li.               |                     |     |     |          |       |      |     |
| 1. 5. IX.               | 100                 | 200 | 50  | 400      | —     | 50   | 400 |
| 2. 17. X.               | —                   | 50  | —   | über 400 | 50    | 200  | 100 |

| Bezeichnung des Stammes | Geprüft gegen Serum |           |      |       |  |
|-------------------------|---------------------|-----------|------|-------|--|
|                         | H 1                 | H 6       | 1952 | Halle |  |
| Scheibe Sp.             |                     |           |      |       |  |
| 1. 13. II. 24           | —                   | —         | —    | 100   |  |
| 2. 29. II. 24           | 100                 | 200 (400) | 400  | 50    |  |
| Scheibe E.              |                     |           |      |       |  |
| 1. 6. II. 24            | 100 (200)           | 200       | 100  |       |  |
| 2. 13. II. 24           | 400                 | 400       | 100  | 400   |  |
| 13                      |                     |           |      |       |  |
| 1. 11. XII. 23          | 200                 | 50        | 200  | —     |  |
| 2. 14. XII. 23          | 200                 | 100       | —    | —     |  |
| 14                      |                     |           |      |       |  |
| 1. 11. XII. 23          | 200                 | 200       | 400  | 400   |  |
| 2. 14. XII. 23          | 400                 | 400       | 200  | 50    |  |
| 16                      |                     |           |      |       |  |
| 1. 11. XII. 23          | 100                 | 50        | —    | —     |  |
| 2. 14. XII. 23          | 50                  | —         | 50   | 100   |  |
| 70                      |                     |           |      |       |  |
| 1. 29. XII. 23          | —                   | —         | —    | 50    |  |
| 2. 14. I. 24            | 400                 | 400       | 200  | 400   |  |

sera, bei denen es in der Zeit der von mir angestellten Versuche allerdings schwer ist, zwischen spezifischer und unspezifischer Wirkung zu unterscheiden, wiesen nie einen Titer über 1:25 auf.

**Absättigungsversuche.** Von mehreren Seiten, insbesondere den Amerikanern, ist darauf hingewiesen worden, daß gegen die serologische Einheitlichkeit der Influenzabacillen ganz besonders der Castellanische Versuch spreche. Denn selbst wenn eine Beeinflussung eines heterologen Stammes in direkter Agglutination erfolge, so versage doch die weitere Prüfung der Identität im Absättigungsverfahren, indem nur der dem Serum homologe Stamm sämtliche Agglutinine in der Mehrzahl der Fälle binde, während die heterologen Kulturen nur die für sie spezifischen zu beseitigen in der Lage wären und für den homologen Stamm wie auch für andere heterologe die Agglutinine erhalten blieben oder höchstens eine geringe Verminderung erführen.

Bei meinen diesbezüglichen Versuchen habe ich mich folgender Technik bedient: In das mit 0,4proz. NaCl-Lösung auf 1:10 verdünnte Serum wurde die in 24 Stunden auf 3 Petri-Schalen gewachsenen Kulturen hineinverrieben



Tabelle 6 A. Absättigungsversuche.

Serum H 1 abgesättigt mit Stamm G. P. 4b. Unabgesättigtes Serum H 1.

| Geprüft gegen Stamm | Serumverdünnung: |     |     |     |     |      |             | Serumverdünnung: |     |     |     |     |      |             |
|---------------------|------------------|-----|-----|-----|-----|------|-------------|------------------|-----|-----|-----|-----|------|-------------|
|                     | 1:50             | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 | NaCl-Kontr. | 1:50             | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 | NaCl-Kontr. |
| H 1                 | -                | -   | -   | -   | -   | -    | -           | +++              | ++  | ++  | +   | (±) | -    | -           |
| H 6                 | -                | -   | -   | -   | -   | -    | -           | +++              | ++  | ++  | +   | -   | -    | -           |
| G. P. 4b.           | (±)              | (±) | -   | -   | -   | -    | -           | ++               | ++  | ++  | +   | (+) | -    | -           |
| Scheibe             | -                | -   | -   | -   | -   | -    | -           | ++               | ++  | +   | (+) | ±   | -    | -           |
| 1952                | (±)              | -   | -   | -   | -   | -    | -           | ++               | ++  | ++  | ++  | (+) | -    | -           |
| Halle               | +                | (±) | -   | -   | -   | -    | -           | (+)              | (±) | -   | -   | -   | -    | -           |
| W. L.               | -                | -   | -   | -   | -   | -    | -           | (+)              | -   | -   | -   | -   | -    | -           |
| 343                 | -                | -   | -   | -   | -   | -    | -           | ++               | ++  | +   | (+) | -   | -    | -           |

Tabelle 6 B.

Serum H 6 abgesättigt mit Stamm E. Scheibe. Unabgesättigtes Serum H 6.

| Geprüft gegen Stamm | Serumverdünnung: |     |     |     |     |      |             | Serumverdünnung: |     |     |     |     |      |             |
|---------------------|------------------|-----|-----|-----|-----|------|-------------|------------------|-----|-----|-----|-----|------|-------------|
|                     | 1:50             | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 | NaCl-Kontr. | 1:50             | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 | NaCl-Kontr. |
| H 1                 | ++               | ++  | +   | +   | -   | -    | -           | ++               | ++  | +   | +   | (+) | (±)  | -           |
| H 6                 | ++               | ++  | +   | (+) | -   | -    | -           | ++               | ++  | ++  | +   | +   | (+)  | -           |
| G. P. 4b            | ++               | ++  | +   | (+) | -   | -    | -           | ++               | ++  | +   | (+) | ±   | -    | -           |
| Scheibe             | -                | -   | -   | -   | -   | -    | -           | ++               | ++  | +   | (+) | ±   | -    | -           |
| 1952                | ++               | ++  | ++  | (+) | -   | -    | -           | ++               | ++  | +   | +   | (±) | -    | -           |
| Halle               | +                | +   | ±   | .   | -   | -    | -           | (+)              | ±   | ±   | ±   | -   | -    | -           |
| W. L.               | -                | -   | -   | -   | -   | -    | -           | +                | (+) | (+) | -   | -   | -    | -           |
| 343                 | ++               | ++  | ++  | (±) | -   | -    | -           | ++               | ++  | +   | +   | (+) | -    | -           |

Tabelle 6 C. Absättigungsversuche.

Serum H 1 abgesättigt mit Stamm H 1. Unabgesättigtes Serum H 1.

| Geprüft gegen Stamm | Serumverdünnung: |     |     |     |     |      |             | Serumverdünnung: |     |     |     |     |      |             |
|---------------------|------------------|-----|-----|-----|-----|------|-------------|------------------|-----|-----|-----|-----|------|-------------|
|                     | 1:50             | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 | NaCl-Kontr. | 1:50             | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 | NaCl-Kontr. |
| H 1                 | -                | -   | -   | -   | -   | -    | -           | ++               | ++  | +   | +   | (+) | ±    | -           |
| H 6                 | -                | -   | -   | -   | -   | -    | -           | ++               | ++  | ++  | +   | +   | +    | -           |
| G. P. 4b            | -                | -   | -   | -   | -   | -    | -           | ++               | ++  | +   | (+) | ±   | -    | -           |
| Scheibe             | -                | -   | -   | -   | -   | -    | -           | +                | +   | +   | -   | -   | -    | -           |
| 1952                | ±                | -   | -   | -   | -   | -    | -           | ++               | ++  | ++  | +   | +   | (+)  | -           |
| Halle               | -                | -   | -   | -   | -   | -    | -           | ++               | ++  | +   | +   | -   | -    | -           |
| W. L.               | -                | -   | -   | -   | -   | -    | -           | -                | -   | -   | -   | -   | -    | -           |
| 343                 | -                | -   | -   | -   | -   | -    | -           | ++               | ++  | ++  | +   | (+) | ±    | -           |

und das Gemisch 4 Stunden bei 56° und anschließend über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Nachdem durch scharfes Zentrifugieren die Bacillen sich ab-sedimentiert hatten, wurde mit dem Absättigungsstamm eine orientierender Agglutinationsversuch vorgenommen, und, falls die Agglutinine noch nicht restlos entfernt waren, noch einmal eine Absättigung in der oben beschriebenen Weise vorgenommen. In der Regel genügten 1–2 Absättigungen.

Tabelle 6 D.

Serum H 1 abgesättigt mit Stamm 1952.

| Geprüft<br>gegen<br>Stamm | Serumverdünnung: |     |     |     |     |      |                 | Serumverdünnung:   |     |     |     |     |      |                 |
|---------------------------|------------------|-----|-----|-----|-----|------|-----------------|--------------------|-----|-----|-----|-----|------|-----------------|
|                           | 1:50             | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 | NaCl-<br>Kontr. | 1:50               | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 | NaCl-<br>Kontr. |
| H 1                       | —                | —   | —   | —   | —   | —    | —               |                    |     |     |     |     |      |                 |
| H 6                       | +                | —   | —   | —   | —   | —    | —               |                    |     |     |     |     |      |                 |
| G. P. 4b                  | —                | —   | —   | —   | —   | —    | —               |                    |     |     |     |     |      |                 |
| Scheibe                   | ±                | ±   | —   | —   | —   | —    | —               | Siehe obenstehend. |     |     |     |     |      |                 |
| 1952                      | —                | —   | —   | —   | —   | —    | —               |                    |     |     |     |     |      |                 |
| Halle                     | (±)              | —   | —   | —   | —   | —    | —               |                    |     |     |     |     |      |                 |
| W. L.                     | —                | —   | —   | —   | —   | —    | —               |                    |     |     |     |     |      |                 |
| 343                       | —                | —   | —   | —   | —   | —    | —               |                    |     |     |     |     |      |                 |

Tabelle 6 E. Absättigungsversuche.

Serum 1952 abgesättigt mit Stamm H 1.

Unabgesättigtes Serum 1952.

| Geprüft<br>gegen<br>Stamm | Serumverdünnung: |     |     |     |     |      |                 | Serumverdünnung: |     |     |     |     |      |                 |
|---------------------------|------------------|-----|-----|-----|-----|------|-----------------|------------------|-----|-----|-----|-----|------|-----------------|
|                           | 1:50             | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 | NaCl-<br>Kontr. | 1:50             | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 | NaCl-<br>Kontr. |
| H 1                       | (+)              | —   | —   | —   | —   | —    | —               | ++               | ++  | ++  | +   | +   | ±    | —               |
| H 6                       | ±                | (+) | —   | —   | —   | —    | —               | ++               | ++  | ++  | +   | +   | (+)  | —               |
| G. P. 4b                  | (±)              | —   | —   | —   | —   | —    | —               | ++               | ++  | +   | +   | (+) | ±    | —               |
| Scheibe                   | —                | —   | —   | —   | —   | —    | —               | (+)              | (+) | ±   | —   | —   | —    | —               |
| 1952                      | +                | +   | +   | ±   | —   | —    | —               | ++               | ++  | ++  | +   | +   | (+)  | —               |
| Halle                     | (+)              | —   | —   | —   | —   | —    | —               | ++               | ++  | ++  | +   | (+) | —    | —               |
| W. L.                     | —                | —   | —   | —   | —   | —    | —               | —                | —   | —   | —   | —   | —    | —               |
| 343                       | +                | —   | —   | —   | —   | —    | —               | ++               | ++  | ++  | ++  | +   | ±    | —               |

Tabelle 6 F.

Serum H 6 abgesättigt mit Stamm H 6.

Unabgesättigtes Serum H 6.

| Geprüft<br>gegen<br>Stamm | Serumverdünnung: |     |     |     |     |      |                 | Serumverdünnung: |     |     |     |     |      |                 |
|---------------------------|------------------|-----|-----|-----|-----|------|-----------------|------------------|-----|-----|-----|-----|------|-----------------|
|                           | 1:50             | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 | NaCl-<br>Kontr. | 1:50             | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 | NaCl-<br>Kontr. |
| H 1                       | —                | (+) | (+) | —   | —   | —    | —               | ++               | ++  | +   | (+) | —   | —    | —               |
| H 6                       | —                | —   | —   | —   | —   | —    | —               | ++               | ++  | ++  | +   | +   | (+)  | —               |
| G. P. 4b                  | —                | —   | —   | —   | —   | —    | —               | ++               | ++  | +   | ±   | —   | —    | —               |
| Scheibe                   | —                | —   | —   | —   | —   | —    | —               | +                | +   | +   | (+) | —   | —    | —               |
| 1952                      | (+)              | +   | +   | +   | —   | —    | —               | ++               | ++  | ++  | +   | (+) | ±    | —               |
| Halle                     | —                | —   | —   | —   | —   | —    | —               | +                | +   | (+) | —   | —   | —    | —               |
| W. L.                     | —                | —   | —   | —   | —   | —    | —               | +                | (+) | —   | —   | —   | —    | —               |
| 343                       | —                | —   | —   | —   | —   | —    | —               | ++               | ++  | +   | (+) | —   | —    | —               |

Die Ergebnisse dieser Versuche, von denen die in der Tabelle 6 A—F angeführten eine Auswahl darstellen, bestätigen im großen und ganzen die oben angeführten Beobachtungen. Allerdings konnte ich häufiger auch im Castellanischen Versuch identische Stämme feststellen, als welche sich H 1, 1952 und G P 4b erwiesen, die ihrer Herkunft nach in gar keinem Zusammenhang stehen. Auch bei der Absättigung des Serums H 6 durch Stamm Scheibe findet sich

eine Herabsetzung des Agglutinationstiters für alle geprüften Stämme gegenüber dem nicht abgesättigten Serum, die so einheitlich und durchgängig ist, daß von einem Zufall keine Rede sein kann. Häufig jedoch ist eine Verminderung des Serumtiters für andere als den Absättigungsstamm überhaupt nicht zu konstatieren. Es heißt jedoch, die Bedeutung dieser Tatsache weit überschätzen, wenn man darauf einen Beweis gegen die ätiologische Bedeutung der Influenzabacillen aufbauen will; liegen doch die Verhältnisse bei anderen Erregern von Infektionskrankheiten, worauf ich später noch zurückkommen möchte, ganz ähnlich.

**Erklärungsversuche.** Das verschiedenartige Verhalten der zwei- und mehrmals untersuchten Stämme, wie auch die Tatsache, daß bei einer Person mehrere sich serologisch verschieden verhaltende Kulturen gewonnen werden können, legte mir den Gedanken nahe, daß der Receptorenapparat der Influenzabacillen besonders schnellen und beträchtlichen Veränderungen unterworfen ist. Bestärkt wurde meine Annahme noch durch eine Beobachtung, die ich bei einer Reihe von Conjunctivitisfällen machen konnte. 3 Kinder einer Familie erkrankten nacheinander an Bindehautentzündung mit positivem Befund hämoglobino-philer, als Influenzabacillen angesprochener Bacillen. Daß diese Bacillen die Ursache der Erkrankung waren, bewies ich durch einen Selbstversuch, indem ich die dünne Aufschwemmung eines aus dem Auge des einen Kindes herausgezüchteten Stammes in den Conjunctivalsack meines rechten Auges brachte. Nach 6 Stunden traten die ersten Erscheinungen einer beginnenden Conjunctivitis bei mir auf, und nach weiteren 3 Stunden konnte bereits eine eitrige Sekretion festgestellt werden. Am nächsten Morgen fand sich das typische Bild einer Conjunctivitis. In den Ausstrichpräparaten des Auges waren gramnegative, zarte, morphologisch als Influenzabacillen imponierende Stäbchen zu sehen. Merkwürdigerweise aber gelang es nicht, sie zu züchten. Dahingegen fanden sich in einem Abstrich der hinteren Wand meines Rachens typische Influenzabacillen, während vorher keine dagewesen waren. Die Ätiologie der Krankheit dürfte für diesen Fall damit sichergestellt sein. Ebenso sicher erscheint es mir, daß die 3 Kinder sich gegenseitig infiziert haben, daß also derselbe Stamm für die Erkrankung der 3 Personen verantwortlich zu machen ist. Denn es dürfte mehr als gesucht erscheinen, hier etwa eine Infektion aus verschiedenen Quellen annehmen zu wollen. Nichtsdestoweniger erwiesen sich bei der serologischen Prüfung die 3 Stämme als verschieden (s. Tabelle 7). Bei allen 3 Kindern waren gleichzeitig Influenzabacillen auch im Rachen nachgewiesen worden. Auch die

Tabelle 7. Stamm gewonnen bei einer Conjunctivitis - Endemie.

| Bezeichnung des Stammes | Geprüft gegen Stamm |     |           |       |
|-------------------------|---------------------|-----|-----------|-------|
|                         | H1                  | H6  | 1952      | Halle |
| 718 C. <sup>1)</sup>    | 400                 | 200 | über 400  | 400   |
| 718 R. <sup>2)</sup>    | 100                 | 50  | 50        | 200   |
| 719 C.                  | 100                 | 400 | 100 (200) | 100   |
| 719 R.                  | 100                 | 100 | 50        | 100   |
| 720 C.                  | über 400            | 100 | 200       | 200   |
| 720 R.                  | 50 (100)            | 50  | 50        | 50    |
| Dr. L. R.               | 200                 | 400 | 200       | 200   |

<sup>1)</sup> Stamm aus der Conjunctiva.<sup>2)</sup> Stamm aus dem Rachen.

Tabelle 8.

Vergleichende Agglutination der von einer Einzelkolonie gewonnenen Subkulturen.

## a) Serum H 1 gegen Stamm H 1 (homolog).

| Nr. der Subkultur | Serumverdünnung |     |     |     |     |      | NaCl-Kontr. |
|-------------------|-----------------|-----|-----|-----|-----|------|-------------|
|                   | 1 : 50          | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 |             |
| 1                 | +               | ++  | +   | (+) | —   | —    | —           |
| 2                 | ++              | +   | +   | (+) | —   | —    | —           |
| 3                 | (+)             | ++  | —   | —   | —   | —    | —           |
| 4                 | +               | +   | +   | +   | —   | —    | —           |
| 5                 | ++              | (+) | (+) | ±   | —   | —    | —           |
| 6                 | ±               | ++  | ·   | (+) | —   | —    | —           |
| 7                 | ++              | ++  | +   | (+) | —   | —    | —           |
| 8                 | (+)             | (+) | ±   | —   | —   | —    | —           |
| 9                 | +               | ++  | ++  | +   | (+) | —    | —           |
| 10                | +               | ++  | (+) | (+) | —   | —    | —           |

## b) Serum H 6 gegen Stamm H 6 (homolog).

| Nr. der Subkultur | Serumverdünnung |     |     |     |     |      | NaCl-Kontr. |
|-------------------|-----------------|-----|-----|-----|-----|------|-------------|
|                   | 1 : 50          | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 |             |
| 1                 | ++              | ++  | +   | ±   | ±   | —    | —           |
| 2                 | ++              | ++  | ±   | —   | —   | —    | —           |
| 3                 | ++              | (+) | ±   | —   | —   | —    | —           |
| 4                 | ++              | ++  | (+) | ±   | —   | —    | —           |
| 5                 | +               | ++  | (±) | —   | —   | —    | —           |
| 6                 | ++              | +   | ±   | ±   | —   | —    | —           |
| 7                 | ±               | ±   | ±   | ±   | —   | —    | —           |
| 8                 | ++              | +   | +   | (±) | —   | —    | —           |
| 9                 | +               | ++  | (+) | ±   | —   | —    | —           |
| 10                | (+)             | +   | (+) | —   | —   | —    | —           |

von dort gewonnenen Kulturen zeigten keine Übereinstimmung weder untereinander, noch mit den aus dem Auge des betreffenden Kindes gewonnenen, wiewohl doch kaum anzunehmen ist, daß diese Rachenstämmen andere sein sollten als die von der Conjunctiva gewonnenen. Auch mein eigener Rachenstamm zeigte ein anderes serologisches Verhalten als der, mit dem ich mich infiziert hatte.

Die geschilderten Beobachtungen führten mich dazu, in einer Reihe von Untersuchungen der Veränderlichkeit der Agglutinierbarkeit der Influenzabacillen nachzugehen. Zu diesem Zweck wurde folgendes unternommen: Eine gänzlich isoliert stehende Einzelkolonie wurde in der Weise ausgestrichen, daß am nächsten Tage mit Sicherheit 10 einzelne Kolonien abgeimpft werden konnten. Die so gewonnenen, also sicher von einer Kolonie stammenden 10 Kulturen wurden auf ihr Verhalten gegenüber dem homologen Serum geprüft. Es wurde peinlichst auf gleiche Versuchsbedingungen geachtet und auch immer Nährboden derselben Serie verwendet.

Betrachten wir die in der Tabelle 8a—d zusammengestellten Versuche, so finden wir zwischen den einzelnen Subkulturen Unterschiede in 3 Richtungen: 1. in

Tabelle 8.

Vergleichende Agglutination der von einer Einzelkolonie gewonnenen Subkulturen.

c) Serum H 6 gegen Stamm 343 (heterolog).

| Nr. der Subkultur | Serumverdünnung |     |     |     |     |      | NaCl-Kontr. |
|-------------------|-----------------|-----|-----|-----|-----|------|-------------|
|                   | 1 : 50          | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 |             |
| 1                 | +               | ++  | +   | (+) | —   | —    | —           |
| 2                 | (+)             | (+) | +   | ±   | —   | —    | —           |
| 3                 | (+)             | ++  | ±   | —   | —   | —    | —           |
| 4                 | ±               | (+) | (±) | (±) | —   | —    | —           |
| 5                 | +               | ++  | ++  | (+) | —   | —    | —           |
| 6                 | ++              | (+) | (+) | (+) | ±   | —    | —           |
| 7                 | ++              | ++  | +   | (+) | —   | —    | —           |
| 8                 | ++              | ++  | +   | (+) | —   | —    | —           |
| 9                 | ++              | ++  | +   | ±   | —   | —    | —           |
| 10                | +               | ++  | (+) | ±   | ±   | —    | —           |

d) Serum H 6 gegen Stamm III (heterolog).

| Nr. der Subkultur | Serumverdünnung |     |     |     |     |      | NaCl-Kontr. |
|-------------------|-----------------|-----|-----|-----|-----|------|-------------|
|                   | 1 : 50          | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 |             |
| 1                 | ++              | +   | (+) | (+) | ±   | —    | —           |
| 2                 | ++              | ++  | (+) | —   | —   | —    | —           |
| 3                 | ++              | ++  | +   | (±) | —   | —    | —           |
| 4                 | ++              | ++  | +   | ±   | (±) | —    | —           |
| 5                 | ++              | ++  | +   | —   | —   | —    | —           |
| 6                 | ++              | (+) | ±   | —   | —   | —    | —           |
| 7                 | +++             | ++  | —   | —   | —   | —    | —           |
| 8                 | +++             | ++  | +   | (+) | —   | —    | —           |
| 9                 | ++              | +   | +   | —   | —   | —    | —           |

der Höhe der Serumverdünnung, bis zu der eine Agglutination erfolgt, 2. in der Stärke der Ausflockung und 3. in dem Auftreten von Hemmungszonen.

Zu 1.: Daß es sich nicht um Zufallsergebnisse, beruhend auf Versuchsfehlern handelt, geht aus der Häufigkeit dieser Erscheinung hervor. Eine Verminderung der agglutinierenden Wirkung des Serums kommt bei den gleichzeitig angestellten Versuchen nicht in Frage. Es bleibt also nur übrig, die Unterschiede auf die Bakterien zurückzuführen. Äußere Einwirkungen in Gestalt verschiedener Züchtungsbedingungen liegen nicht vor, da die Subkulturen in Gruppen zu vier immer auf einer Platte hergestellt wurden und auch zwischen diesen vier diese Unterschiede sich finden. Ein weiterer Einwand, daß die Differenzen auf der verschiedenen Dichte der Aufschwemmungen beruhen, ist deswegen zurückzuweisen, weil erstens einmal auf eine möglichste Gleichmäßigkeit in dieser Beziehung geachtet wurde; zweitens aber kann angenommen werden, daß, wenn wirklich der Receptorenapparat der Bakterien unverändert bleibt, und das müßte er unter den vorliegenden Versuchsbedingungen tun, auf die Dichte der Aufschwemmung zurückzuführende Unterschiede sich auf die Stärke der Reaktion beschränken. Ich kann mir vorstellen, daß bei einer zu dichten Auf-

Tabelle 8.  
Vergleichende Agglutination der von einer Einzelkolonie gewonnenen  
Subkulturen.

## e I) Serum Halle gegen Stamm Halle (homolog).

| Nr. der<br>Subkultur | Serumverdünnung |     |     |     |     |      | NaCl-Kontr. |
|----------------------|-----------------|-----|-----|-----|-----|------|-------------|
|                      | 1 : 50          | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 |             |
| 1                    | +               | +   | +   | (+) | ±   | (±)  | —           |
| 2                    | +               | +   | (+) | ±   | —   | —    | —           |
| 3                    | (+)             | +   | (+) | (+) | —   | —    | —           |
| 4                    | +               | +   | ±   | ±   | —   | —    | —           |
| 5                    | +               | (+) | ±   | ±   | —   | —    | —           |
| 6                    | ±               | +   | (+) | (±) | (±) | —    | —           |
| 7                    | +               | (+) | ±   | —   | —   | —    | —           |
| 8                    | +               | +   | (+) | —   | —   | —    | —           |
| 9                    | (+)             | (+) | ±   | ±   | —   | —    | —           |
| 10                   | (±)             | +   | (+) | ±   | —   | —    | —           |

## e II) Serum Halle gegen Subkulturen von Nr. 7 e I.

| Nr. der<br>Subkultur | Serumverdünnung |     |     |     |     |      | NaCl-Kontr. |
|----------------------|-----------------|-----|-----|-----|-----|------|-------------|
|                      | 1 : 50          | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 |             |
| 1                    | ++              | ++  | ++  | +   | +   | —    | —           |
| 2                    | +++             | +++ | +++ | ++  | —   | —    | —           |
| 3                    | ++              | (+) | (+) | (+) | —   | —    | —           |
| 4                    | +++             | ++  | ++  | +   | (+) | ±    | —           |
| 5                    | ++              | ++  | ++  | +   | +   | +    | —           |
| 6                    | +++             | +++ | ++  | ++  | ++  | (+)  | —           |
| 7                    | ++              | ++  | ++  | ++  | +   | (+)  | —           |
| 8                    | +++             | +++ | ++  | +   | —   | —    | —           |
| 9                    | +++             | +++ | ++  | ++  | +   | —    | —           |

schwemmung die Agglutinine des Serums nicht ausreichen, um sämtliche Bakterien zur Bindung zu bringen. Ich kann mir aber nicht denken, daß in diesem Falle überhaupt keine Beeinflussung erfolgt. Es steht dem auch entgegen, daß in der stärksten Konzentration des Serums häufig die gleiche Reaktionsstärke festzustellen ist, wie es z. B. beim Serum H 6 gegen Stamm H 6 (Tabelle 8b) in den Subkulturen 1—4 der Fall ist, ohne daß dies aber mit der Titerhöhe der Agglutination korrespondiert.

Zu Punkt 2, der Stärke der Ausflockung, muß ich zugeben, daß hier vielleicht die Dichte der Aufschwemmung beim Vergleich zwischen den einzelnen Subkulturen eine Rolle spielen kann. Dennoch aber genügt diese nicht, um so krasse Unterschiede zu erklären, wie sie bei Serum H 6 gegen Stamm H 6 zwischen Subkultur 6 und 8 einerseits und 7 andererseits bestehen.

Am meisten beweisend für die Verschiedenheit der einzelnen Subkulturen scheint mir das Auftreten der Hemmungszonen zu sein, die übrigens bei den Influenzabacillen verhältnismäßig häufig zu beobachten sind. Von einem einheitlichen Auftreten dieser Erscheinung innerhalb der von einer einzelnen Kultur stammenden Subkulturen ist aber nirgends etwas zu sehen. Wahllos kommen sie bei fast allen Gruppen vor. Sie finden sich sowohl bei solchen Versuchs-

reihen, die eine starke und bis zu hoher Verdünnung hinaufgehende Reaktion zeigen, wie auch bei solchen, deren Beeinflussung in quantitativer und qualitativer Hinsicht nur schwach ist. Auch die Breite der Serumverdünnung, über die sich die Hemmungszonen erstrecken, ist innerhalb desselben Versuches verschieden. Einmal bis 1:100 (Serum H 6 gegen Stamm 343 Nr. 2, s. Tabelle 8c), meistens jedoch auf die Serumkonzentration 1:50 beschränkt. Diese Erscheinung mit der Aufschwemmungsdichte in Verbindung bringen zu wollen, erscheint mir ebenfalls nicht möglich, da von diesem Gesichtspunkt aus die innerhalb derselben Reihe sicher gleiche Menge von Bakterien bei den fallenden Serumengen und der damit einhergehenden Verminderung der Agglutinine nur in absteigender Linie beeinflußt werden könnte.

Um zu prüfen, ob etwa die Entwicklung besonderer Rassen die Verschiedenheit der Erscheinungen bedingt, habe ich weitergehend noch folgenden Versuch mit Stamm Halle gegen Serum Halle angestellt (Tabelle 8e). Die bei der ersten Prüfung am wenigsten beeinflußte Subkultur Nr. 7 wurde noch einmal verdünnt ausgestrichen und abermals 9 einzelne Kolonien gewonnen. Die mit diesen angesetzten Agglutinationsversuche zeigen, daß keineswegs nunmehr alle Kulturen die gleich schwachen Resultate aufweisen, daß im Gegenteil für sämtliche Unterstämme viel höhere Agglutinationswerte zu bemerken sind. Es zeigte sich wieder unter den einzelnen Stämmen die größte Verschiedenheit. Allerdings bin ich geneigt, die Unterschiede, die sich zwischen den beiden Versuchsreihen e I und e II bezüglich der Intensität der Agglutination ergeben, auf Differenzen zurückzuführen, die vielleicht, auf Verschiedenheiten des Nährbodens beruhend, nicht gestatten, einen Vergleich zu ziehen. Ich muß freilich bemerken, daß ich nicht angeben kann, worin diese Verschiedenheit des Nährbodens besteht; da es aber 2 verschiedene Agarserien waren, liegt die Möglichkeit immerhin vor.

Es schien mir wünschenswert, zum Vergleich auch andere agglutinable Bakterienarten heranzuziehen, und es wurden daher nach demselben Verfahren gewonnene Kulturen von Typhus, Paratyphus B, Ruhr Flexner, Shiga und Y und Cholera gegen ihre spezifischen Sera agglutiniert (Tabelle 9a—f).

Während Typhus, Ruhr Flexner und Y verhältnismäßig gleichmäßige Resultate ergaben und der Versuch mit Shiga-Ruhr wegen des sehr niedrigen Serumtiters für nicht sehr beweisend angesehen werden kann, zeigt der Versuch mit Cholera wenigstens in der Subkultur 1 ein abweichendes Verhalten bezüglich der Titerhöhe, das gleichmäßig bei der Prüfung mit 2 Seren zu beobachten ist. Auch bezüglich des Vorkommens von Hemmungszonen zeigen sich innerhalb derselben Versuchsreihe Unterschiede. Größere Differenzen weisen aber die Paratyphus-B-Stämme auf, indem von 10 Subkulturen 3 (1, 3 und 4) Spontanagglutination zeigten und Nr. 6 bis zur 8fachen Serumverdünnung beeinflußt wird gegenüber Nr. 7, obgleich die stärksten Konzentrationen bezüglich der Intensität der Reaktion das umgekehrte Verhältnis aufweisen.

Also auch Bakterien, deren Agglutinabilität im allgemeinen als konstant angesehen wird, zeigen Schwankungen, deren Ursache nur in einer Veränderlichkeit der Mikroorganismen zu suchen sein kann. Auf Grund der in der Literatur wiedergegebenen und von mir erhobenen Befunde stellt sich mir nun das Bild der Influenzaserologie folgendermaßen dar:

Die mit einem Stamm hergestellten spezifischen Sera vermögen nicht die überwiegende Mehrzahl heterologer Stämme bis zur gleichen Titerhöhe wie den homologen Stamm zur Agglutination zu bringen. Wohl aber ist es möglich, fast jeden auf Grund der sonstigen Kriterien als Influenzabacillus anzusprechenden Bacillus bis zu einer Titerhöhe zu beeinflussen, die ungefähr an der Grenze

Tabelle 9.

Vergleichende Agglutination der von einer Einzelkolonie gewonnenen Subkulturen.

## a) Typhus.

| Nr. der Subkultur | Serumverdünnung |      |      |        |        |        | NaCl-Kontr. |
|-------------------|-----------------|------|------|--------|--------|--------|-------------|
|                   | 1 : 2000        | 4000 | 8000 | 16 000 | 32 000 | 64 000 |             |
| 1                 | +               | +    | +    | (+)    | ±      | —      | —           |
| 2                 | +               | +    | +    | (+)    | —      | —      | —           |
| 3                 | +               | +    | +    | (+)    | —      | —      | —           |
| 4                 | +               | +    | +    | (+)    | —      | —      | —           |
| 5                 | +               | +    | +    | (+)    | —      | —      | —           |
| 6                 | +               | +    | (+)  | (+)    | —      | —      | —           |
| 7                 | +               | +    | +    | (+)    | —      | —      | —           |
| 8                 | +               | +    | +    | ±      | —      | —      | —           |
| 9                 | +               | +    | +    | (+)    | —      | —      | —           |
| 10                | +               | +    | +    | ±      | —      | —      | —           |

## b) Paratyphus B.

| Nr. der Subkultur | Serumverdünnung |     |     |      |      |      | NaCl-Kontr. |
|-------------------|-----------------|-----|-----|------|------|------|-------------|
|                   | 1 : 200         | 400 | 800 | 1600 | 3200 | 6400 |             |
| 1                 | +               | +   | +   | +    | (+)  | (+)  | (+)         |
| 2                 | +               | +   | +   | (+)  | —    | —    | —           |
| 3                 | +               | +   | +   | +    | +    | +    | (+)         |
| 4                 | +               | +   | +   | +    | +    | (+)  | (+)         |
| 5                 | +               | +   | (+) | (+)  | —    | —    | —           |
| 6                 | +               | +   | +   | (+)  | ±    | (±)  | —           |
| 7                 | ++              | +   | (+) | —    | —    | —    | —           |
| 8                 | +               | +   | (+) | —    | —    | —    | —           |
| 9                 | ++              | +   | +   | +    | (+)  | —    | —           |
| 10                | +               | +   | (+) | ±    | —    | —    | —           |

## c) Ruhr Flexner.

| Nr. der Subkultur | Serumverdünnung |     |     |     |      |      | NaCl-Kontr. |
|-------------------|-----------------|-----|-----|-----|------|------|-------------|
|                   | 1 : 100         | 200 | 400 | 800 | 1600 | 3200 |             |
| 1                 | +++             | ++  | ++  | +   | —    | —    | —           |
| 2                 | +++             | ++  | ++  | +   | —    | —    | —           |
| 3                 | +++             | ++  | +   | (+) | (+)  | —    | —           |
| 4                 | +++             | ++  | ++  | (+) | —    | —    | —           |
| 5                 | +++             | ++  | ++  | (+) | —    | —    | —           |
| 6                 | +++             | ++  | +   | ±   | (±)  | —    | —           |
| 7                 | +++             | ++  | +   | (+) | ±    | —    | —           |
| 8                 | +++             | ++  | (+) | ±   | —    | —    | —           |
| 9                 | +++             | ++  | ++  | +   | ±    | —    | —           |



d) Ruhr Shiga.

| Nr. der Subkultur | Serumverdünnung |     |     |     |      |      | NaCl-Kontr. |
|-------------------|-----------------|-----|-----|-----|------|------|-------------|
|                   | 1 : 100         | 200 | 400 | 800 | 1600 | 3200 |             |
| 1                 | +               | (+) | ±   | -   | -    | -    | -           |
| 2                 | ++              | +   | -   | -   | -    | -    | -           |
| 3                 | ++              | +   | -   | -   | -    | -    | -           |
| 4                 | ++              | (+) | -   | -   | -    | -    | -           |
| 5                 | +               | +   | -   | -   | -    | -    | -           |
| 6                 | ++              | ++  | -   | -   | -    | -    | -           |
| 7                 | ++              | ++  | -   | -   | -    | -    | -           |
| 8                 | +               | (+) | -   | -   | -    | -    | -           |
| 9                 | ++              | +   | (+) | -   | -    | -    | -           |
| 10                | ++              | ++  | (+) | -   | -    | -    | -           |

e) Ruhr Y.

| Nr. der Subkultur | Serumverdünnung |     |     |     |      |      | NaCl-Kontr. |
|-------------------|-----------------|-----|-----|-----|------|------|-------------|
|                   | 1 : 100         | 200 | 400 | 800 | 1600 | 3200 |             |
| 1                 | ++              | ++  | +   | +   | ±    | -    | -           |
| 2                 | ++              | ++  | ++  | +   | (+)  | -    | -           |
| 3                 | ++              | ++  | +   | (+) | ±    | ±    | -           |
| 4                 | ++              | ++  | ++  | ++  | +    | -    | -           |
| 5                 | ++              | +   | +   | (+) | ±    | -    | -           |
| 6                 | ++              | ++  | +   | (+) | (+)  | ±    | -           |
| 7                 | ++              | ++  | +   | (+) | (+)  | -    | -           |
| 8                 | ++              | +   | +   | +   | (+)  | -    | -           |
| 9                 | ++              | ++  | ++  | +   | (+)  | -    | -           |
| 10                | ++              | ++  | +   | +   | (+)  | ±    | -           |

f I) Cholera Stamm Woitas gegen Eselserum R. G. A.

| Nr. der Subkultur | Serumverdünnung |     |     |     |      |      |      |        |
|-------------------|-----------------|-----|-----|-----|------|------|------|--------|
|                   | 1 : 100         | 200 | 400 | 800 | 1600 | 3200 | 6400 | 12 800 |
| 1                 | ++              | +++ | ++  | ++  | ++   | +    | (±)  | ±      |
| 2                 | +++             | +++ | ++  | ++  | +    | (+)  | -    | -      |
| 3                 | ++              | ++  | ++  | +   | ±    | -    | -    | -      |
| 4                 | +++             | ++  | ++  | +   | (±)  | -    | -    | -      |
| 5                 | ++              | +++ | +++ | ++  | +    | -    | -    | -      |
| 6                 | +++             | ++  | ++  | +   | ±    | -    | -    | -      |
| 7                 | +               | ++  | ++  | +   | (+)  | -    | -    | -      |

f II) Cholera Stamm Woitas gegen Kan.-Ser. Hy. Br.

| Nr. der Subkultur | Serumverdünnung |     |     |     |      |      |      |        |
|-------------------|-----------------|-----|-----|-----|------|------|------|--------|
|                   | 1 : 100         | 200 | 400 | 800 | 1600 | 3200 | 6400 | 12 800 |
| 1                 | ++              | ++  | +   | +   | (+)  | ±    | -    | -      |
| 2                 | +++             | ++  | +   | (+) | -    | -    | -    | -      |
| 3                 | +++             | ++  | ++  | ±   | -    | -    | -    | -      |
| 4                 | ++              | ++  | +   | (+) | -    | -    | -    | -      |
| 5                 | +               | ++  | +   | (±) | -    | -    | -    | -      |
| 6                 | ++              | ++  | +   | (+) | -    | -    | -    | -      |
| 7                 | +               | ++  | +   | ±   | -    | -    | -    | -      |

Die NaCl-Kontrollen waren alle negativ.

liegt, bis zu der nach längerer Aufbewahrung der Titer des Serums für den homologen Stamm zurückgeht. Wie bei anderen Bakterien gibt es natürlich auch bei den Influenzabacillen inagglutinable Stämme, deren Zahl aber nicht größer ist als anderswo. Es sind auch nicht alle Stämme in gleicher Weise zur Herstellung spezifischer Sera geeignet, ebenfalls eine Tatsache, die nicht auf den Influenzabacillus beschränkt ist.

Der Begriff des polyvalenten Stammes aber, wie ihn Bieling auffaßt, ist nicht aufrechtzuerhalten, vielmehr ist anzunehmen, daß Bieling bei seinen ja nur mit einer sehr geringen Anzahl von Kulturen ausgeführten Versuchen zufälligerweise völlig gleichartige Stämme vor sich gehabt hat.

Eine Einteilung der Influenzabacillen in bestimmte Rassen, sei es nach der Herkunft, sei es nach der Morphologie, kann durch die serologischen Befunde nicht bestätigt werden.

Aus der Tatsache, daß die Influenzabacillen von heterologen Seren nicht bis zur Titergrenze beeinflußt werden und auch im Absorptionsversuch im allgemeinen nicht in der Lage sind, eine Bindung anderer als der für den Bindungsstamm eigenen Agglutinine zu bewirken, haben nun Park und seine Mitarbeiter den Schluß gezogen, daß diese serologischen Verschiedenheiten ein strikter Beweis gegen die ätiologische Bedeutung der Influenzabacillen seien, daß sie vielmehr, ähnlich wie *Coli* und *Proteus* sich verhaltend, auch wie diese zu den Saprophyten zu rechnen seien. Dieser Schluß scheint mir nun keineswegs berechtigt zu sein. Liegen doch die Verhältnisse bei anderen Bakterien ähnlich: so sind ca. 30 verschiedene Ruhrarten bis jetzt bekannt; wollte man für jeden Stamm unbedingt eine Beeinflussung des Serums bis zur Titergrenze verlangen, so würde sich diese Zahl, glaube ich, gewaltig vermehren.

Beim Gasbrand hat, wie Pfeiffer und Bessau zeigen konnten, fast jeder Stamm seine serologische Eigenheit. Nun liegen ja hier insofern etwas andere Verhältnisse vor, als es sich nicht um einen ansteckenden Erreger handelt, sondern um einen an dem Ort seines gewöhnlichen Aufenthaltes, dem Darm, ungefährlichen Mikroorganismus, der nur unter besonderen Bedingungen zu pathogener Wirksamkeit gelangt.

Bessere Vergleichsobjekte sind die Meningo- und ihre nahen Verwandten, die Gonokokken. Seitdem Gordon die von ihm gelegentlich einer Epidemie unter den Mannschaftsbeständen einer Garnison isolierten Meningokokken in 4 verschiedene serologische Typen einteilen konnte, ist dieser Frage, besonders in Amerika, ausführlich nachgegangen worden. Eastwood, Griffith, Ponder, Thomsen und Wulff, Wadsworth, Gilbert und Hutton, Dopter und seine Mitarbeiter und noch andere mehr haben sich mit dieser Frage befaßt. Das Ergebnis aller dieser Arbeiten läuft darauf hinaus, daß nicht einmal die 4 Gordonschen Typen ausreichen, um alle Meningokokken serologisch einteilen zu können, sondern daß noch zahlreiche Stämme vorhanden sind, die ihrerseits teilweise wieder in Gruppen zusammengehören, teilweise aber auch eine serologische Einzelstellung einnehmen, indem sie nur von ihrem homologen Serum beeinflußt werden. Besonderen Wert möchte ich noch auf die mit Meningokokken angestellten Absättigungsversuche legen, da hier die Verhältnisse fast genau so wie bei den Influenzabacillen liegen. So teilte Griffith 131 von ihm isolierte Stämme durch Verwendung von 19 verschiedenen monovalenten Im

munsera in 2 Gruppen, von denen die Gruppe I außer der Haupt- 5 Untergruppen, die Gruppe II außer der Haupt- 2 Untergruppen enthielt. Die Gruppen I und II sind festgestellt durch direkte Agglutination, die Untergruppen aber grenzen sich dadurch ab, daß sie die Agglutinine für die anderen im Castellanischen Versuch nicht banden und daß sie die Bildung von Agglutininen hervorriefen, die von anderen Gruppen nicht gebunden wurden. Griffith betont besonders, daß die Schwankungen in der Agglutination und dem Bindungsvermögen der einzelnen Stämme so groß waren, daß sich daraus erhebliche Schwierigkeiten für die praktische serologische Differenzierung ergäben. Dopter und Dujarric de la Rivière stellten fest, daß durch Absättigung mit einem heterologen Stamm ein monovalentes Serum seine Agglutinine nur für den Absättigungsstamm verliert, sie aber für seinen homologen und andere heterologe Stämme behält. In weiteren Versuchen konnte Dopter gemeinsam mit Pauron nachweisen, daß Sera, die Meningokokken und Parameningokokken agglutinieren, wenn sie mit Meningokokken abgesättigt werden, nur die Agglutinine für diese verlieren, während die Receptoren für Parameningokokken erhalten bleiben.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Gonokokken. Ich beschränke mich darauf, die Arbeit von Jötten anzuführen, die in ausführlicher Weise die serologischen Verhältnisse von 27 Stämmen darstellt. 20 von diesen Stämmen konnten in 4 Gruppen zusammengefaßt werden, 7 aber zeigten mit den verwendeten Seren keine Reaktion, stellen also anscheinend Sondergruppen dar. Sieht man sich aber die tabellarisch dargestellten Ergebnisse genauer an, so kann man feststellen, daß auch die nach Jötten's Ansicht zusammengehörigen Stämme keineswegs absolut übereinstimmende Resultate ergeben, sondern daß z. B. ein Serum der Gruppe IV zwar 6 der dazugehörigen Stämme bis zur Titergrenze beeinflusst, einen 7. aber gar nicht agglutiniert, während dieser Stamm hinwiederum mit einem anderen Serum reagiert, das seinerseits von den anderen 6 Stämmen 2 völlig unbeeinflusst läßt. Ähnlich liegen die Verhältnisse auch in den anderen Gruppen, und so kann von einer absoluten Einheitlichkeit des Verhaltens auch innerhalb der einzelnen Gruppen keine Rede sein.

Schließlich möchte ich auch noch auf die Befunde hinweisen, die sich bei den Versuchen ergeben haben, Diphtheriebacillen durch Agglutination zu identifizieren. Lippstein fand, daß die Agglutinabilität dieser Bacillen sehr variabel sei und die besten Resultate nur mit dem zur Herstellung des Serums benutzten Stamme zeigen. Mit einem aus 3 Stämmen hergestellten Immunsorum agglutinierten nach Bell nur 80% von 130 geprüften Kulturen. Die anderen aber blieben unbeeinflusst.

Trotz dieser Tatsachen aber wird kein Mensch daran denken, an der ätiologischen Bedeutung der Meningokokken, der Gonokokken oder der Diphtheriebacillen irgendeinen Zweifel zu hegen. Die Agglutination ist also wohl doch nicht für alle Mikroorganismen ein in gleicher Weise verwertbares Kriterium.

Die Erklärung für die geschilderten Erscheinungen dürfte wahrscheinlich darin beruhen, daß der Receptorenapparat der einzelnen Individuen nicht so einheitlich gebaut ist, wie man bisher annehmen zu dürfen geglaubt hat. Insbesondere scheinen, wie aus meinen Versuchen mit den Subkulturen hervorgeht, die Receptoren der Influenzabacillen einem schnellen und ziemlich beträchtlichen Wechsel unterworfen zu sein.

In geringerem Grade tritt diese Veränderlichkeit der serologischen Beeinflussung sogar bei den Bakterienarten auf, deren Agglutinabilität als gut und konstant bekannt ist. Durch Züchtung unter schlechten Ernährungsverhältnissen gelingt es ja auch bei diesen, größere Veränderungen künstlich hervorzurufen.

Diese Variabilität ist ja nun eine Erscheinung, die nicht allein auf die Serologie beschränkt ist, sondern sich auch auf die anderen biologischen Erscheinungen erstreckt und sogar so weit geht, daß bisher wohlcharakterisierte Gruppen nur als verschiedene Erscheinungsformen derselben Grundeinheit gelten können. Ich denke da hauptsächlich an die Versuche Morgenroths und seiner Mitarbeiter, denen es gelungen ist, den Streptokokkus in den Viridans und diesen wieder in den Pneumokokkus zu überführen.

**Frage der Einheitlichkeit von Influenza- und Koch-Weeks-Bacillen.** Im Anschluß hieran möchte ich mich einer Frage zuwenden, die in neuester Zeit wieder Gegenstand häufigerer Untersuchungen gewesen ist, ob nämlich die Influenzabacillen und die Koch-Weeks-Bacillen identisch sind oder nicht. Eine ausführliche Behandlung dieses Problems ist erst kürzlich von Knorr veröffentlicht worden, der auf Grund seiner Literaturstudien und eigenen Versuche zu dem Schluß kommt, daß diese beiden Keime identisch sind und daß der Typ der Influenzabacillen, der mit Koch-Weeks-Bacillus bezeichnet wird, der Ausdruck für die bindehautvirulenter Form ist. Es würde zu weit führen, hier noch einmal die gesamte diesbezügliche Literatur und alle Vergleichsmomente der Morphologie und Biologie dieser Bakterien sowie die Klinik und Epidemiologie der Krankheit zu besprechen. Es sei auf die erwähnte Arbeit verwiesen. Nur mit den serologischen Ergebnissen will ich mich befassen.

Da ist zunächst eine Arbeit von Luerßen anzuführen, der zwar keine spezifischen Sera herstellen konnte, aber als Unterschied zwischen Koch-Weeks-Bacillus einerseits und den hämoglobinophilen Bacillen andererseits eine hohe Agglutinierbarkeit der Koch-Weeks-Bacillen durch gewisse Normalsera angibt, verbunden mit Spontanagglutination in der Kochsalzkontrolle, die erst dadurch vermieden werden konnte, daß die Verreibung der Bacillen in Aqua. dest. erfolgt und dann erst physiologische Kochsalzlösung bzw. Serum zugesetzt wurde. Die von Luerßen gefundenen Werte für die verschiedenen Serumarten waren folgende:

|                          |                                      |
|--------------------------|--------------------------------------|
| Mensch. . . . .          | bis zu einer Verdünnung von 1 : 2500 |
| Kaninchen . . . . .      | „ „ „ „ 1 : 5000                     |
| Taube und Pute . . . . . | „ „ „ „ 1 : 640                      |
| Schwein . . . . .        | „ „ „ „ 1 : 10                       |

Diese Erscheinung ging aber im Laufe der Weiterzüchtung verloren.

Gleichfalls vergeblich versuchten Pesch und Hammerschmidt spezifische Sera für Koch-Weeks-Bacillen zu gewinnen. Auffallende Ergebnisse aber erzielte Schneider, der für seine sämtlichen 10 Koch-Weeks-Bacillenkulturen und 2 Influenzabacillenkulturen mit den verwendeten Influenza- und Koch-Weeks-Seren absolut gleiche Resultate erzielte, sowohl in direkter Agglutination wie auch im Castellanischnen Absättigungsversuch. Die Beobachtungen erscheinen mir aber deswegen nicht einwandfrei, weil als Kriterium der Agglutination die Häutchenbildung verwendet worden ist, die nach dem oben Gesagten nicht als beweisend angesehen werden kann. Ähnliche, wenn auch nicht so einheitliche Resultate erzielte Knorr, der außer künstlich hergestellten Tierseren noch das

Blut von Influenzkranken und an Koch-Weeks-Bacillen-Conjunctivitis Leidenden untersuchte. Bei beiden Gruppen konnte Knorr eine Beeinflussung sowohl der Influenzabacillen wie auch der Koch-Weeks-Bacillen feststellen, wenn auch nicht für alle geprüften Stämme: insbesondere hebt er bei den Conjunctivitisfällen die jedesmal stärkere Beeinflussung des Eigenstammes hervor. Eine Erscheinung, die ja auch für die von mir beobachteten Fälle teilweise zutrifft. Aus seinen Versuchen schließt nun Knorr, daß sich die Koch-Weeks-Bacillen serologisch genau so verhalten wie die Influenzabacillen, d. h. in die verschiedensten serologischen Gruppen zerfallen, und daß sich durch dieses heterologe Verhalten die Artverwandtschaft bzw. -gleichheit offenbart.

Gegen alle diese Versuche aber habe ich einen Einwand zu erheben, der darauf hinausläuft, daß die als Koch-Weeks-Bacillen von den einzelnen Autoren angesprochenen Gebilde gar keine Koch-Weeks-Bacillen, sondern Influenzabacillen waren. Der Koch-Weeks-Bacillus ist in den europäischen Breiten eine sehr seltene Erscheinung, und es muß auffallen, daß alle die in letzter Zeit beobachteten Fälle im Streukegel der Grippepandemie liegen, daß die gefundenen Bacillen streng hämoglobinophil waren, während die Angaben aus früherer Zeit doch dahin lauten, daß der Koch-Weeks-Bacillus auch auf Ascitesagar wächst. Nun liegt natürlich auch die von Knorr erwogene Möglichkeit vor, daß die verwendete Ascitesflüssigkeit bluthaltig gewesen sei, wenn auch vielleicht nur spurenweise, aber doch ausreichend, um den Influenzabacillen ein Wachstum zu ermöglichen. Jedenfalls bedarf es aber meiner Ansicht nach zur endgültigen Klärung dieser Frage noch des Nachweises, daß in den Gegenden, wo die Koch-Weeks-Bacillen-Conjunctivitis zu Hause ist, keine Bacillen zu finden sind, die auf Ascitesagar ebensowenig wachsen wie zum Vergleich darauf gebrachte sichere Influenzabacillen. Gelingt es aber, derartige Bacillen zu finden, die auf einem Agar wachsen, der den Influenzabacillen keine Entwicklung gestattet — und das erscheint mir immerhin möglich —, dann ist die Frage der Identität der beiden Mikroorganismen in negativem Sinne gelöst, wenn auch zugegeben werden muß, daß es sich um zwei engverwandte Arten handelt.

### Blutuntersuchungen von Patienten.

Es war leider nicht möglich, die Untersuchung des Blutes Grippekranker auf ihren Gehalt an Agglutininen in größerem Umfange vorzunehmen, da zu der Zeit, als die technischen Vorbedingungen hierfür durch meine Versuche gegeben waren, die Pandemie abgeklungen war. Es wurde mir zwar noch eine ganze Anzahl von Blutproben eingesandt, was aber davon tatsächlich echte Influenza darstellt, entzieht sich meiner Kenntnis und dürfte nur ein Bruchteil des eingesandten Materials sein.

Die Ergebnisse meiner ersten Versuche muß ich unberücksichtigt lassen, da sie nach den Angaben Bielings gemacht sind und die Beurteilung nach der Häutchenbildung erfolgte.

Dagegen will ich die gegen Ende des letzten Seuchenschubes gemachten Beobachtungen hier anführen, obgleich die Verwendung auf 60° 1 Stunde lang erhitzter Aufschwemmung und die 2stündige Bindungstemperatur von 37° die Resultate sicher in ungünstigem Sinne beeinflußt hat. Als Antigen wurden die

Tabelle 10 A. Untersuchung des Blutes Grippekranker.

| Bez. des Serums | Geprüft gegen Stamm |         |         |         |        |         |         |            |
|-----------------|---------------------|---------|---------|---------|--------|---------|---------|------------|
|                 | H 1                 | H 3     | H 6     | 401     | 1952   | 343     | 175     | Eig. Stamm |
| 530             | 1 : 40              | .       | 1 : 20  | 1 : 40  | 1 : 80 | 1 : 320 | .       | .          |
| 447             | 1 : 40              | .       | 1 : 40  | 1 : 160 | 1 : 80 | 1 : 80  | .       | .          |
| 408             | —                   | .       | —       | 1 : 160 | .      | —       | —       | .          |
| 271             | —                   | 1 : 20  | 1 : 40  | .       | .      | .       | 1 : 160 | .          |
| 448             | 1 : 160             | .       | 1 : 160 | 1 : 80  | 1 : 20 | 1 : 80  | .       | .          |
| 362             | 1 : 40              | 1 : 40  | 1 : 80  | 1 : 40  | —      | .       | —       | .          |
| 581             | 1 : 80              | .       | —       | .       | .      | .       | .       | .          |
| 1881            | —                   | —       | 1 : 100 | .       | .      | .       | .       | .          |
| 1883            | —                   | 1 : 100 | .       | .       | .      | .       | .       | .          |
| Ehr.            | .                   | .       | 1 : 120 | .       | .      | .       | .       | .          |
| 4               | —                   | —       | —       | .       | .      | .       | .       | 1 : 400    |

Die Zahlen stellen die Serumverdünnung dar, bis zu der eine Agglutination erfolgt ist. Reaktion nicht ausgeführt. — Reaktion negativ.

Tabelle 10 B. Untersuchung des Blutes von Encephalitiskranken.

| Bez. des Serums | Geprüft gegen Stamm |        |         |         |        |         |     |  |
|-----------------|---------------------|--------|---------|---------|--------|---------|-----|--|
|                 | H 1                 | H 3    | H 6     | 343     | 1952   | 401     | 175 |  |
| 383             | 1 : 80              | .      | 1 : 160 | 1 : 160 | 1 : 80 | 1 : 320 | .   |  |
| 371             | —                   | —      | 1 : 160 | .       | 1 : 40 | 1 : 40  | —   |  |
| 375             | 1 : 80              | 1 : 40 | 1 : 40  | .       | 1 : 80 | —       | —   |  |
| 454             | 1 : 40              | —      | 1 : 40  | 1 : 40  | —      | 1 : 80  | .   |  |
| 340             | 1 : 20              | 1 : 20 | 1 : 80  | .       | 1 : 40 | 1 : 20  | —   |  |
| 445             | 1 : 40              | 1 : 40 | 1 : 80  | .       | 1 : 40 | 1 : 20  | .   |  |
| 473             | 1 : 40              | —      | —       | 1 : 80  | 1 : 80 | 1 : 40  | .   |  |

Tabelle 10 C. Untersuchung des Blutes metastatischer I. - B. - Erkrankungen.

|        | Geprüft gegen Stamm |         |        |        |        |         |               |
|--------|---------------------|---------|--------|--------|--------|---------|---------------|
|        | H 1                 | H 6     | 1952   | 343    | W. L.  | Halle   | Eig. Stamm    |
| Fall 1 | 1 : 20              | 1 : 40  | 1 : 40 | .      | .      | 1 : 40  | 1 : 320       |
| „ 2    | 1 : 80              | 1 : 40  | —      | 1 : 40 | —      | .       | 1 : 160       |
| „ 3    | 1 : 40              | 1 : 160 | 1 : 40 | 1 : 40 | 1 : 40 | .       | .             |
| „ 4    | 1 : 40              | 1 : 160 | 1 : 20 | 1 : 40 | 1 : 80 | .       | 1 : 160 (320) |
| „ 5    | —                   | 1 : 320 | .      | .      | .      | .       | 1 : 160       |
| „ 6    | 1 : 80              | 1 : 80  | 1 : 40 | .      | .      | 1 : 320 | 1 : 640       |

3 aus dem Bielingschen Laboratorium der Höchster Farbwerke mir zugegangenen Stämme H 1, H 3 und H 6 benutzt. H 1 erwies sich als völlig unwirksam, H 3 gab nur in mäßigem Grade brauchbare Resultate; am besten bewährte sich H 6, indem dieser Stamm sowohl am häufigsten wie auch am höchsten agglutiniert wurde.

12 Sera wurden in dieser Zeit untersucht, von denen 6 ein völlig negatives Resultat mit allen 3 Kulturen gaben. Die restlichen 6 Sera zeigten mit Stamm H 6 positive Reaktion in einer Verdünnung von 1 : 80 (1 mal), 1 : 320 (4 mal), 1 : 640 (1 mal); mit Stamm H 3 2 mal gar nicht, 2 mal 1 : 40, 1 mal 1 : 80, 1 mal 1 : 640.

Mit der verbesserten Technik der 6stündigen Bebrütung bei 60° konnte ich dann im Laufe der Zeit eine Reihe von Untersuchungen ausführen, die sowohl sporadische Fälle von Grippe wie auch andere durch Influenzabacillen veranlaßte Krankheitserscheinungen betrafen.

Die ausführlichen Ergebnisse gehen aus den beigefügten Tabellen 10a—c hervor; als positiv wurden nur solche Reaktionen angesehen, die wenigstens mit einem der verwendeten Antigene eine Agglutination in einer Serumverdünnung von über 1 : 40 aufwiesen. Dies war der Fall bei 11 von 29 Blutproben angeblich Grippekranker (Tabelle 10a). Wenn man bedenkt, daß ein wahrscheinlich großer Teil der untersuchten Fälle nicht als Grippe anzusehen ist, so bedeutet dieser Satz von 38% immerhin ein ziemlich gutes Resultat. Ferner waren 7 von 20 Seren an Encephalitis erkrankter Personen als positiv anzusehen (Tabelle 10b). Bei diesen Fällen lagen die aus der Anamnese ersichtlichen vorhergegangenen Influenzaerkrankungen zum Teil mehrere Monate zurück, und so wird das vielleicht gegenüber anderen Autoren (Bieling, Gottschalk) weniger gute Ergebnis von nur 30,5% positiver Resultate erklärlich. Es will mir aber scheinen, daß durch das Vorhandensein der Reaktion überhaupt der epidemiologisch bestehende Zusammenhang von Grippe und Encephalitis eine weitere Bestätigung erfährt, ohne daß es natürlich möglich wäre, daraus einen Schluß auf die Ätiologie der Encephalitis zu ziehen.

Meines Wissens als einziger hat Knorr die Widalsche Reaktion bei, wie er annimmt, sicheren Koch-Weeks-Kranken angestellt und stets mit dem Eigenstamm positive Resultate, teilweise bis 1 : 800, erzielt, während manche Influenzabacillen- und Koch-Weeks-Bacillenstämme schwächer, andere hingegen überhaupt nicht agglutiniert wurden. Ich habe das Blut von 4 Patienten, die an Influenzabacillen-Conjunctivitis litten, untersucht. Bei 3 waren die Ergebnisse mit verschiedenen, sonst als Antigen gut bewährten Sammlungsstämmen wie auch mit dem Eigenstamm völlig negativ, obwohl die Erkrankung bereits länger als 10 Tage zur Zeit der Blutentnahme bestand. Nur 1 mal erzielte ich folgendes, als positiv anzusehendes Ergebnis:

| Es wurde agglutiniert: |                 | bis zu einer Serumverdünnung: |
|------------------------|-----------------|-------------------------------|
| Stamm                  | H 1             | von 1: 80                     |
| „                      | H 6             | „ 1: 160                      |
| „                      | 373             | „ 1: 20                       |
| „                      | W. L.           | „ 1: 80                       |
| „                      | 1952            | „ 1: 160                      |
| Eigenstamm             | 1 <sup>1)</sup> | „ 1: 160                      |
| „                      | 2 <sup>1)</sup> | „ 1: 320                      |

Ob hier die doch als eine relativ äußerlich anzusehende Erkrankung der Augenbindehaut oder eine vielleicht vorhergegangene oder gleichzeitig verlaufende Grippeinfektion die Bildung der Agglutinine veranlaßt hat, vermag ich nicht zu entscheiden; letzteres möchte ich besonders mit Rücksicht auf den negativen Ausfall bei den anderen Fällen als das Wahrscheinlichere ansehen.

Die besten Ergebnisse fanden sich in 5 Fällen, bei denen die Influenzabacillen als Ursache von Entzündungen und Eiterungen festgestellt werden

<sup>1)</sup> An verschiedenen Tagen gewonnen.

konnten. Fall 1 betraf ein Carcinom, in dem sich Influenzabacillen angesiedelt und zur Eiterung geführt hatten.

Fall 2 und 6 waren Influenzasepsis, Fall 3 eine im Anschluß an eine Schädelverletzung während des Heilungsprozesses auftretende Meningitis mit dem seltenen Ausgang in Heilung; im Lumbalpunktat fanden sich gramnegative, zarte Stäbchen, die als Influenzabacillen angesprochen, aber nicht gezüchtet werden konnten. Fall 4 stellt eine im Anschluß an schwere Grippe auftretende Cholecystitis und Fall 5 eine Pleuritis purulenta dar. Mit Ausnahme des Falles 3 konnten die Influenzabacillen kulturell als die einzigen Bakterien nachgewiesen werden, und die so gewonnenen Stämme wurden von dem Patientenserum in sehr hoher Verdünnung agglutiniert. Eine ausführlichere Darstellung dieser Fälle habe ich in einer Zusammenstellung „Influenzabacillen als Eitererreger“ gegeben, auf die hiermit verwiesen wird.

Kontrollen mit Seren von Scharlach-, Masern- und Diphtheriekranken waren negativ; desgleichen gaben Schwangerensera keine über 1 : 20 hinausgehende Beeinflussung der Antigene.

Ich kann natürlich aus der kleinen Zahl meiner Befunde keine allgemeinen Schlußfolgerungen ziehen; meine Beobachtungen aber passen in den Rahmen der überall erhobenen Befunde gut hinein, von denen Levinthal zusammenfassend sagte: „Das Auftreten und die Intensität des Widals ist in gesetzmäßiger Weise abhängig von Dauer und Häufigkeit der Erkrankung; ganz akut verlaufende, schnell überwundene Krankheitsfälle lassen sowohl unmittelbar nach der Entfieberung wie auch einige Wochen später das Auftreten einer nennenswerten Reaktion vermissen, während bei schwereren und länger dauernden Fällen ein allmähliches Entstehen und Ansteigen des Widals zu beobachten ist. Einen Beleg für diese zuletzt genannte Tatsache bieten die Fälle metastatischer Erkrankungen an Influenzabacillen, die ich zu beobachten Gelegenheit hatte und die in 100% positive Ergebnisse aufweisen.“

Die zahlreichen negativen Befunde der Literatur finden durch unzulängliche Technik und mangelhafte Antigenauswahl im Verein mit der Tatsache ihre ungezwungene Erklärung, daß ein leichter Grippeanfall keine Immunkörperbildung auslöst, von den häufigen klinischen Fehldiagnosen ganz zu schweigen.

Bezüglich des Verhaltens der einzelnen von mir als Antigen benutzten Stämme zeigte sich bei der Untersuchung von Patientensera das gleiche Bild wie bei den künstlich hergestellten Immunsera: in den meisten Fällen die stärkste Reaktion mit der homologen Kultur, deren Höhe aber öfters auch von heterologen Stämmen erreicht wird. Im übrigen auch hier ein absolut verschiedenes Verhalten der einzelnen Stämme gegenüber den verschiedenen Seren: nur Stamm H 6 erweist sich wieder als das brauchbarste Antigen.

**Bedeutung des Influenza-Widal.** Was besagt nun der positive Influenza-Widal für die Ätiologie der Erkrankung? Da möchte ich zunächst einmal die von Fürst geäußerte Annahme zurückweisen, daß bei der Verschiedenheit der Agglutinabilität von Influenzabacillen durch Krankensera ein ähnliches Verhalten vorliege wie bei der Agglutination gewisser Proteusstämme durch Fleckfiebersera, ein Vergleich, den auch andere (Flemming, Parker) in Betracht ziehen. Meiner Anschauung nach aber ist diese Parallele nicht richtig. Daß der Proteus nicht der Erreger des Fleckfiebers ist, kann wohl als sicher angenommen



werden, zumal die Befunde von Proteus bei dieser Krankheit sehr vereinzelt sind und für die Weil-Felixsche Reaktion brauchbare Stämme noch seltener gefunden worden sind; in der Hauptsache kommt ja überhaupt nur der Originalstamm X 19 in Frage; wir haben es also hier mit einer Paraagglutination zu tun. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei der Influenza. Der Nachweis der Erreger gelingt beinahe in jedem Fall. Und wenn auch die Verwendbarkeit der Influenzastämme zu Agglutinationszwecken nicht so allgemein ist wie bei Typhus, so erfolgt die Agglutination mit dem homologen Stamm immer, und auch mit heterologen Stämmen ist diese in großer Zahl zu erreichen. Die Annahme einer Paraagglutination ist demnach wohl kaum richtig.

Bezüglich der Ätiologie der Influenza allerdings läßt sich auf dem Auftreten der Agglutinine kein Beweis dafür gründen, daß die Influenzabacillen das primäre ätiologische Agens darstellen; es ist auch möglich, daß die Influenzabacillen als der primären Infektion sehr schnell folgende Sekundäreindringlinge die Agglutininbildung auslösen. Und so bedeutet der Influenza-Widal zwar keinen strikten Beweis, wohl aber eine Ergänzung und Stützung der übrigen Befunde in dem Sinne, daß die Influenzabacillen als Erreger der Influenza anzusehen sind.

### Komplementbindung.

Gegenüber den zahlreichen Arbeiten, die sich mit der Agglutinierbarkeit der Influenzabacillen und dem Nachweis spezifischer Agglutinine befassen, sind die Versuche, mittels Komplementbindung die Einheitlichkeit der Influenzabacillen zu erweisen bzw. spezifische Antikörper im Blute zu finden, verhältnismäßig spärlich. Im allgemeinen haben diejenigen, die sich mit der Komplementbindung befaßten, auch auf dem Gebiete der Agglutination gearbeitet, und so sind die jetzt anzuführenden Namen uns keine Unbekannten mehr.

**Literaturbesprechung.** Wenn ich wiederum mit den deutschen Arbeiten beginnen darf, so ist zunächst Odaira zu nennen, der auf Veranlassung Pfeiffers die Bordet - Gengousche Reaktion für die Differenzierung der verschiedenen hämoglobinophilen Stäbchen benutzte. Als Antigen diente eine konzentrierte Bakterienemulsion. Die schon gekennzeichneten Unterschiede zwischen Influenzabacillen, *Bacillus pertussis*, *Bacillus Cohen* und die Artgleichheit von Influenzabacillen und *Bacillus canis* Friedberger, die sich bei der Agglutination ergeben hatten, wurden auch durch die Komplementbindung bestätigt, indem die Reaktion für die spezifischen Antigene in einer viel höheren Serumverdünnung positive Ausschläge gab als für die anderen, wohl als Verwandte zu betrachtenden Bakterien.

Die von Odaira geäußerte Ansicht aber, daß die Komplementbindungsversuche nicht so ausgesprochene Resultate ergeben wie die Agglutination, dürfte wohl nicht stimmen; die von ihm beobachtete Tatsache dürfte auf die verhältnismäßig schwache Wirksamkeit der verwendeten Sera zurückzuführen sein.

Zu weiteren Arbeiten gab dann erst der Ausbruch der Pandemie wieder Veranlassung. Bieling und Joseph, deren Agglutinationsversuche im vorhergehenden Abschnitte ausführlich besprochen worden sind, befaßten sich auch mit der Komplementbindung. Sie fanden, daß bei Pferden mit fortschreitender Immunisierung das Bindungsvermögen unter Verwendung spezifischer Antigene

von Null auf ganz erhebliche Werte steigt. Als Antigen wurde ein Gefrierextrakt von 3 Stämmen mit 0,002 g Trockensubstanz im Kubikzentimeter verwendet; zur Prüfung selbst wurde eine Verdünnung dieses Antigens benutzt mit 0,1 mg spezifischer Substanz. Entsprechend der Wertbestimmung bei den Meningokokkenserien wurde ein Serum als einfach bezeichnet, von dem 0,01 ccm totale Hemmung hervorruft, und es konnten spezifische Sera hergestellt werden, die als 8fach bezeichnet wurden, indem noch 0,00125 ccm eine komplette Hemmung bewirkten. Jedoch gelang es nicht bei allen Tieren, derartig hochwertige Seren zu erzielen, manche Pferde erwiesen sich sogar als völlig unbrauchbar. Vermittels dieser Seren wurde nun die Zusammengehörigkeit verschiedener Stämme untersucht. Unter der Voraussetzung, daß die zur Reaktion verwendeten absoluten Mengen von spezifischer Substanz gleich groß waren, waren auch die erhaltenen Werte gleich. Leider geht aus der Arbeit nicht hervor, mit wieviel und welchen Stämmen Bieling gearbeitet hat. Er kommt jedenfalls zu dem Schluß, daß Unterschiede zwischen den einzelnen Stämmen auf diese Art nicht festzustellen waren.

Mit Patientenseren arbeitete Levinthal. Bei Verwendung geeigneter Bakteriensuspensionen als Antigen konnte er eine Übereinstimmung der Komplementbindung mit der Agglutination qualitativ und quantitativ in 80% seiner Fälle erweisen, während 5mal die Komplementbindung den Widal und 6mal der Widal den Bindungsversuch an Schärfe übertraf.

Damit ist die Reihe der deutschen Autoren bereits beendet. Größer ist die Zahl der ausländischen Arbeiten.

Edington stellte sich aus Mischungen verschiedener Influenzastämme 3 Antigene in der Weise her, daß 48 Stunden gewachsene Kulturen abgeschwemmt, geschüttelt und 1 Stunde auf 58° erwärmt wurden, worauf 0,5% Carbol hinzugefügt wurde. 70% der geprüften Patientensera zeigten in einer Menge von 0,1 und 0,2 zwar keine komplette Bindung, aber doch deutlich spezifische Beeinflussung, besonders bei Vergleich mit den Kontrollseren, die bis auf 2 Ausnahmen gänzlich negativ ausfielen. Von den beiden positiven Kontrollen hatte eine (+ + +) 1 Monat, die andere (+) 1 Jahr vorher eine Grippeinfektion überstanden.

Von den Fällen der ersten Krankheitswoche waren 91,7% positiv, von denen der zweiten 57,1; von denen der dritten 54,5. Es fand sich also die immerhin auffällige Tatsache, daß die Reaktion, die man im allgemeinen als eine spät auftretende ansieht, die besten Resultate in der ersten Krankheitswoche gibt. Möglicherweise ist dies damit zu erklären, daß die bei der Influenza schneller als bei anderen Krankheiten eintretende Allgemeinintoxikation auch schneller die Antikörperbildung hervorruft.

In Übereinstimmung mit den Befunden Edingtons fand M. Wollstein, daß Gesunde keine komplementbindenden Kräfte für den Influenzabacillus aufweisen, daß hingegen Rekonvaleszenten mit mehr oder weniger Regelmäßigkeit in einer Serumverdünnung von 1 : 5 bis 1 : 20 positiv reagieren. Als Antigen dienten Blut- und Kochblutbouillonkulturen, von denen die ersteren nach Befreiung von den roten Blutkörperchen 45 Minuten auf 55° erhitzt und so, ohne weitere Behandlung, verwendet wurden, während aus den letzteren die Bacillen abzentrifugiert und nach 2 maligem Waschen in 0,85proz. Kochsalzlösung

aufgeschwemmt wurden. Für jedes Antigen wurden mehrere Stämme verwendet.

Ihren Höhepunkt erreichte die Reaktion in der 2. Krankheitswoche, nahm dann langsam ab, um nach 4 Wochen vollständig zu verschwinden. Die besten Resultate ergaben die durch Pneumonie komplizierten Fälle.

Bei der Prüfung eines mit mehreren Stämmen hergestellten Antigens gegen ein monovalentes Kaninchenserum zeigten 10 Stämme positive Befunde.

Auch die übrigen Autoren befaßten sich in der Hauptsache mit der Untersuchung von Patientensera. Cook erhitzte die Bakterienaufschwemmungen 1 Stunde lang auf 65° und verwandte diese als Antigen. Er fand, daß bei Prüfung gegen verschiedene monovalente Antigene die über 6 Jahre alten Personen ein positives Resultat mit der Mehrzahl der Antigene ergaben. 8 Seren zeigten Bindung mit allen benutzten Antigenen, die übrigen mit 2 und mehr. Bei den kleineren Kindern waren die Resultate nicht so einheitlich: 3 Sera waren völlig negativ, die anderen 8 zeigten mit dem einen oder anderen Antigen eine Bindung, aber weder ein Serum noch ein Antigen zeigte irgendwie konstantes Verhalten.

Auf Grund seiner Befunde bei den über 6 Jahr alten Personen kommt Cook zu dem Schluß, daß die Influenzabacillen pathogen sind und in vielen, wenn nicht allen Fällen die Ursache der Infektion darstellen. Die Komplementbindung könne zwar, so endet er, keinen ausreichenden Beweis dafür liefern, rechtfertige jedoch den Schluß, daß die Influenzabacillen das einzige ätiologische Agens der Influenza seien. Gay und Harris prüften sowohl Kaninchenimmunsera wie auch Krankensera. Ihr Antigen war folgendermaßen hergestellt: Abgetötete Bacillenaufschwemmungen wurden zentrifugiert, der Bodensatz mit Alkohol absol. und Äther versetzt und über Calc. chlor. getrocknet, der Rückstand im Achatmörser verrieben und 1 mg in 2 ccm phenolisierter Salzlösung aufgeschwemmt. Das Kaninchenserum gab mit 10 so hergestellten Antigenen komplette Bindung. Von den 29 Seren akut Kranker zeigte nur 1 positive Reaktion, während bei Vaccinierten dies in 40% der Fall war. In einer gleichzeitig erschienenen Arbeit von Duval und Harris aber wird entgegen den eben berichteten negativen Resultaten mitgeteilt, daß die Komplementbindung keine besseren — also wohl auch keine schlechteren — Resultate gab als die Agglutination, deren Ergebnisse, wie wir oben gesehen haben, bei diesen Autoren recht gut waren.

Auch diese schließen aus ihren Befunden, daß der Influenzabacillus die primäre Ursache der Grippe sei.

Howell und Anderson dehnten ihre Versuche auch auf andere bei komplizierter Influenza gewöhnlich nachzuweisende Bakterien aus und benutzten unerhitzte Aufschwemmungen folgender Mikroorganismen als Antigen: 1. hämolytische Streptokokken, 2. nichthämolytische Streptokokken, 3. Streptococcus viridans, 4. Pneumokokken, 5. Micrococcus catarrhalis, 6. Influenzabacillen. Außerdem verwendeten sie noch Filtrate von zwei Grippeputa als Antigen. Die besten Ergebnisse lieferte der Streptococcus viridans mit 70% positiver Resultate, während die Influenzabacillen nur in 20% Reaktion zeigten. Nach meinen eigenen Erfahrungen sind aber Aufschwemmungen lebender Bakterien als Antigen nicht sehr geeignet.

Kristensen benutzte seine bereits für die Agglutination gebrauchten Kaninchenserum auch für die Komplementbindung. Als Antigen dienten ihm Aufschwemmungen lebender Bakterien. Mit einem Serum erzielte er eine komplette Bindung aller Versuchsstämme bis zu einer Serummenge von 0,005, während der homologe Stamm noch bei 0,0001 positive Reaktion zeigte. Bei einem anderen Serum waren die Resultate völlig ungleichmäßig. Kristensen äußert sich dahin, daß die Komplementbindung zwar innigere Beziehungen zwischen den einzelnen Influenzastämmen anzeigt als die Agglutination, daß aber von einer Einheitlichkeit noch keine Rede sein kann.

Umeno, Watanabe und Sato stellten sich für die Zwecke der Komplementbindung ein polyvalentes Pferdeserum mit 16 verschiedenen Influenzastämmen für die Zwecke der Komplementbindungsversuche her. Als Antigen diente ihnen Aufschwemmung von 1 mg Bakterienmasse in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung, von der die Hälfte der gerade noch hemmenden Dosis für die Versuche benutzt wurde.

Es geht aus der Arbeit nicht hervor, ob überhaupt mehr als ein Stamm geprüft worden ist, auch nicht, ob dies ein homologer oder heterologer war. Man kann aus den zahlreichen Normalserumkontrollen nur erkennen, daß eine unspezifische Beeinflussung durch diese nicht stattgefunden hat.

Unter Benutzung von Herz- bzw. Lungenextrakten an Grippe Gestorbener versuchten Scheer sowie Engel mittels Komplementablenkung die Influenzadiagnose zu sichern. Scheer, der alkoholische Herzextrakte verwendete, konnte in 7 Fällen noch bestehender fieberhafter Erkrankung eine +++-Reaktion erzielen. Nach Abklingen des Fiebers war die Reaktion weniger deutlich, um einige Zeit nach der Genesung negativ zu werden.

Engel arbeitete sowohl mit Herz- wie mit Lungenextrakten. Er berichtet, daß er in 60% der Grippefälle positive Ergebnisse gehabt habe. Nach seinen eigenen Angaben aber geben auch andere akute, nicht grippöse Erkrankungen, und zwar hauptsächlich die mit Eiterungen einhergehenden Prozesse und, wie dies nicht anders zu erwarten ist, auch die Luetikersera ein positives Resultat. Da weiterhin bei einem Teil der untersuchten Grippepatienten während der Dauer der Krankheit auch die WaR. positiv wurde, erscheint der Wert der Reaktion für die Diagnostik der Influenza recht fraglich und von einer Spezifität kann kaum noch die Rede sein.

Die folgenden Arbeiten waren mir im Original nicht zugänglich, und ich mußte mich daher mit Referaten begnügen.

Rapoport erzielte mit einem Influenzabacillenantigen 54,5% positiver Ergebnisse bei 295 Patienten, die sich im Stadium der Rekonvaleszenz nach Grippepneumonie befanden. Die meisten positiven Reaktionen fanden sich 3—4 Tage nach dem Fieberabfall, doch waren komplementbindende Kräfte auch noch 41 Tage danach in manchen Fällen nachweisbar.

Durand hatte bei 5 unkomplizierten Grippefällen nur negative, bei 4 Pneumonien 2 fragliche Ergebnisse. Von 4 anderen Patienten, bei denen Influenzabacillen nachgewiesen werden konnten, zeigten 2 in ihrem Blut komplementbindende Antikörper, während bei dem 3. das Ergebnis als fraglich bezeichnet wird, bei dem 4. negativ war.

Kolmer, Trist und Yagle hatten 40—50% positive Reaktionen mit Influenzabacillenantigenen, während 38% derselben Sera auch mit hämolytischen

Streptokokken und *Micrococcus catarrhalis* reagierten. Antigene aus Staphylokokken und Pseudodiphtherie zeigten keine Bindung.

Fry und Lundy hatten bei Benutzung eines Influenzabacillen-Kochsalz-extraktes in 8 Influenzafällen 6 mal ein positives Resultat. Von 32 Kontrollen war 1 stark und 5 schwach oder zweifelhaft positiv. Jedoch gilt von diesen Kontrollen das, was ich schon gelegentlich der Agglutination geäußert habe, daß sie nämlich in Grippezeiten nicht als einwandfrei anzusehen sind, wenigstens soweit sie ein positives Ergebnis aufweisen.

### Eigene Versuche.

Gemeinschaftlich mit Herrn Dr. Olitzki habe ich die mir zur Verfügung stehenden spezifischen Kaninchensera, die bereits zu den Agglutinationsversuchen verwendet worden waren, auch für die Komplementbindung benutzt. Es war leider infolge des durch die Ungunst der Zeit bedingten Mangels an Tieren nicht möglich, die Versuche in dem Maßstabe durchzuführen, wie es wünschenswert wäre und mir für eine völlige Klärung notwendig erscheint; ich hoffe jedoch, dies bald nachholen zu können. Nichtsdestoweniger aber möchte ich meine Befunde hier mitteilen, weil mir diese Art des Beweises der Einheitlichkeit der Influenzabacillen aussichtsreich zu sein scheint.

**Serum.** Es wurde von uns folgende Versuchstechnik angewendet: Benutzt wurden, wie schon erwähnt, spezifische Kaninchensera. Abgesehen davon, daß nach Bieling eine stärkere Immunisierung für die Komplementbindung notwendig ist als für die Agglutination, hatten unsere Sera durch längeres Stehen bereits eine ganze Menge ihrer Immunkörper eingebüßt. Das Serum wurde wegen seiner antikomplementären Wirkung von vornherein mit 0,8proz. NaCl-Lösung in Verhältnis von 1 : 4 verdünnt. Auf diese Verdünnung beziehen sich die in den Tabellen angegebenen Serummengen.

Als **Komplement** diente frisches Meerschweinchenserum in einer Verdünnung von 1 : 10.

**Hämolytisches System.** In freundlicher Weise wurde uns das hämolytische System von der Wassermann-Abteilung der Universitäts-Hautklinik zur Verfügung gestellt. Verwendet wurde die doppelt lösende Amboceptormenge.

Das **Antigen** stellten wir uns in folgender Weise her: 24 Stunden alte, auf Levinthal-Agar gewachsene Kulturen wurden mit 0,8proz. Kochsalzlösung abgeschwemmt, 1 Stunde lang im Wasserbad bei 58° abgetötet und dann 1½ Stunde im Apparat mit Glasperlen geschüttelt. Durch scharfes Zentrifugieren erhielten wir eine über dem Bodensatz stehende, von Bakterien freie Flüssigkeit, die ohne weitere Zusätze benutzt wurde. Waren aber auch nur geringe Mengen von Bakterien im Antigen noch enthalten, so genügte dies schon zu einer Selbsthemmung, wie sich auch die in Vorversuchen benutzten lebenden Kulturaufschwemmungen aus demselben Grunde als unbrauchbar erwiesen. Die Menge der Aufschwemmung war ungefähr konstant, indem das üppige Wachstum zweier Petri-Schalen mit 20 ccm Kochsalzlösung abgeschwemmt wurde. Selbstverständlich kann eine derartig ungenaue Wertbestimmung des Antigens nur sehr grob vergleichbare Resultate ergeben. Es dürfte notwendig sein, für jedes Antigen die hemmende Dosis festzustellen und die Hälfte der nicht mehr hem-

menden zu benutzen. Auch die Verwendung gleicher Gewichtsmengen von Bakterienkultur kann bei der von uns ausgeführten Antigenherstellung keine genau gleichen Verhältnisse schaffen. Die von mir eben aufgestellten Bedingungen konnten aber wegen Mangel an Material nicht erfüllt werden, und so mußten wir uns damit begnügen, in Vorversuchen festzustellen, welche Antigenmenge im allgemeinen einerseits keine Selbsthemmung bewirkte, andererseits noch eine spezifische Reaktion ergab. Es wurde dies für 3 Antigene durch Versuche mit fallenden Mengen bestimmt.

**Vorversuche.** Die Anordnung dieser Vorversuche war folgende: Zu einer Serummenge von 0,05 kamen 0,4 ccm Komplement und Antigen in fallenden Dosen von 0,3—0,1. Das Gemisch wurde mit 0,8proz. Kochsalzlösung auf 0,75 ccm aufgefüllt und 45 Minuten im Brutschrank bei 37° gehalten, worauf das hämolytische System in Menge von 0,7 ccm hinzugesetzt wurde. Nach einem abermaligen Aufenthalt im Brutschrank von 1/2 Stunde erfolgte die erste Ablesung, die zweite am nächsten Morgen.

Es zeigte sich nun, wie aus Tabelle 11 ersichtlich ist, daß eine Antigenmenge von 0,2 ccm ausreichend ist, um eine komplette Bindung zu erzielen. Angestellte Normalserum- und Antigenkontrollen waren einwandfrei.

Tabelle 11. Komplementbindungsversuche mit fallenden Antigenmengen.

| Bez. des Serums | Bez. des Antigens | Antigenmenge |      |      |      |      |     |
|-----------------|-------------------|--------------|------|------|------|------|-----|
|                 |                   | 0,3          | 0,25 | 0,2  | 0,15 | 0,1  | 0,0 |
| H 1             | H 1               | ++++         | ++++ | ++++ | +++  | +++  | —   |
|                 | H 6               | ++++         | ++++ | ++++ | ++++ | +++  | —   |
|                 | 1952              | ++++         | ++++ | ++++ | +++  | +++  | —   |
| H 6             | H 1               | ++++         | .    | ++++ | ++   | —    | —   |
|                 | H 6               | ++++         | .    | ++++ | ++++ | +++  | —   |
|                 | 1952              | ++++         | ++++ | ++++ | +++  | +++  | —   |
| Halle           | H 1               | ++++         | .    | +++  | ++   | ++   | —   |
|                 | H 6               | ++++         | ++++ | ++++ | ++++ | +++  | —   |
|                 | 1952              | +++          | +++  | +++  | ++   | +    | —   |
| 1952            | H 1               | ++++         | .    | +++  | —    | —    | —   |
|                 | H 6               | ++++         | .    | ++++ | .    | +++  | —   |
|                 | 1952              | ++++         | ++++ | ++++ | .    | ++++ | —   |

++++ kompl. Hemmung.

+ kleine Kuppe.

+++ große Kuppe.

— Hämolyse.

++ Kuppe.

**Hauptversuch.** Notgedrungen mußten wir darauf verzichten, mit jedem Antigen diese Vorversuche auszuführen, und gingen nun dazu über, an fallenden Serumengen die Wirksamkeit der Sera zu prüfen. Die Versuchsanordnung war dieselbe, nur daß das Antigen in gleichbleibender Menge von 0,2 ccm und dafür das Serum in fallenden Dosen von 0,2—0,02 ccm verwendet wurde.

**Kontrollen.** Die stets gleichzeitig angesetzten Kontrollen mit Normalkaninchenserum, Menschenserum (Wassermann + und —) ergaben stets negative Resultate, ebenso wie die Antigenkontrollen, die mit 0,2 und 0,4 ccm Antigen angesetzt wurden. Selbstverständlich wurde auch das spezifische Serum auf Selbsthemmung kontrolliert, und zwar in jeder der benutzten Serumkonzent-

tration. Mit Ausnahme der stärksten (0,2), bei der wiederholt eine leichte Hemmung zu konstatieren war, zeigten alle anderen Hämolyse. In den Tabellen sind nur diejenigen Resultate angegeben, bei denen die Serumkontrolle völlig einwandfrei war.

**Ergebnisse.** Aus den angeführten Gründen kann ich unsere Versuche nicht als endgültig und voll ausreichend ansehen. Ich möchte deshalb auch von einer genauen Besprechung der in den Tabellen 12a—d enthaltenen Einzelheiten absehen. So viel scheint mir aus den Ergebnissen doch hervorzugehen, daß erstens einmal sämtliche Antigene mit sämtlichen Seren überhaupt eine Reaktion aufweisen und daß auch, gemessen an der Serumverdünnung, der Grad, bis zu dem das geschieht, höher und gleichmäßiger ist als bei der Agglutination.

Es scheint mir daher die Komplementbindung der aussichtsreichste Weg zu sein, die Einheitlichkeit der Influenzabacillen auch serologisch zu beweisen, soweit dies bei der von der Natur bedingten Veränderlichkeit überhaupt möglich ist.

Tabelle 12. Komplementbindungsversuche mit fallenden Serummengen.  
a) Serum H 1 (1 : 4).

| Bezeichnung des Antigens | Serummenge |      |      |      |      |      |
|--------------------------|------------|------|------|------|------|------|
|                          | 0,2        | 0,15 | 0,1  | 0,07 | 0,05 | 0,02 |
| 3105                     | .          | ++++ | ++++ | +++  | +++  | .    |
| Halle L.                 | .          | ++++ | +++  | +    | —    | .    |
| Scheibe                  | ++++       | ++++ | ++++ | +++  | .    | +    |
| G. P. 4b                 | ++++       | ++++ | +++  | +    | +    | —    |
| III                      | ++++       | ++++ | ++++ | .    | +++  | —    |
| 1085                     | ++++       | ++++ | ++++ | ++++ | ++   | ++   |
| 349                      | .          | ++   | —    | —    | —    | —    |
| 350                      | .          | ++++ | ++++ | ++++ | ++   | —    |
| W. L.                    | .          | ++++ | ++++ | ++   | +    | —    |
| E. 2865                  | .          | ++++ | +    | +    | +    | —    |
| 343                      | .          | ++++ | ++++ | +    | —    | —    |
| Halle Sch.               | +++        | +++  | ++   | +    | +    | —    |
| 1952                     | .          | .    | ++   | ++   | ++   | +    |
| H 1                      | .          | ++++ | ++++ | ++++ | ++++ | ++++ |

b) Serum H 6 (1 : 4).

| Bezeichnung des Antigens | Serummenge |      |      |      |      |      |
|--------------------------|------------|------|------|------|------|------|
|                          | 0,2        | 0,15 | 0,1  | 0,07 | 0,05 | 0,02 |
| 3105                     | +++        | +++  | +++  | +++  | +++  | .    |
| Halle L.                 | .          | +++  | ++   | +    | +    | —    |
| Scheibe                  | ++++       | ++++ | ++++ | ++++ | ++   | +    |
| G. P. 4b                 | ++++       | ++   | ++   | ++   | +    | +    |
| III                      | ++++       | +++  | ++   | +    | —    | —    |
| 1085                     | ++++       | +++  | ++   | +    | —    | —    |
| 349                      | ++++       | —    | —    | —    | —    | —    |
| 350                      | .          | ++++ | ++++ | ++++ | ++   | ++   |
| W. L.                    | .          | ++++ | ++   | +    | —    | —    |
| E. 2865                  | .          | ++++ | +++  | ++   | +    | —    |
| 343                      | .          | +++  | ++   | ++++ | —    | —    |
| Halle Sch.               | .          | +    | +    | —    | —    | —    |
| 1952                     | .          | ++++ | ++++ | +++  | ++   | +    |
| H 1                      | .          | ++++ | ++++ | ++++ | +++  | ++   |

## c) Serum 1952 (1 : 4).

| Bezeichnung<br>des Antigens | Serummenge |      |      |      |      |      |
|-----------------------------|------------|------|------|------|------|------|
|                             | 0,2        | 0,15 | 0,1  | 0,07 | 0,05 | 0,02 |
| 3105                        | .          | ++++ | ++   | ++   | +    | .    |
| Halle L.                    | .          | +++  | ++   | -    | -    | .    |
| Scheibe                     | ++++       | ++++ | +++  | +++  | ++   | +    |
| G. P. 4b                    | ++++       | +++  | +++  | ++   | ++   | -    |
| III                         | +++        | +++  | +    | -    | -    | -    |
| 1085                        | +++        | +++  | +    | -    | -    | -    |
| 349                         | +          | -    | -    | -    | -    | -    |
| 350                         | ++++       | +++  | ++   | +    | -    | -    |
| W. L.                       | ++++       | ++   | ++   | +    | -    | -    |
| E. 2865                     | ++++       | +    | +    | +    | -    | -    |
| 343                         | .          | ++   | ++   | +    | -    | -    |
| Halle Sch.                  | .          | -    | -    | -    | -    | -    |
| 1952                        | .          | ++++ | +++  | -    | -    | -    |
| H 1                         | .          | ++++ | ++++ | ++++ | ++++ | ++   |

## d) Serum Halle Sch. (1 : 4).

| Bezeichnung<br>des Antigens | Serummenge |      |      |      |      |      |
|-----------------------------|------------|------|------|------|------|------|
|                             | 0,2        | 0,15 | 0,1  | 0,07 | 0,05 | 0,02 |
| 3105                        | .          | ++++ | ++++ | +++  | ++   | ++   |
| Halle L.                    | .          | ++++ | ++++ | +++  | ++   | +    |
| Scheibe                     | ++++       | ++++ | .    | ++++ | ++++ | +    |
| G. P. 4b                    | ++++       | ++++ | .    | +++  | ++   | -    |
| III                         | .          | ++++ | ++++ | +++  | ++   | -    |
| 1085                        | .          | ++++ | ++++ | ++++ | ++   | -    |
| 349                         | .          | ++   | +    | -    | -    | -    |
| 350                         | .          | ++++ | ++++ | +++  | ++   | -    |
| W. L.                       | .          | .    | ++   | ++   | +    | -    |
| E. 2865                     | .          | .    | ++   | ++   | +    | -    |
| 343                         | .          | .    | +++  | -    | -    | -    |
| Halle Sch.                  | .          | +++  | ++   | +    | +    | +    |
| 1952                        | .          | +++  | ++   | -    | -    | -    |
| H 1                         | .          | ++++ | ++++ | ++++ | +++  | -    |

**Vaccinationsversuche.**

Ausgehend von den eben geschilderten serologischen Erkenntnissen ist man zur praktischen Verwertung übergegangen und hat Influenzavaccine, rein oder auch im Gemisch, insbesondere mit den Erregern der Sekundärinfektion, therapeutisch und prophylaktisch versucht. Wenn ich die hierbei gemachten Erfahrungen, über deren Wert natürlich noch lange kein abschließendes Urteil gefällt werden kann, nunmehr einer Besprechung unterziehe, so geschieht es, weil ex juvantibus ein Schluß auf die ätiologische Bedeutung des Influenzabacillus möglich ist.

Eigene Beobachtungen stehen mir nicht zur Verfügung, wie ja überhaupt derartige Versuche in Deutschland wenig oder gar nicht gemacht worden sind. Um so zahlreicher geschah dies im Ausland. Die meisten Autoren aber verfügen nur über ein verhältnismäßig sehr kleines Beobachtungsmaterial. Beginnend



mit denjenigen, die keine Erfolge aufzuweisen hatten, ist zunächst eine Arbeit von Meyer, McRoberts, Stichel, Brown und Wollenberg zu nennen. Nicht nur, daß sie keinen Einfluß der Impfung bemerken konnten, erkrankten von den Geimpften 107 Krankenpflegerinnen 10 nach der ersten oder zweiten Einspritzung an Grippe. Es wird die Annahme geäußert, daß die Impfung eine latente Infektion mobilisiert habe. Etwas Ähnliches berichtet auch Edington: Während bei Gesunden die Impfreaktion sehr leicht war, verschlimmerte sich bei Personen, die an Schnupfen oder Bronchitis zur Zeit der Injektion litten, dieser Zustand ganz beträchtlich. Edington selbst, dem es so ging, konstatierte bei sich die Symptome einer leichten Grippe mit Influenzabacillenbefund, läßt es aber offen, ob die Impfung tatsächlich die Ursache der Erkrankung wäre. Einen Unterschied im Verlauf der Erkrankung zwischen Geimpften und Ungeimpften konnte er nicht feststellen; dagegen war ein deutlicher Schutz gegen Pneumonie vorhanden.

Von guten Resultaten berichtet Quarelli, der mit einer Mischvaccine 100 Personen behandelte, von denen keine erkrankt ist. Cadham teilt mit, daß die Zahl der Pneumonien bei den von ihm prophylaktisch Geimpften nur halb so groß war wie bei den Ungeimpften, während die Todesfälle sich sogar wie 1 : 3 verhielten. Tottenham wie auch Armitage benutzten ein Mischvaccin von Influenzabacillen, Strepto- und Pneumokokken, therapeutisch bei bereits ausgebrochener Erkrankung. Beide bezeichnen den Erfolg als gut. Tottenham läßt es aber offen, ob es sich bei ihm nicht um an und für sich leicht verlaufende Krankheitsfälle gehandelt hat. Auch Kraus und Kantor verwendeten ein Mischvaccin ähnlicher Zusammensetzung mit gutem Erfolg.

Über ein größeres Material verfügen Eyre und Lowe, die ihr Mixed-Catarrhal-Vaccin, bestehend aus Pneumokokken, Streptokokken, Influenzabacillen, Staphylococcus aureus, Micrococcus catarrhalis, Bacillus pneumoniae und Bacillus septus, an 16 000 Soldaten erprobten. Die Erkrankungsziffer der Geimpften zu den Ungeimpften verhielt sich wie 1 : 3, das Verhältnis der Todesfälle war sogar 1 : 9. Ähnliches berichten auch Leishman und Wynn, bei denen die Morbidität der Behandelten 14‰, die der Nichtbehandelten 47,3‰ betrug.

Reine Influenzavaccine verwendeten Sahli in der Schweiz und Crofton in England, prophylaktisch wie auch therapeutisch; beide glauben von einem guten Erfolge sprechen zu können, ohne daß sie aber zu einem abschließenden Urteil gelangen.

Von ganz besonders gutem Erfolg bei einem größeren, unter eigener Beobachtung stehenden Material wissen Duval und Harris zu berichten. Auf Grund ihrer Studien von der serologischen Einheitlichkeit der Influenzabacillen und ihrer Bedeutung als Erreger der Pandemie überzeugt, stellten sie sich ein Vaccin mit einem einzigen Influenzastamm her, indem sie 48 Stunden alte, auf Kochblut gewachsene Kulturen mit 0,8proz. Kochsalzlösung abschwemmen und durch 10–15 Minuten lange Einwirkung chemisch reinen Chloroforms abtöteten, das unmittelbar nach der angegebenen Zeit sorgfältig entfernt wurde.

Es wurde nur frischer Impfstoff, der höchstens 7 Tage alt war, verwendet. Die Dosis für Erwachsene betrug 1 Billion Keime bei der ersten, 1½ Billionen bei der zweiten und 1 Billion bei der dritten Injektion. Zwischen den einzelnen Impfungen lag ein Intervall von 3 Tagen.

Ungefähr 5000 Personen, die unter annähernd gleichen Lebensbedingungen standen und vor allem in gleicher Weise einer Infektionsmöglichkeit ausgesetzt waren, wurden geimpft. Von denjenigen, die alle drei Impfungen erhalten hatten — und das war die überwiegende Mehrzahl —, erkrankten 1,7%, von denen, die nur 2 mal geimpft worden waren, 8%, und bei denen, die es bei einer einmaligen Injektion hatten bewenden lassen, betrug die Erkrankungsziffer 24%. Es wird hervorgehoben, daß die Erkrankungen bei den Geimpften besonders leicht und ohne Komplikationen verliefen. Zum Vergleich dienten 866 unter den gleichen Bedingungen lebende Personen, die die prophylaktische Impfung verweigert hatten. Bei diesen betrug die Morbiditätsziffer 41%.

Die nach der ersten Injektion auftretende Reaktion bestand in einer in 3—5 Tagen abklingenden Rötung der Impfstelle und einer Allgemeinreaktion, die in ihrem klinischen Verlauf den ersten Stadien der Influenza sehr ähnlich war, 6—8 Stunden jedoch nach ihrem Beginn verschwand. Die zweite und dritte Einspritzung verlief bedeutend leichter.

Die Dauer des Impfschutzes wird von den Autoren auf Grund ihrer klinischen Beobachtungen wie auch auf Grund des Nachweises agglutinierender und komplementbindender Immunkörper im Blute der Vaccinierten auf mindestens 3 Monate geschätzt. Die günstigen Erfolge ihrer Schutzimpfung führen sie auf die Beschaffenheit des einverleibten Impfstoffes zurück, der sich von dem anderenorts verwendeten in der Hauptsache unterscheidet durch die Frische des Vaccins und insbesondere durch die Methode seiner Herstellung (Abtötung durch Chloroform), durch die der höchste Grad der immunisierenden Kraft erreicht würde.

Die Schutzwirkung und die überaus große Ähnlichkeit der Allgemeinreaktion mit den frühen Stadien der natürlichen Infektion sind nach Ansicht von Duval und Harris ein strikter Beweis der Beziehungen zwischen der klinischen Influenza und der künstlichen Toxämie, hervorgerufen durch die Einverleibung der Influenzabacillen, und damit ein Beweis für die Erregernatur der Pfeifferschen Bacillen.

Wenn auch die Zahl der bisher gemachten Beobachtungen noch gering ist und alle Versuche, die mit Mischvaccin gemacht worden sind, als Beweis nicht dienen können, so scheinen mir doch die mit reinen Influenzabacillennimpfstoffen erzielten Erfolge, insbesondere die eben ausführlich geschilderten Beobachtungen von Duval und Harris, ein weiteres Glied in der Kette des Beweises für die Richtigkeit der Pfeifferschen Anschauung zu sein. Sie geben uns auch einen Hinweis, wie man vielleicht in Zukunft die verheerenden Wirkungen der pandemischen Influenza wird eindämmen können, ähnlich wie es bereits bei anderen Erkrankungen gelungen ist.

### Schlußbetrachtung.

Wenn ich noch einmal kurz rekapitulieren darf: Die technischen Schwierigkeiten, die sich der Dienstbarmachung der Serologie für die Influenzaforschung früheren Untersuchern störend in den Weg gestellt haben, sind so weit beseitigt, daß sowohl Agglutination wie auch Komplementbindung brauchbare Resultate ergaben. Der Versuch, mittels künstlicher Immunsere in direkter Agglutination

und Absorption quantitativ eine serologische Einheitlichkeit aller hämoglobino-philien, als Influenzabacillen anzusprechenden Stäbchen nachzuweisen, hat eine völlige Übereinstimmung unter den gefundenen Stämmen nicht ergeben. Es ist auch noch nicht gelungen, den Nachweis bestimmter serologisch zusammengehörender Gruppen zu führen, aus denen sich eine Einteilung in Pandemiestämme und andere ergibt. Vielleicht gehören die Meningitis erregenden Stämme einer enger zusammengehörenden Gruppe an.

Wohl aber kann man fast jeden Stamm auch durch monovalente Immunsere zur Agglutination bringen, wenn auch die Titerhöhe des Serums bei heterologen Kulturen nicht erreicht wird, was besonders bei frisch hergestellten Immunsere auffällt. Die Grenze der Beeinflussung heterologer Stämme liegt meist an der Stelle, bis zu der ein Titerrückgang des Serums schon nach kürzerer Aufbewahrung erfolgt. Ich möchte daher annehmen, daß die Influenzabacillen zwei verschiedene Arten Agglutinationsreceptoren enthalten: 1. allgemein wirkende, 2. für jeden Stamm spezifische, letztere in geringer Menge. Dementsprechend enthalten auch die Sera 2 Arten von Agglutininen, von denen die stammspezifischen schneller zugrunde gehen, während die in größerer Zahl vorhandenen artspezifischen lange Zeit im Serum erhalten bleiben.

Es geht aber nicht an, aus der nicht bis zum Letzten gehenden serologischen Übereinstimmung, insbesondere aus den negativen Ergebnissen der Absättigungsversuche, einen Beweis gegen die Einheitlichkeit der Influenzabacillen und gegen ihre ätiologische Bedeutung ableiten zu wollen. Ähnlich liegen ja die Verhältnisse auch bei anderen, in ihrer Bedeutung für die Ätiologie der Erkrankung sichergestellten Mikroorganismen, wie z. B. Gono- und Meningokokken. Die Veränderlichkeit der Bakterien, eine erst in jüngster Zeit näher erforschte Erscheinung, ist ja wohl nicht nur auf die Morphologie beschränkt, sondern erstreckt sich auch auf alle anderen Lebensäußerungen in mehr oder minder starkem Grade. So konnte gezeigt werden, daß in bezug auf die Agglutinationsfähigkeit die Influenzabacillen einer starken Variabilität unterworfen sind, eine Tatsache, die aber mehr oder minder auch bei anderen agglutinablen Bakterien vorhanden ist.

Auch bei natürlicher Infektion rufen die Influenzabacillen eine spezifische Antikörperbildung hervor, deren Intensität mit der Schwere und Dauer der Erkrankung Hand in Hand geht. Ebenso wie bei den künstlich hergestellten Seren, ist auch hier eine besonders scharfe Reaktion mit dem Eigenstamm regelmäßig zu erzielen, während heterologe Kulturen in der Mehrzahl der Fälle nur in stärkeren Serumkonzentrationen beeinflußt werden.

Das Versagen einzelner Stämme bei der Reaktion kann keineswegs in Parallele gestellt werden mit der beim Fleckfieber beobachteten Paraagglutination gewisser Proteusstämme.

Die Komplementbindung scheint einen aussichtsreichen Weg darzustellen, die serologische Einheitlichkeit der Influenzabacillen zu demonstrieren; die bisher vorliegenden Ergebnisse reichen jedoch für die Gewißheit dieser Tatsache noch nicht aus.

Versuche, durch Impfung mit reiner Influenzabacillenvaccine einen Schutz vor der Infektion zu erzielen, haben zu erfolgversprechenden Versuchen geführt. Ex juvantibus kann man daraus einen Schluß auf die Rolle der Pfeifferschen

Stäbchen ziehen, die sie bei dem Zustandekommen der pandemischen Grippe spielen.

Es spricht also, um variierend einen Satz Pfeiffers als Abschluß der ganzen Arbeit zu gebrauchen, auch auf dem Gebiete der Serologie nichts dagegen und alles dafür, daß die von Pfeiffer entdeckten und nach ihm benannten Stäbchen die Erreger der epidemischen Influenza sind.

#### Literatur.

- Anderson und Schulz: Journ. of exp. med. Bd. 33, S. 653. 1921.  
 v. Angerer: Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 46, S. 1280.  
 — Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 47, S. 1334.  
 Armitage: Brit. med. journ. Bd. 1, S. 272. 1919.  
 Bell: Journ. of infect. dis. Bd. 27. 1920.  
 Bernhardt: Med. Klinik 1918, Nr. 28, S. 683.  
 Besançon et De Yong: Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1905.  
 Bieling: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 29, S. 475. 1920.  
 Bieling und Weichbrodt: Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 1183.  
 Bieling und Joseph: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 29, S. 228. 1920.  
 Bürger: Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 7, S. 179.  
 Blake und Cecil: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 74, S. 691. 1920.  
 Bonhoff: Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 6.  
 Burkhardt: Korrr. f. Schweizer Ärzte 1919, Nr. 23, S. 809.  
 Cadham: Lancet Bd. 1, S. 885. 1919.  
 Cantani jun.: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 42, S. 505. 1903.  
 Chesny: Journ. of infect. dis. Bd. 29, S. 132. 1921.  
 Coca and Kelley: Journ. of immunol. Bd. 6. 1921.  
 Cooke: Journ. of infect. dis. Bd. 27. 1920.  
 Crofton: Brit. med. journ. Bd. 1, S. 240. 1919.  
 Delius und Kolle: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 24, S. 327. 1897.  
 Dick: Journ. of infect. dis. Bd. 25. 1919.  
 Doerr: Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 36, S. 907.  
 Dopter et Dujarric de la Rivière: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1920, S. 1541.  
 Dopter et Pauron: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1914, S. 77.  
 Durand: Rif. med. 1919, 35. Ref. nach Cooke.  
 Eastwood: Journ. of hyg. Bd. 17. 1918.  
 Edington: Lancet 1920, S. 340.  
 Engel: Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 23, S. 493.  
 Engering: Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 90, S. 21.  
 Eyre and Lowe: Lancet Bd. 1, S. 553. 1919.  
 Fichtner: Dtsch. militärärztl. Zeitschr. 1906, S. 337.  
 Fleming: Lancet Bd. 1, S. 138. 1919.  
 Friedberger und Konitzer: Med. Klinik 1919, Nr. 5, S. 108.  
 Friedemann: Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 28, S. 776.  
 Fromme: Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 51, S. 1416.  
 Fürst: Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 3, S. 67.  
 Fry and Lundy: Lancet 1920, S. 368. Ref. nach Cooke.  
 Gay and Harris: Journ. of infect. dis. Bd. 25. 1919.  
 Gordon: Journ. of hyg. Bd. 17. 1918.  
 Gottschalk: Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 19, S. 935.  
 Graetz: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 88, S. 434. 1919.  
 Griffith: Journ. of hyg. 1918, Nr. 17.  
 v. Gruber: Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 28, S. 775.  
 v. Gruber und Schädel: Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 33, S. 905.

- Hammerschmidt: Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 31, S. 1246.
- Howell and Anderson: Journ. of infect. dis. Bd. 25, 1919.
- Hübschmann: Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 31, S. 1763.
- Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 32, S. 1074.
- Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 44, S. 1205.
- Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 85, S. 39. (Beiheft.)
- Ergebn. d. Hyg., Bakteriolog., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 5, S. 19. 1922.
- Hunton and Hannum: Journ. of immunol. Bd. 4. 1919.
- Jordan and Sharp: Journ. of infect. dis. Bd. 31, S. 198. 1922.
- Jötten: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 92, S. 9.
- Kalkbrenner: Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 87, S. 277. 1921.
- Kiskalt: Med. Klinik 1918, Nr. 52.
- Knorr: Ergebn. d. Hyg., Bakteriolog., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 6, S. 350. 1923.
- Kolmer, Trist and Yagle: Journ. of infect. dis. Bd. 24. 1919.
- Korbsch: Med. Klinik 1919, Nr. 3, S. 70.
- Kraus u. Kantor: Rev. del inst. bacteriol. Bd. 2, S. 59. Buenos Aires 1919.
- Kristensen: Investigations into the occurrence and classification of the haemoglobinophilic bacteria 1922.
- Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 94, S. 99. 1925.
- Kronberger: Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 9, S. 243.
- Kruse: Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 28, S. 1547.
- Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 140.
- Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 85, S. 56. (Beiheft.)
- Latapie: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 81. 1918.
- Leichtentritt: Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 1419.
- Leitner: Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 43, S. 1155.
- Lemm: Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 90, S. 414. 1923.
- Leschke: Berlin. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 1, S. 11.
- Levinthal: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 86, S. 1. 1918.
- Levinthal und Fernbach: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 96, S. 456. 1922.
- Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. (Lubarsch-Ostertag) 1922, 2. Abt., S. 848.
- Lippstein: Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. 1903, S. 421.
- Lister and Taylor: Public. of the South African inst. for med. res. 1919, Nr. 12.
- Loewenhardt: Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 85, S. 81. 1920.
- Löwenthal: Berlin. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 49, S. 1171.
- Lubinski: Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 91. 1924.
- Luerssen: Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 39, S. 434. 1904.
- Maitland and Cameron: Brit. journ. of exp. pathol. 1921, Nr. 2.
- Malone: Indian journ. of med. research 1920, S. 495.
- Mandelbaum: Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 30, S. 812.
- Materna und Pennecke: Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 1221.
- Meyer, McRoberts, Stichel, Brown and Wollenberg: California state journ. of med. Bd. 17, S. 216. 1919.
- Neufeld und Papamarku: Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 43, S. 1181.
- Berlin. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 1, S. 9.
- Nicollé et Lebaillly: Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 33, S. 395. 1919.
- Odeira: Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 61, S. 289.

- Olsen: Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 9, S. 111.  
Park and Cooper: Journ. of immunol. Bd. 6. 1921.  
Paschen: Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 16, S. 111.  
Pesch: Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 13, S. 390.  
Pfeiffer: Dtsch. med. Wochenschr. 1892, Nr. 2, S. 28 und Nr. 21, S. 465.  
— Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 13, S. 357. 1893.  
— Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 5, S. 118. 1919.  
— Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 85, S. 43. (Beiheft.)  
— Ergebn. d. Hyg., Bakteriol., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 5, S. 1. 1922.  
Pfeiffer und Leichtentritt: Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 51, S. 1419.  
Pfeiffer und Bessau: Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 39, S. 1217; Nr. 40, S. 1255; Nr. 41, S. 1281.  
Poepplmann: Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 14, S. 379.  
Ponder: Journ. of hyg. Bd. 17. 1918.  
Povitzky and Denny: Journ. of immunol. 1921.  
Prausnitz: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 85, S. 62. 1921. (Beiheft.)  
Prell und Binder: Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 50 u. 52.  
Pritchett and Stillmann: Journ. of exp. med. Bd. 29. 1919.  
Quarelli: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 82, S. 213. 1919.  
Rapoport: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 72. 1919.  
Roos: Journ. of immunol. Bd. 4. 1919.  
Rose: Berlin. klin. Wochenschr. 1918, S. 1041.  
Sacquepée: Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. Bd. 13. 1901.  
Sahli: Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1919, S. 1.  
Scheer: Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 3, S. 68.  
Schiemann: Med. Klinik 1918, Nr. 39, S. 959.  
Schmidt: Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 43, S. 1181.  
Schmorl: Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 34, S. 938.  
Schneider: Arch. f. Hyg. Bd. 93, S. 26. 1923.  
Schottmüller: Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 29, S. 794.  
v. Sholly and Park: Journ. of immunol. 1919, S. 103.  
Seligmann und Wolf: Berlin. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 30, S. 709.  
Selter: Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 34, S. 932.  
Slatineaneau: Septicemie exp. par le coccobaz. de Pfeiffer. These de Paris No. 101. 1901.  
Small and Dickson: Journ. of infect. dis. Bd. 26, S. 230. 1920.  
Sobernheim und Novakovicz: Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 49, S. 1373.  
Stephan: Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 8, S. 257.  
Thomsen et Wulff: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83. 1920.  
Tottenham: Brit. med. journ. 1919.  
Uhlenhuth: Med. Klinik 1918, Nr. 32, S. 777.  
Umeno, Watanabe und Sato: Kistasato Arch. Bd. 3, S. 151. 1919.  
Utheim: Journ. of infect. dis. Bd. 27. 1920.  
Vagedes: Dtsch. militärärztl. Zeitschr. 1903, S. 236.  
Valentine and Cooper: Journ. of immunol. Bd. 4. 1919.  
Vormann: Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 5, S. 158.  
Wadsworth, Gilbert and Hutton: Journ. of exp. med. Bd. 33. 1921.  
Wahl, Whithe and Lyall: Journ. of infect. dis. Bd. 25. 1919.  
Wiesner: Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 41, S. 1101.  
Winchel and Stillmann: Journ. of exp. med. 1919.  
Wollstein: Journ. of exp. med. Bd. 14. 1911.  
— Journ. of exp. med. Bd. 22. 1915.  
— Journ. of exp. med. Bd. 30. 1919.

# V. Verbreitung von Krankheiten durch Insekten.

Von

E. Martini-Hamburg.

|   | Inhalt. | Seite |
|---|---------|-------|
| Einleitung . . . . .  |         | 297   |
| A. Spezieller Teil . . . . .  |         | 298   |
| I. Würmer . . . . .   |         | 299   |
| Bandwürmer S. 300. — Kratzer S. 300. — Rundwürmer S. 301. — Filarien S. 301. — Mechanische Verbreitung von Wurmeiern S. 306.  |         |       |
| II. Gliederfüßler . . . . .   |         | 307   |
| III. Plasmodien . . . . .   |         | 308   |
| Malaria . . . . .   |         | 308   |
| Geschichte ihrer Erforschung S. 308. — Einwände gegen die Mückenlehre S. 310. — Wärmebedingungen S. 312. — Rosssche Gleichung S. 313. — Verschiedene Empfänglichkeit der Überträger S. 314. — Plasmodienindex S. 316. — Lebensdauer der Mücken und ihrer Plasmodien S. 322. — Paradoxe-Malaria S. 319. — Misanthropie Anophelen S. 319. — Viehstand und Malaria S. 320. — Malaria im Menschen S. 323. — Kultur und Malaria S. 323. — Malariabekämpfung S. 325. — Hämogregarinen S. 325. |         |       |
| IV. Amöben und Darmflagellaten . . . . .  |         | 326   |
| V. Blutflagellaten . . . . .  |         | 326   |
| 1. Trypanosomen . . . . .   |         | 326   |
| Aufklärung ihrer Übertragung S. 326. — Entwicklungsdauer im Überträger S. 328. — Übertragende Fliegen und Infektionsindex S. 328. — Epidemiologie und die Fliegen S. 329. — Wild und Schlafkrankheit S. 330. — Schlafkrankheitsbekämpfung S. 331.   |         |       |
| 2. Schizotrypanum . . . . .   |         | 332   |
| 3. Kala-Azar . . . . .  |         | 334   |
| Ältere Vermutungen über Überträger S. 334. — Pattons Wanzen-theorie S. 335. — Kinder-Kala-Azar und Flöhe S. 337. — Insektenflagellaten S. 338. — Pflanzenflagellaten S. 341. — Wasserübertragung S. 342. — Neueste Beobachtungen S. 343.  |         |       |
| 4. Orientbeule . . . . .  |         | 344   |
| Ältere Vermutung über Übertragung S. 344. — Epidemiologie und Tierversuche S. 345. — Neuere Untersuchungen über Überträger S. 346. — Die Phlebotomustheorie S. 347.   |         |       |
| VI. Spirochäten . . . . .   |         | 350   |
| 1. Rückfallfieber . . . . .   |         | 350   |
| Ältere Untersuchungen S. 350. — Übertragung des südafrikanischen Rückfallfiebers S. 350. — Die Läuseübertragung des europäischen Rückfallfiebers S. 351. — Verschiedene andere Rückfallfieber S. 352. — Entwicklung der Spirochäten S. 353. — Übertragungsmechanismus und Vererbung S. 354. — Rückfallfieberbekämpfung S. 354.  |         |       |
| 2. Frambösie . . . . .  |         | 355   |

|   | Seite |
|---|-------|
| 3. Weilsche Krankheit . . . . .   | 355   |
| 4. Gelbfieber . . . . .   | 356   |
| Die Überträger S. 356. — Die Epidemiologie S. 357. — Erreger und Bekämpfung S. 359.   |       |
| 5. Multiple Sklerose . . . . .  | 359   |
| VII. Ungenügend bekannte Erreger . . . . .  | 360   |
| 1. Denguefieber . . . . .   | 360   |
| 2. Pappataciefieber . . . . .   | 361   |
| 3. Trachom und andere Augenerkrankungen . . . . .   | 363   |
| 4. Pocken . . . . .   | 364   |
| 5. Rheumatismus . . . . .   | 365   |
| 6. Verruga peruviana . . . . .  | 365   |
| 7. Poliomyelitis . . . . .  | 366   |
| 8. Pellagra . . . . .   | 370   |
| VIII. Rickettsiosen . . . . .   | 371   |
| 1. Flecktyphus . . . . .  | 371   |
| Die Läusetheorie S. 371. — Die Epidemiologie S. 372. — Der Erreger S. 373. — Andere Überträger S. 374. — Flecktyphusbekämpfung S. 375.  |       |
| 2. Fünftagefieber . . . . .   | 375   |
| Die Laus als Überträger S. 375. — Der Erreger S. 376. — Die Epidemiologie S. 377. — Andere Rickettsien S. 377.  |       |
| IX. Bakterielle Erkrankungen . . . . .  | 378   |
| 1. Pest . . . . .   | 378   |
| Flotheorie S. 378. — Verschiedene Flöhe S. 380. — Rattentheorie S. 381. — Epidemiologie S. 382. — Endemische Pest S. 283. — Erhaltung und Verbreitung der Pest S. 385. — Lungenpest S. 386. — Verschiedene Insekten als Pestverbreiter S. 386. — Pestbekämpfung S. 387. |       |
| 2. Tularämie . . . . .  | 388   |
| 3. Abdominaltyphus . . . . .  | 388   |
| Fliegen als Bakterienverbreiter S. 389. — Fliegen als Typhusüberträger S. 392. — Andere Insekten als Typhusüberträger S. 393. — Paratyphus und ähnliches S. 394.  |       |
| 4. Cholera . . . . .  | 394   |
| 5. Bacilläre Ruhr . . . . .   | 395   |
| Fliegen als Ruhrüberträger S. 395. — Epidemiologie S. 397. — Sommerdiarrhöen S. 398.  |       |
| 6. Milzbrand . . . . .  | 399   |
| 7. Lepra . . . . .  | 400   |
| 8. Tuberkulose . . . . .  | 404   |
| 9. Diphtherie . . . . .   | 404   |
| 10. Rotz . . . . .  | 404   |
| 11. Gasbrand . . . . .  | 405   |
| 12. Maltafieber . . . . .   | 405   |
| 13. Crebrospinalmeningitis . . . . .  | 405   |
| 14. Eitererreger . . . . .  | 406   |
| 15. Pneumokokken . . . . .  | 407   |
| X. Verschiedene Hautkrankheiten . . . . .   | 407   |
| B. Allgemeiner Teil . . . . .   | 408   |
| I. Technik des Auffindens der Überträger . . . . .  | 409   |
| Versuch S. 409. — Virulenzhaltung im Insekt S. 410. — Ausscheidung aus dem Überträger S. 411. — Ausschluß anderer Übertragungswege S. 411.  |       |
| II. Gesamtgebiet der Übertragung . . . . .  | 412   |
| 1. Tatsachen . . . . .  | 412   |
| Ausdehnung des Gebiets S. 412. — Würmer S. 413. — Plasmodien S. 415. — Piroplasmen S. 415. — Trypanosomen S. 415. — Spirochäten 416. — Un-  |       |



|  | Seite |
|--|-------|
| bekannte Erreger S. 416. — Rickettsien S. 417. — Bakterielle Erkrankungen S. 419.  |       |
| 2. Einteilungen . . . . .  | 420   |
| Unterschied zwischen Überträger und Reservoir S. 420. — Einteilung nach Leistung des Insekts S. 421. — Nach der Entwicklung des Erregers S. 421. — Haupt- und Zwischenwirt S. 421.   |       |
| 3. Verschiedene Höhe der Anpassung . . . . .   | 422   |
| III. Abhängigkeit des klinischen Krankheitsbildes vom Überträger   | 423   |
| 1. Einfluß des Durchganges durch den Überträger . . . . .  | 423   |
| 2. Wirkung der Dauer des Aufenthalts im Überträger . . . . .   | 424   |
| 3. Verschiedene Wirkung verschiedener Überträger . . . . .   | 425   |
| 4. Einfluß der Schwere der Infektion der Überträger . . . . .  | 426   |
| 5. Abhängigkeit von der Eintrittspforte des Krankheitserregers . . . . .   | 430   |
| Die Lokalisation der Krankheit, eine Eigenschaft des Erregers? S. 430.   |       |
| — Organerkrankung und Austritt des Erregers S. 434.  |       |
| IV. Epidemiologie . . . . .  | 435   |
| 1. Kontagium und Miasma . . . . .  | 435   |
| Beispiele S. 435. — Wesen des miasmatischen Habitus S. 436. — Übertragung durch Fliegen S. 436. — Bedeutung von „Kontakt“? S. 437.   |       |
| 2. Epidemiegipfel und Überträger . . . . .   | 438   |
| Blütezeit S. 438. — Blütezeit und Schwere der Fälle S. 439. — Überwinterung der Seuchen S. 440. — Biologische Bedeutung der Blütezeiten S. 440.  |       |
| 3. Unabhängigkeiten der Epidemie von der Übertragung . . . . .   | 441   |
| Primäre und sekundäre Krankheitserreger S. 441.  |       |
| 4. Nosophorismus ohne zugehörige Seuche . . . . .  | 447   |
| Die Seuchengleichung S. 447. — Nosophorismus ohne zugehörige Seuche S. 449. — Der Schwellenwert der Überträgerzahl S. 449. — Einflüsse auf die Höhe des Schwellenwertes S. 450. — Verbreitung des Nosophorismus ohne zugehörige Seuche S. 451. — Einfluß des Krankheitsverlaufs auf den Schwellenwert S. 452. — Natürlicher Infektionsindex der Überträger S. 452. |       |
| 5. Immunität durch Immunität gegen den Überträger? . . . . .   | 453   |
| 6. Einfluß der Schwere und Dauer der Infektion auf die Epidemie . . .  | 453   |
| Gibt es Immunitas sterilisans? S. 453. — Bedeutung dieser Frage S. 455. — Einführung der mittleren Infektiosität in die Seuchengleichung S. 455. — Oszillationen S. 456. — Bedeutung der frischen Fälle und des Klimas S. 457.   |       |
| 7. Bedeutung der Mono- und Polyphagie . . . . .  | 458   |
| V. Bekämpfung . . . . .  | 460   |
| <b>Schlußbetrachtung</b> . . . . .   | 462   |
| <b>Literatur</b> . . . . .   | 464   |

## Einleitung.

Eine Darstellung der von Insekten übertragenen Seuchen als Ganzes kann natürlich hier nicht gegeben werden. Nimmt doch allein eine solche für das Fleckfieber nach dem Stande von 1919 bei Rocha-Lima 3 Bogen ein. Es soll hier also nur die Geschichte unserer Kenntnis von den Beziehungen der Insekten zur Ausbreitung der Seuchen gegeben werden. Der Leser erwarte daher nichts über Symptome, Therapie, Prognose der betreffenden Seuchen, nichts Vollständiges über die verschiedenen Erreger, die sie in der medizinischen Literatur gehabt haben, soweit dies nicht zur Beurteilung ihrer Beziehung zum Überträger

erforderlich ist, nichts über Bau und Systeme der letzteren oder die Technik ihrer Untersuchung auf Krankheitserreger und nichts Vollständiges über ihre Lebensweise. Bau, System und Lebensweise der Überträger habe ich in meinem Lehrbuch der medizinischen Entomologie eingehend behandelt und muß hier darauf verweisen. Selbst auf die Bekämpfung der übertragenden Insekten, d. h. auf die Technik (nicht die Grundlagen) der Beseitigung oder Verhütung der hier besprochenen Seuchen, kann nicht eingegangen werden. Sie ist so umfänglich, daß sie ein besonderes Sammelreferat erfordern würde. Die Fragen, die hier erörtert werden sollen, sind lediglich: Wird eine Krankheit von Insekten übertragen und von welchen Insekten, mit welchen Gründen ist es behauptet, bewiesen oder bestritten und widerlegt? Wie bestimmt die Übertragung gerade durch dies Insekt die Epidemiologie oder wie weit wird sie durch das Verhalten des Virus im Menschen bzw. in anderen wie er empfänglichen Tieren mitbestimmt? Endlich, in welchem Maße ist die Insektenbekämpfung zur Seuchenverhütung erfolgreich herangezogen worden?

In dem Literaturverzeichnis habe ich möglichst alles Wichtigere aufgeführt, was sich auf die Übertragung von Seuchen durch Insekten auf den Menschen bezieht, soweit es mir, vielfach allerdings nur aus Referaten, bekannt geworden ist. Selbstverständlich sind populäre, referierende oder zusammenstellende Artikel nur dann berücksichtigt, wenn sie durch gründliche kritische Sichtung des Materials und erhebliche Vollständigkeit besonders bedeutungsvoll erscheinen. Daß die einschlägigen Verhältnisse in Lehr- und Handbüchern der Tropenmedizin, aber auch der inneren Krankheiten aller Sprachen an entsprechender Stelle erwähnt werden, ist so selbstverständlich, daß diese Bücher nicht besonders angeführt sind. Im ganzen ist die Übersicht bei den Seuchen mit wohlgeklärter Epidemiologie mehr eingeschränkt als bei denen mit mehr problematischer.

NB. Bei der Benennung der Arten habe ich mich bemüht, die z. Zt. gangbaren, d. h. giltigen zu bringen. Anmerkungen verweisen auf die derzeitigen Namen der Nomenclaturisten.

## A. Spezieller Teil.

Wenn im folgenden die wichtigsten Tatsachen, welche wir heute über die Übertragung von Krankheiten durch Insekten kennen und welche ja mit die großartigsten Erfolge der Hygiene überhaupt ermöglicht haben, an uns vorbeiziehen, so wird uns ein Gefühl herzlicher Dankbarkeit gegen die Männer begleiten, deren scharfsinnige und rastlose Arbeit solche glänzenden Erfolge ermöglicht hat. Es erfordert aber der Sinn für Gerechtigkeit zu beachten, daß auch diese Männer Kinder ihrer Zeit sind, beeinflußt in ihrem Denken und befähigt zu ihren Entdeckungen durch die Zeitströmungen der Wissenschaft, abhängig in ihren Konzeptionen oder in dem Erfolg derselben von den Werken anderer Forscher auf anderen, praktisch weniger wichtigen Gebieten, denen darum doch kein minderer Anteil an dem End-erfolg gebührt. Es erfüllt daher mit einem gewissen Bedauern, wenn Männer, zu denen man mit ungeteilter Hochachtung aufsehen möchte, darauf hinwirken zu müssen glauben, daß sie die infolge der praktischen Bedeutung ihrer wissenschaftlichen Tat schon besonders, ja, überreich ihnen zugefallenen Ehren mit möglichst niemand anders zu teilen brauchen, wenn man sie ihrer Mutter, der gesamten Wissenschaft und ihren wissenschaftlichen Kollegen gegenüber mißgünstig sieht.

Die einschlägigen Verhältnisse auf helminthologischem Gebiete erläutern diese Abhängigkeiten am besten. Die alte Anschauung von der Urzeugung der Tiere, welche sich bei den Helminthen am längsten gehalten hatte, schien bereits um 1780 zum Zusammenbruch reif,

als die unglückliche Lehre von der Lebenskraft eine Rückkehr zu diesem Irrtum und Abkehr von den Beobachtungen eines Pallas u. a. brachte und den großen Helminthologen wie Goeze, Bremser, Rudolphi u. a. die Augen verband. Etwa 50 Jahre später, durch Rückkehr zur Empirie, wie sie durch v. Baer u. a. bezeichnet wird, fiel diese Hemmung weg. Aber die ersten Beobachtungen einzelner Lebensstücke, wie Mehli's Beobachtung des flimmernden Embryos im Trematodenei, v. Baers, daß in den „königsgelben Würmern“ der Süßwasserschnecken die Cercarien entstehen<sup>1)</sup>, Siebolds einschlägige Beobachtungen, brachten kein zusammenhängendes Bild. Dies ist erst von Eschricht in genialer, wenn auch keineswegs in allen Einzelheiten zutreffender Weise entworfen, und selbst sein Werk hätte den richtigen Grundlinien über die Metamorphose der Eingeweidewürmer und ihrem Wirtswechsel schwerlich Geltung verschafft, wenn nicht, im wesentlichen von den freilebenden Tieren ausgehend, Steenstrup sein bahnbrechendes Werk „Über den Generationswechsel“ veröffentlicht hätte.

Mit dem Begriff des Wirtswechsels, der Metamorphose und des Generationswechsels waren überhaupt erst diejenigen Grundlagen geschaffen, auf denen eine Lehre von den Insekten als Krankheitsüberträgern fußen konnte. Bis dahin mußte alle Volksweisheit alter und heutiger Völker, so gut wie die epidemiologischen Ableitungen scharfsinniger Männer sehr verschiedener Zeitalter für die „Wissenschaft“ unfruchtbar bleiben. Nachdem die Leitgedanken klar waren, folgten die Beobachtungen und Versuche. 1850 und 1852 wiesen van Beneden und Küchenmeister die Entwicklung der Bandwürmer aus der Finne, nach Aufnahme der letzteren mit der Nahrung, nach. Erst auf diesem Stadium war Steins Fund von Cysticerken im Mehlwurm ein Nachweis dafür, daß hier ein Insekt als Zwischenwirt eines Bandwurmes fungiert. 1868 wurde von Melnikow die Finne von *Dipylidium caninum* im Hundehaarling (*Trichodectes canis*) gefunden.

Als ersten Fall von Wirtswechsel bei Nematoden wies Leuckart 1860 den der Trichine nach. 1869 zeigte Fedtschenko die Entwicklung der Larve des Riesenkratzers in Engerlingen und 1871 Schneider die des Medinawurmes in Hüpferlingen (Copepoden). In allen diesen Fällen trat die Infektion des endgültigen Wirtes durch das Verzehren des Zwischenwirtes bzw. seine Aufnahme mit Wasser ein. Es ist daher kein Wunder, daß Manson, als er 1883 seine Beobachtungen über die Entwicklung der Blutmikrofilarien (Filarialarven) in Stechmücken mitteilte, noch der Meinung war, daß die jungen Filarien durch Absterben der Mücken ins Wasser und mit dem Wasser in den Menschen gelangen müßten. Erst die Beobachtungen von Ross über die Entwicklung des Proteosoma der Vögel (s. S. 309), welche eine unmittelbare Einspritzung der Keime durch das Insekt in den Warmblüterkörper nachwies, führten 1899 und 1900 Sambon, Bancroft, Manson, Grassi und Noé, Low dazu, auch für die Filarienlarven diesen Weg anzunehmen, der dann auch im Jahre 1900 durch Versuche von Grassi und Noé an Hundefilariosis bewiesen wurde<sup>2)</sup>. (Die Bedenken von Maitland und Kawakami, diese Lehre stimme nicht zu den epidemiologischen Tatsachen der *Filaria Bancrofti*-Infektion, welche eine Bindung an gewisse Wasserversorgung zeige, daß ferner die Filariosis, wenn durch Mücken verimpft, viel häufiger sein müsse, sind nicht durchgedrungen. Wir kommen darauf im Allgemeinen Teil zurück.)

Überhaupt waren bis zum Jahre 1900 die Grundlagen von unserer Kenntnis der Entwicklung der Helminthen gelegt. Seitdem haben sich neue analoge Fälle an die alten zahlreich angeschlossen. Von wesentlichen Errungenschaften hat die spätere Zeit noch 1898 ff. durch Looss die Wanderungen der Würmer (*Anchylostomum*, *Strongyloides*, später *Ascaris* durch Stewart u. a. 1916 ff.) im Wirtskörper gebracht und den dreifachen Wirtswechsel primitiver Bandwürmer. Erst 1917 nämlich entdeckten Janicki und Rosen, daß bei *Bothriocephalus*<sup>3)</sup> *latus* der Hüpferling, der Fisch und der Mensch als Wirte hintereinandergeschaltet sind.

## I. Würmer.

Unsere heutigen Kenntnisse von der Übertragung der Würmer durch Insekten gestalten sich folgendermaßen:

1) Zuerst sind diese Würmer bereits 1680 von Swammerdam gesehen.

2) Über die Geschichte dieser Entdeckung vgl. auch Sambon.

3) *Dibothriocephalus* nom.

Von *Dipylidium caninum* war bekannt (s. o.), daß es durch Haarlinge und Flöhe übertragen wird. Wie es in die letzteren kommt, war ungewiß, da Grassi und Rovelli die Finnen in den Flohlarven nicht bemerken konnten, während andererseits der Saugrüssel der erwachsenen Flöhe zu eng ist, als daß die Bandwurmeier ihn überhaupt passieren könnten, ganz abgesehen von der Unwahrscheinlichkeit eines solchen Zufalles bei einem Blutsauger. Joyeux fand dann (1916) in der Tat, daß die Flohlarve die Eier aufnimmt und sich die Oncosphaere in ihrer Leibeshöhle ansiedelt, dort aber zwischen dem Fettgewebe schwer zu bemerken ist. Erst nach der Metamorphose des Flohes, aber gegebenenfalls noch bevor der Floh zum ersten Male gesogen hat, tritt der Bandwurmkeim in die weitere Entwicklung zur Finne ein. Dieselben Tatsachen bringen Lopez Neyra und Muños Medina. Bisher sind die Larven in *Ctenocephalus canis* und *felis*, sowie in *Pulex irritans* beobachtet. Die Übertragung geschieht hier wie in den beiden folgenden Fällen dadurch, daß der Zwischenwirt vom endgültigen Wirt verschluckt wird.

Zu den Beobachtungen von Grassi und Rovelli über *Hymenolepis diminuta*, welche den Ohrwurm, *Anisolabis annulipes*, den Mehlzünsler, *Pyralis farinalis*, und zwei Käfer aus der Familie der Tenebrioniden, *Akis spinosa* und *Scaurus striatus*, als Zwischenwirte aufgezeigt hatten, fügte Joyeux die Erfahrung hinzu, daß beim Mehlzünsler bereits Larven sich mit Oncosphären infizieren und die Finnen dann in den erwachsenen Falter übergehen können, daß in gleicher Weise sich aber auch Flohlarven mit dem Bandwurmkeim beladen, welche in ihnen sogleich sich zur Finne weiterentwickeln und in diesem Stadium in die Puppe und den erwachsenen Floh übergehen können (*Ceratophyllus fasciatus*, *Ctenocephalus canis*, *Pulex irritans*, *Xenopsylla cheopis*, vgl. auch Johnston). Weiter gelang es, den Mehlkäfer, *Tenebrio molitor*, zu infizieren, jedoch nur auf der Käferstufe, die Larven bleiben frei. Das gleiche eignete sich mit *Blaps mortisaga*, ferner mit unserem häufigsten Ohrwurm, *Forficula auricularia*, und unseren Schaben *Periplaneta*<sup>1)</sup> *orientalis* und *Blatta*<sup>2)</sup> *germanica*. Nicoll und Minchin fanden diese Finne in 4% aller Rattenflöhe, die sie durch eine Reihe von Monaten sammelten. *Hymenolepis diminuta* ist nach Ransom (bei Dwight Pierre) der dritthäufigste Bandwurm des Menschen in den Vereinigten Staaten.

Bezüglich der Wirte des Riesenkratzers, *Echinorhynchus gigas*, haben zu dem ursprünglich von Schneider bekanntgegebenen Zwischenwirt, dem Engerling des Maikäfers, Kaiser den unseres Goldkäfers, *Cetonia aurata*, Stiles den von *Lachnosterna*<sup>3)</sup> *arcuata* in Nordamerika und für Südamerika Wolffhügel den von *Phanaeus splendidulus* und *Gromphas lacordairei* hinzugefügt. Letzterer Autor vermutet auch, daß sich in Europa noch die wichtigsten Zwischenwirte in den koprophagen Lamellicorniern finden werden. Da Käferlarven gelegentlich auch von Menschen gegessen werden, sind seltene Fälle des Wurmes beim Menschen verständlich. Er kommt sonst vor allem beim Schwein vor. Die Larve von E.<sup>4)</sup> *moniliformis* ist in *Blaps mucronata* und *Periplaneta americana* enthalten, und mit diesen Zwischenwirten ist eine künstliche Infektion des Menschen einmal gelungen. Das Tier ist auch sonst beim Menschen gefun-

<sup>1)</sup> *Blatta* nom.

<sup>2)</sup> *Blattella* nom.

<sup>3)</sup> *Phyllophagus* nom.

<sup>4)</sup> *Moniliformis*.

den, außerdem bei verschiedenen Nagetieren, dem Igel und dem Haushund. Über *Echinorhynchus hominis*, der in Europa im Darm des Menschen gefunden ist, wissen wir so gut wie nichts.

Unter den Nematoden ist vor kurzem von H. B. Ward ein Parasit aus dem Menschen beschrieben, der bisher noch nicht bei ihm gefunden sein dürfte, *Gongylonema pulchrum*. Es ist leider die Entwicklung dieses Schmarotzers noch nicht bekannt, da aber verwandte Arten sich in Insekten entwickeln (z. B. *G. neoplasticum*, welche bei Mäusen krebsartige Geschwülste erzeugen, nach Fibiger), muß man vorerst auch für *pulchrum* ähnliche Zwischenwirte voraussetzen. Nach Baylis ist *G. pulchrum* vielleicht überhaupt synonym mit *G. neoplasticum*. Über sonstige Befunde von *Gongylonema* (*hominis*, *subtile*) beim Menschen und ihre vermutete Bedeutung in der Krebsätiologie siehe Sambon. Blair führt folgende Zwischenwirte von *Gongylonema*-Arten auf: Die koprophagen Käfer *Ateuchus*, *Chironitis*, *Onthophagus*, *Gymnopleurus*, *Geotrupes*, *Aphodius*, mehlfressende Käfer *Tenebrio* und *Blaps* und die Schaben *Blattella germanica*, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*. Er hält für wahrscheinlich, daß dies noch keineswegs alle sind.

Nachdem Filarienlarven<sup>1)</sup> zuerst in Hydrocölenflüssigkeit, dann in Fällen von Chylurie beobachtet sind, wurden sie im menschlichen Blut 1872 von Lewis entdeckt (*Fil. sanguinis hominis*). 8 Jahre später machte Manson die bemerkenswerte Beobachtung, daß die Blutmikrofilarien nur nachts im Blute der Haut häufig seien, tags aber daraus verschwanden. Etwa gleichzeitig wurde von Filarienlarven aus Afrika bekannt, daß sie nur tags häufig im peripheren Blut sind (Turnus der Mikrofilarien). Und endlich wurde noch eine dauernd dort vorhandene Mikrofilarie beobachtet. Manson nahm daher drei verschiedene Rassen an, *Microfilaria nocturna*, *diurna* und *perstans*. Es hat sich dann später gezeigt, daß diese Mikrofilarien die Brut verschiedener erwachsener Filarien sind: *Nocturna* die von *Fil. bancrofti*, welche vor allem die Lymphdrüsen bewohnt, *diurna* die der im Bindegewebe wandernden *Filaria*<sup>2)</sup> *loa*. Auch für *perstans* wurde das erwachsene Tier, *F.*<sup>3)</sup> *perstans*, entdeckt und endlich noch eine weitere Mikrofilarie und die dazugehörige erwachsene Form, *F. demarquayi*, gefunden. Die Unterschiede dieser vier Mikrofilarien<sup>4)</sup>, die weiterhin beschriebenen unsicheren Arten aus dem Menschen können hier ebensowenig wie die klinischen Erscheinungen<sup>5)</sup>, die man den Filarien zuschreibt, oder die physiologischen Erklärungsversuche für den Turnus besprochen werden. Es handelt sich bei den vier Sorten also nicht um Rassen, sondern um Arten. Außerdem kommt aber in der Tat Rassenbildung vor. Während wohl allgemein das Vorkommen einzelner „*nocturna*“ im Tagesblut keine Seltenheit ist, sind sie darin im ehemaligen Deutsch-Ostafrika nach Engeland und Manteufel sogar ziemlich häufig, ebenso nach Connal in Lagos, nach Thiroux in Französisch-

<sup>1)</sup> Über Symptome der Filariasis und ihren Zusammenhang mit verschiedenen Leiden siehe die Lehr- und Handbücher. Ferner Blacklock 1922, Daniels und Alcock, Discussion on Filariasis, Dunderdale, Dutcher und Whitmarsh.

<sup>2)</sup> *Loa loa*.      <sup>3)</sup> *Acanthocheilonema*.

<sup>4)</sup> Siehe hierzu Penel, Annett, Dutton und Elliot, Fülleborn, Loos u. a. Zusammenfassungen.

<sup>5)</sup> Vgl. Lehr- und Handbücher, Fülleborn, Blacklock.

Westafrika, nach Fülleborn in Neuguinea und dem Bismarckarchipel. Völlig turnuslos tritt diese Mikrofilarie auf den Fidschi-, Samoa-, Tonga-, Wallisinseln, zum Teil auch auf den Philippinen auf. Ashburn und Craigs *Filaria philippinensis* kann wohl ruhig zu *F. bancrofti* gezogen werden, s. Walker, Fülleborn. Es zeigt sich dabei, daß diese Unterschiede nicht von der Lebensweise der Eingeborenen abhängen, obwohl sicher Unterschiede in der Lebensweise wichtig sind, denn Salomoninsulaner, welche sich in Fidschi infiziert haben, behalten die turnuslosen Filarien auch nach ihrer Heimkehr und umgekehrt. Näheres hierüber und Literatur bei Fülleborn in Kolle - Wassermann und Looss im Mense. Die Ursache des Turnus von *F. bancrofti* ist nach Suganuma in erster Linie positive Phototaxis. Andere haben andere Meinungen gehabt, so finden sich Angaben über Einfluß der Jahreszeit, von Wärme und Kälte, Röntgenstrahlen und warmen und kalten Bädern, betreffend deren hier auf Fülleborn verwiesen werden mag. Manson schon und Mackenzie hatten versucht, den Turnus umzukehren, indem sie Leute tags schlafen und nachts tätig sein ließen, und sie hatten Erfolg gehabt; durch abwechselnde Ruhe und Arbeit konnte Manson den Turnus verwischen. Dagegen gibt Green an, daß bei Polizeibeamten mit sehr unregelmäßiger Lebensweise der Turnus doch normal war. Demgegenüber fand Sweet, daß sich bei einem Patienten, der Nachtdienst gehabt hatte, der Turnus verändert hatte und mit normaler Lebensweise wieder zur Norm zurückkehrte. Deswegen glaubt Cilento wohl mit Recht, in dem Licht nicht den auslösenden Faktor sehen zu dürfen, er vermutet ihn in den physiologischen Verhältnissen der Ermüdung. Daß aber darum der Turnus keine Anpassung an den Überträger sein soll, scheint Ref. ein etwas eiliger Schluß.

Die Unterschiede in den Rassen der *F. bancrofti* sind anscheinend auf die Lebensweise der Überträger, die ja nach Manson usw. (s. S. 299) Stechmücken sind, als Anpassungen an dieselben zurückzuführen. Denn in den genannten insularen Gebieten, wo die turnuslosen Filarien vorkommen, ist die wesentliche Stechmücke *Aedes (Stegomyia) pseudoscutellaris*, und sie sticht wie die Gattungsgenossen tags und nachts gleich gern. Jahreszeitliche Verschiedenheiten in der Häufigkeit der *Microfilaria bancrofti*, welche vielleicht auch mit der Mückenhäufigkeit zusammenhängen könnten, werden von Ziemann und Connal angegeben, Fülleborn spricht sich aus theoretischen, wohl nicht ganz stichhaltigen Erwägungen dagegen aus. Immerhin fehlt bisher die dringend erwünschte Bestätigung dieser Angaben.

Eine Zusammenstellung derjenigen Stechmückenarten, in denen eine Entwicklung der *Fil. bancrofti* bis zum infektionstüchtigen Zustand stattfindet, bringt Fülleborn 1913, S. 304 (s. dort auch die Originalliteratur), Howard Dyar und Knab, Castellani und Chalmers und Edwards 1922 (auf Grund von Beobachtungen und Mitteilungen von Manson, Bahr, Yamada, Annett, Dutton und Elliot, Daniels und Alcock, James, Weiß. Hierher auch Brug, Cruickshank und Wright, Walker, Sweet u. a.

Mücken, in denen die vollständige Entwicklung beobachtet worden ist, nach Edwards: *Culex fatigans*, *Aedes (Stegomyia) pseudoscutellaris*, *Aedes togoi*, *Mansonia africana*, *Anopheles rossi*, *An. costalis*, *An. algeriensis*; Flu hatte auch mit *A. ludlowi* Erfolg und Walker mit *Culex annulirostris*.

Arten, in denen die Entwicklung in den bisherigen Versuchen nur begonnen wurde: *Culex sitiens*, *bitaeniorrhynchus*, *gelidus*, *Aedes* (*Stegomyia*) *scutellaris*, *galloisi*, *chemulpoensis*, *fasciatus*, *perplexus*, *desmotes*, *albolineatus*, *Ochlerotatus vigilax*, *dorsalis*, *Mansonia pseudotitillans*, *annulipes*, *Anopheles maculipennis*, *bifurcatus*, *sinensis*, *barbirostris*, *annulipes*, *albimanus*, *argyrotarsis*. Es ist aber sehr wohl denkbar, daß zukünftige Untersuchungen auch in Mücken dieser und der nächsten Gruppe noch vollständige Entwicklung erzielen. Dafür sprechen einige epidemiologische Verhältnisse.

Andere Mücken, zum Teil aus denselben Gattungen: *Culex*, *Aedes*, *Anopheles* haben negative Ergebnisse geliefert. *Culex pipiens* ist von Shattuk in Analogie mit *C. fatigans* bei einigen weit nördlichen Fällen (Boston) verdächtigt. *Culex fatigans* wird wiederholt als wichtigster Überträger genannt, so von Walker und Sweet für Brisbane, Shattuk für Charlestown. Die zahllosen Stellen, wo in Berichten über Filarien die ortsüblichen Mücken und deren mutmaßliche Beziehungen zu den Würmern erörtert werden, sollen sonst nicht besprochen werden. Siehe z. B. Dunderdale, Cruickshank und Wright, Johnson.

Die Infektion mit Filarien wird den Mücken schädlich, wenn sie erheblich sind, und es tritt unter ihnen eine große Sterblichkeit ein (Noé, Bahr, Looss, Fülleborn 1908). Superinfektionen der Mücken sind möglich. Low fand in einem Hospital in Bridgetown auf Barbados, wo 12—13% der Bevölkerung mit *F. Bancrofti* infiziert sind, 23% *Culex fatigans* mit Filarien. Bis 50 Filarien können in einer Mücke enthalten sein. Meist verlassen nach Lebrede beim Stich alle Larven den Mückenrüssel, immerhin bleiben nach Fülleborn manchmal eine Anzahl zurück, und es ist eine weitere Infektion des Menschen durch dieselbe Mücke möglich.

Die Entwicklungsdauer ist, wie bei allen wechselwarmen Tieren, von der Wärme der Umgebung abhängig. Als kürzeste Zeit gibt Fülleborn nach Bahr 10 Tage an. Diese günstigsten Temperaturen liegen über 25° C. Bei etwa 21° geht die Entwicklung noch gut. Nach Lebrede reifen die Filarien bei 25,5° in 15 Tagen, bei 22° in 19—23 Tagen, nach Walker in Brisbane in 11—16 Tagen, bei sehr heißem Wetter schon in 9½, im ägyptischen Winter nach Looss zum Teil erst in 41 Tagen. Die niedrigste erforderliche Wärme ist nicht festgestellt.

Daß das Klima nicht nur durch die Reifung der Filarien, sondern auch durch seine Einwirkung auf die Stechlust der Mücken von Bedeutung ist, liegt auf der Hand. Die Verbreitung überwiegend in ländlichen Bezirken teilt die Filariasis mit der Malaria (*Kawakami*); das ist entgegen *Kawakamis* Deutung natürlich eine Folge davon, daß die Überträger teils dieselben sind, teils sehr ähnlich leben.

Die Epidemiologie zeigt aber, daß Wärme, Mücken und Einschleppung von Fäulen zum Entstehen der Endemie noch nicht überall genügen (Scheube, Low 1908, Phalen and Nichols). Wie das zusammenhängt, ist aber noch durchaus ungeklärt. Fülleborn fand, daß unter seinen Versuchsstegomyien 80% keine Weiterentwicklung der Larven zulassen, während sich in 20% alle Larven entwickelten. Er denkt, daß solche Unterschiede in der Empfänglichkeit die obenerwähnte Erscheinung aufklären könnten.

Die Filarien verlassen nach der Aufnahme durch den Überträger alsbald dessen Darm und entwickeln sich unter bestimmten Formveränderungen in bestimmten Organen (Manson, James, Fülleborn, Noé u. a.), an die sie offenbar chemotaktisch angezogen werden (Fülleborn), bis zu einem Stadium, das dieses Organ dann wieder verläßt und frei in die Leibeshöhle gerät. In dieser wandert die Mehrzahl nach vorn und dringt in die Unterlippe bis zu deren Labellen vor. Beim Stechen des Insektes bohren sie sich hier an einer weichhäutigen Stelle aus oder dieselbe reißt infolge der Spannung, die sie über den Filarienlarven erleidet, ein (Dutton, Fülleborn).

Chrysops, über dessen Übertragung von *Fil. loa* Connal und Connal eingehende Beobachtungen gemacht haben, melkt auch wohl geradezu mit den Vorderbeinen den Rüssel, der sie anscheinend juckt, aus, wobei die Larven, die in 10–12 Tagen die infektionstüchtige Reife erlangt haben, auf die Haut des Menschen kommen. Hier angelangt, bohren sie sich besonders an den Haarbälgen ein und sind in wenigen Sekunden in der Haut verschwunden.

Über den natürlichen Infektionsindex der Stechmücken mit *Fil. bancrofti* haben wir bisher wenig Angaben. Roy und Bose fanden ihn für Puri zu 34% durchschnittlich. Das erscheint sehr hoch im Vergleich mit dem Index der Bevölkerung, der nur selten 60% und mehr erreicht, meist höchstens 30–40% beträgt (Zusammenstellung bei Flu). Flu macht aber darauf aufmerksam, daß, abgesehen davon, daß manche Larven schon im Magen der Mücken zugrunde gehen oder die Brustmuskeln doch nicht erreichen, auch dort noch viele Filarien absterben und von den gereiften manche sicher im entscheidenden Augenblick nicht im Stechrüssel der Mücke sind. Auch dauert die Entwicklung im ganzen ziemlich lange, so daß nur ein kleiner Teil der infizierten Mücken diesen Zeitpunkt erreichen wird. Ja, die Filarien sind auch für die Mücken pathogen, so daß gerade die stärkst infizierten Mücken sicher zugrunde gehen werden. Der Übertritt von der Mücke auf den Menschen tritt nur bei guter Wärme ein. Im Menschen muß sich eine geeignete Mischung der Geschlechter der Filarien finden. Das alles erschwert die Übertragung außerordentlich, während andererseits manche leichte Infektionen mit weniger als 10 Filarienweibchen wegen Spärlichkeit der Larven im Blut sich wohl der Beobachtung entziehen.

Scheint der Vorteil klar, der den Nocturnafilarien aus der Anwesenheit in den Hautgefäßen während der Nacht erwuchs, denn die Mehrzahl der Mücken sind vorwiegend nachts tätig, dann müßte für die *Filaria loa* (diurna) ein am Tage stechendes Insekt als Überträger gedacht werden. Und in der Tat ist es Leiper gelungen, in *Chrysops silaceus* und *dimidiatus*, sonnenfrohen Bremsenarten, Überträger dieser Filarien aufzufinden. Kleine und Connal and Connal haben das bestätigt. *Chrysops* sind zu 5,3% infiziert und zu 1,5% infektionstüchtig gefunden worden. In *Glossina palpalis* erhielt Leiper keine Entwicklung, wohl aber wenigstens den Beginn einer Entwicklung in einer anderen Bremsenart: *Hippocentrum trimaculatum*.

Für die *Filaria perstans*<sup>1)</sup> des tropischen Afrikas und Britisch-Guyanas nimmt man wiederum Stechmücken als Überträger an, nachdem man früher auch an

<sup>1)</sup> Betr. der Unterschiede der Mikrofilarien und der Beschreibung der in Betracht kommenden Überträger muß auf Fülleborns Artikel im Kolle - Wassermann oder auf mein Lehrbuch der medizinischen Entomologie verwiesen werden.



Krebstiere, Christy 1902 an Bananen gedacht hatte, ebenso Bastian, der Beziehungen zu den Pflanzen bewohnenden Tylenchusarten vermutete. Hodges, Low, Fülleborn beobachteten wenigstens bis zur Infektion der Brustmuskeln die Entwicklung in Stechmücken, während Läuse, Menschenflöhe und die Zecke *Ornithodoros Fülleborn* negative Ergebnisse lieferten. Die entsprechende Angabe über Sandflöhe und Simulien bei Fülleborn 1913 ist nach Ausweis der angezogenen Originalliteratur belanglos. Die Annahme einer Entwicklung in *O. moubata* von Christy<sup>1)</sup>, Wellmann und Feldmann ist von letzteren schon widerrufen. Ebenso wenig erhielt Low Entwicklung in Läusen, Flöhen. Ringenbach und Guyomarc'h haben im Magen von *Chrysops* die Larven von *Fil. perstans* gefunden, was aber natürlich gar nichts sagt. Die endgültige Lösung steht also noch aus.

Ebenso steht es mit *Filaria demarquayi* (= *juncea* nom.). Fülleborn erhielt die ersten Entwicklungsschritte bis zum Wurststadium in *Anopheles maculipennis*, Low mehrfach bei *Stegomyia fasciata*, nicht aber bei verschiedenen anderen Stechmücken, Flöhen und Zecken. Die viel geringere Größe der Larven letzterer beiden Fadenwürmer würde auch an kleinere stechende Zweiflügler zu denken erlauben. Hier sind weitere Untersuchungen noch erforderlich.

Die ursprüngliche Auffassung von Manson, jede Filarienart werde ihre besondere übertragende Stechmücke haben, hat sich im strengen Sinne also nicht bestätigt.

Nach Analogie dieser Verhältnisse glaubt man für die den Filarien nahestehende *Onchocerca volvulus*, welche unter der Haut des Menschen Knoten und Schwellungen erzeugt, an Übertragung durch stechende Tiere, ohne daß bisher der Nachweis des Überträgers gelungen ist. Nur epidemiologische Mutmaßungen und negative Versuche liegen bisher vor, so Leipers mit *Stomoxys*, Rodhains mit *Cimex* und *Stegomyia*, Macfie und Corson mit Glossinen und Kleiderläusen. Brumpt vermutet wegen der Lokalisation der Herde in seinem afrikanischen Beobachtungsgebiet an den Flußläufen Glossinen, Bremsen oder Simulien als Überträger.

Macfie und Corson verdächtigen jetzt die Filzlaus. In Amerika ist das gleiche gewissen Simulien widerfahren [Robles für Guatemala<sup>2)</sup>], auch Zecken sind beschuldigt, und neuerdings glaubt Cilento Anhalt für *Tabanus* als Überträger zu haben für *Rinderonchocerken*.

Sehr bemerkenswert ist, daß weder Brumpt noch Rodhain und van den Branden noch Corson trotz genauen Suchens, ja Zentrifugierens im Blut *Volvuluslarven* überhaupt oder in irgendwie nennenswerter Zahl gefunden haben. Das macht ein Verlassen des Körpers mit dem Blut unwahrscheinlich. Dagegen weist Corson darauf hin, daß die Larven zum Teil in großer Zahl in der Haut wandern. Dann liegt es aber wohl am nächsten, die Möglichkeit aktiver, chemotaktisch ausgelöster Einwanderung in einen lange angehefteten Parasiten,

<sup>1)</sup> Christys Eintreten für *Ornithodoros* beruht auf einer einzigen, wenig kritisch behandelten Anamnese.

<sup>2)</sup> NB. Die *Onchocerca* von Guatemala *O. caecutiens* gilt als verschieden von der afrikanischen.

z. B. Zecke, als Arbeitshypothese zu nehmen oder einen Abtransport von Hautwunden, etwa durch nichtstechende Fliegen.

Der rein mechanischen Verbreitung von Wurmeiern sind nichtstechende Fliegen verschiedentlich angeklagt. So meint Cobbold schon 1879, daß sie die Eier von *Fasciola hepatica* aus dem Kot aufnehmen und verschleppen, ja ins Wasser bringen könnten. Grassi konnte sich in Versuchen davon überzeugen, daß die Eier von *Trichocephalus dispar*<sup>1)</sup> in den Darm und die Faeces der Stubenfliege in kurzer Zeit übergehen können. Entsprechende Angaben macht er für *Taenia solium* und *Oxyuris vermicularis*. Stiles verfütterte nach einer Mitteilung bei Nuttal Eier von *Ascaris lumbricoides* an Fliegenlarven und fand sie später in den erwachsenen Fliegen wieder. Nach Galli-Valerio können Stubenfliegen Eier und Larven von *Necator americanus* äußerlich anhaftend verschleppen. Leon mischte Eier von *Bothriocephalus* mit Honig und fand sie später in den Exkrementen damit gefütterter Fliegen wieder. Da aber die Eier dieses Parasiten zur Weiterentwicklung ins Wasser gelangen müssen, ist der Vorgang praktisch wohl ziemlich bedeutungslos. Calandruccio beobachtet bei Fliegen die Eier von *Hymenolepis nana* und gibt an, daß sich an durch solche Fliegen beschmutztem Zucker ein Kind infiziert habe.

Nicoll machte Fütterungsversuche mit verschiedenen Wurmeiern und fand, daß die von *Trichocephalus dispar*, *Taenia marginata*, *Dipylidium caninum*, *Taenia seriata* gelegentlich aufgenommen werden, die von *Hymenolepis diminuta*, *Ascaris limbata* und *Ancylostoma caninum* nicht. Letztere Eier sind nach Ansicht des Autors zu groß. Der Darmeingang der Fliege sei nur für Körper, welche wenigstens im kleinsten Querschnitt nicht über  $0,045 \mu$  Durchmesser haben, zugänglich. Ferner fand Nicoll, daß Wurmeier, die an Larven verfüttert werden, von diesen zerkleinert werden, so daß sich nur Trümmer in dem Darm finden. Unter wilden Fliegen fand er in 26 von 100 *Limosina punctipennis* Wurmeier, und zwar solche von *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus* oder *Trichocephalus dispar*.

Daß auch Küchenschaben Helmintheneier aufnehmen und lebensfähig wieder ausscheiden, beobachtete Macfie für *Ancylostoma duodenale* und *ceylanicum*, *Necator americanus*, *Trichocephalus dispar*, *Taenia saginata* und *Schistosomum haematobium*. Eine erhebliche Bedeutung dieser Tatsachen für die Verbreitung der Würmer ist aber bisher nicht nachgewiesen.

## II. Gliederfüßler.

Auch Anthropoden bedienen sich gelegentlich der Insekten als Zwischenträger oder Überträger. In der Literatur werden Fliegen erwähnt, denen Läuse anhängen. Das wird vorkommen, aber sicher selten, und ist praktisch ohne Bedeutung. Andererseits sind bei solchen Mitteilungen auch Verwechslungen von Läusen mit Milben vorgekommen. Manche Milben finden sich nämlich gar nicht selten an Insekten, z. B. die Wassermilben an Stechmücken oder Tyroglyphinen an Fliegen. Letztere bilden besondere Stadien aus, den Hypopus, der für das Überstehen ungünstiger (trockener) Zeiten, aber auch für die Anheftung an Insekten angepaßt ist (Schulze). Es können sogar verschiedene Hypopusformen,

<sup>1)</sup> *Trichiurus trichiurus*.

welche verschiedenen Aufgaben entsprechen, von derselben Milbenart ausgebildet werden. Bei diesen Tyroglyphen gehört die Verschleppung durch Insekten zu den normalen und zweifellos für Erhaltung und Verbreitung der Arten wichtigen Erscheinungen. Kommt die Fliege mit dem Hypopus auf ein geeignetes Substrat, so verläßt die Milbe ihren Überträger und bildet eine neue Kolonie. Diese Verhältnisse würden nicht in den Rahmen unserer Besprechung fallen, wenn nicht Tyroglyphen wiederholt in malignen Geschwülsten, in Urin und Faeces gefunden wären. Ihre Rolle an diesen Orten ist noch durchaus unsicher, vor allem, ob sie an erheblichen Veränderungen der Blasenschleimhaut ursächlich beteiligt sein können, oder ob in der Regel nur ein Pseudoparasitismus vorliegt. Die gewöhnliche Nahrung dieser Milben bilden Käse, trockene Früchte und andere Vorräte, auf die sie leicht durch Fliegen gelangen können und mit denen sie dann zweifellos oft, aber in der Regel ohne böse Folgen, in den menschlichen Darm geraten. Unter besonderen Verhältnissen, so in zerfallenden Carcinomen, dürften die Milben aber geeignete Lebens- und Vermehrungsbedingungen finden, dabei sind sie aber wahrscheinlich durchaus harmlos. Hier liegen also ganz ähnliche Beziehungen vor, wie wir sie zwischen Fliegen und Bakterien weiter unten wiederfinden werden.

Der einzige wichtige Fall einer Übertragung von Insekten durch Insekten ist der der *Dermatobia hominis*. 1900 hatte Blanchard große Eier beobachtet, welche einzelnen mittelamerikanischen Mücken an die Bauchseite des Hinterleibes angeklebt waren. 1910 stellte in Costa Rica Morales fest, daß solche Eier von der Dermatobiafliege unmittelbar auf die Mücken abgelegt würden. Die Larven der Fliege leben nach Art der Dasselmaden in der Haut von Warmblütern, auch des Menschen. 1912 konnte Nuñez - Tovar mit diesen Eiern Dermatobia-beulen bei seinem Assistenten erzeugen. Gonzales Riconez vertrat dann die Meinung, *Dermatobia* lege auf feuchtes Laub. An den zur Eiablage dieselben Stellen aufsuchenden *Psorophora*-(*Ianthinosoma*-)Mücken blieben dann die klebrigen Eier haften. Dieselbe Meinung vertrat Surcouf. 1914 drückt Neiva Zweifel an der ganzen Angelegenheit aus auf Grund eigener Versuche, und Knab 1916 hält es für unwahrscheinlich, daß die Eier zufällig vom feuchten Laub auf die Mücken geraten sollen. Nach Neiva legen die Fliegen nicht auf feuchtes Laub, selten auf feuchte Kleidung. Nach Lutz' Beobachtungen sind jedoch die Angaben über Belegung von Insekten durch *Dermatobia* richtig, nur benutzt sie nicht ausschließlich *Psorophora*mücken, sondern auch Fliegen. Dunns Angaben über Zecken als Überträger der Eier sind recht problematisch. 1917 klären dann Neiva und Gomes die ganze Sache. Die Fliegen ergreifen ein den Menschen bzw. das Tier umschwärmendes Insekt und bekleben es im Fluge mit den Eiern. Diese liegen, wie schon Surcouf sah, so, daß bei normaler Haltung des Trägers der Kopf des Lärvcchens nach unten sieht. Setzt sich der Träger dann auf die feuchtwarme Haut eines Tieres, so verlassen die Lärvcchen die Eihülle und erreichen die Haut. Außer *Psorophora*-(*Ianthinosoma*-)Arten beobachtete er als Träger *Musca*, *Stomoxys*, eine andere (Wald-) *Muscide*, eine *Tabanide*. Es werden also nicht nur blutsaugende, sondern auch schweißleckende Insekten benutzt. Bis 54 Eier wurden an einer Fliege gefunden. Eiablage auf feuchtes Laub kommt nur vor, wenn die Fliege unter Zwang steht, die Eier loszuwerden, und kein geeignetes Insekt fangen kann. Solche Eier gehen wohl zu-

grunde. Peryassú fand neben der bis dahin meist beobachteten Mückenart *Psorophora (Ianthinosoma) lutzii* auch *posticata* als *Dermatobiaeiträger* (Venezuela). Die *Dermatobiaeulen* sind im warmen Amerika bei Mensch und Tier recht häufig und von erheblicher Bedeutung.

### III. Plasmodien.

Von wesentlich größerer Bedeutung als bei den Wurmkrankheiten sind die Insekten als Verbreiter von Protozoenkrankheiten. Die Entdeckung der Rolle der Stechmücken in der Malariaepidemiologie schließt sich eng an die Geschichte der Filarien an. Allerdings hören wir schon aus dem Altertum (Varro, Palladius) die Meinung, daß Malaria mit Mücken zusammenhänge. In Afrika bezeichnen gewisse Volksstämme mit dem Worte Mbu sowohl Malaria als Mücken, und mit diesem afrikanischen Volksglauben mag es zusammengehangen haben, daß sich Emin Pascha schon mit dem Moskitonetz gegen Malaria geschützt hat. Auch in Südtirol, Italien und in Assam weist der Volksglaube auf die Mücken als Bringer der Malariafieber hin. In Italien hat 1717 Lancisi denselben Zusammenhang betont und de Fortis, ein Geistlicher, berichtet von einer Reise in Albanien 1774, daß er an Infektion mit Malaria durch Stechmücken glaube (s. Ziemann), Nott hält 1848 Malaria und Gelbfiebertverbreitung durch Stechmücken für wahrscheinlich, Beaupérthuy meint 1854, daß diese Tiere dem Menschen das Malariagift unter die Haut impfen, Finlay kommt auf Grund epidemiologischer Studien 1881 und King ebenso 1883 zur Überzeugung der Malariaübertragung durch Stechmücken, Laveran endlich, der 1880 die Malariaerreger entdeckt hatte, schloß sich ihnen an. Waren bis dahin alle Vermutungen, denen zahlreiche epidemiologische Konstruktionen anderer Art gegenüberstanden, lediglich auf die Epidemiologie begründet, so mußte nach 1880 der Parasit und seine Lebensweise bei den weiteren Erörterungen mit in Betracht gezogen werden. Ja, durch die Arbeiten von Golgi und Marchiafava und Celli wurde klar, daß man es mit drei verschiedenen Parasitenarten zu tun hatte. Die Mückentheorie wurde durch die Entdeckung der Malariaerreger als Blutprotozoen viel wahrscheinlicher, da ja Manson 1883 die Entwicklung der Blutfilarien in den Mücken erwiesen hatte. Während sich die Kenntnisse der Blutplasmodien vertieften und erweiterten, erfuhren sie eine gewisse Beleuchtung durch die übrige Protozoenforschung, besonders die Ergebnisse über Coccidien, für welche gerade R. Pfeiffers Untersuchung den Zusammenhang ungeschlechtlicher und geschlechtlicher exogener Generationen aufgedeckt hatte, 1892. In dieser Arbeit zieht Pfeiffer bereits die Parallele zwischen den ungeschlechtlichen Generationen der Malariaplasmodien und Coccidien und folgert aus dem Mangel einer mit Cyste geschützten, also für das Leben im Freien angepaßten Form, daß die Weiterentwicklung der Parasiten in einem anderen Wirt stattfinden müsse, von dem aus er entweder in den Boden gelange oder, wie Koch annahm, direkt durch Stich wieder dem Menschen eingimpft werde. Man sieht, daß hier auf Grund eines richtigen wissenschaftlichen Analogieschlusses die Entwicklung bereits treffend beurteilt ist. 1893 bewiesen Smith und Kilborne einwandfrei die Übertragung des Texasfiebers durch Zecken. Der Erreger desselben steht den Malariaplasmodien ja recht nahe. 1894 sprach Manson die

sich aus den Halbmonden der Plasmodien entwickelnden Geißeln als Fortpflanzungsformen an und entwickelte die Malaria-Mückenlehre in der Form, daß die Keime aus der Mücke ins Wasser und von da in den Menschen gelangen.

Manson veranlaßte Ronald Roß zum Studium der Malaria-Mückenlehre. Dieser fand 1895, daß die Geißeln und die Abrundung der Halbmonde auch im Mückenmagen vor sich geht, sogar besser als auf dem Objektträger. Die Vermutung Schubergs, daß die bei Coccidien vorkommenden Mikrosporozoiten (welche den Geißeln der Malariaplasmodien entsprechen) eine Kopulation vermitteln möchten, eine Meinung, der sich 1897 Labbé und Simond anschlossen, und die im gleichen Jahre durch Beobachtung des Geschlechtsaktes von Schaudinn und Siedlecki bewiesen wurde, fand im November desselben Jahres durch MacCallum eine Bestätigung durch Beobachtung der Konjugation bei den Malariaplasmodien sehr nahestehenden, in den roten Blutkörperchen der Vögel lebenden Halteridien. Noch 1896 meint Bignami, die Mücken nehmen die Keime aus der Erde auf und impften sie dem Menschen ein. 1897 entdeckte Roß die Cysten der Plasmodien am Magen von fleckflügeligen Mücken, welche Tropicablut gesogen hatten, und deutete sie richtig als Entwicklungsstufe des menschlichen Malariaparasiten, obwohl die Möglichkeit einer anderen Deutung noch keineswegs völlig ausgeschlossen war. Die Natur dieser Entwicklungsstufe, als Zygote, wurde dann auf Grund der Kenntnis von McCallums Arbeit von Manson erschlossen und von Roß nachgewiesen. Trotz widriger Verhältnisse gelang es seiner Zähigkeit nämlich im Frühjahr 1898, den ganzen Entwicklungsgang des Vogelmalariaparasiten in der Stechmücke klarzulegen, und zwar in der gemeinen grauen, nicht fleckflügeligen Form<sup>1)</sup>. Er fand die Befruchtung der weiblichen Gameten durch die Spermatozoen entsprechenden sogenannten Geißeln, die darauffolgende Bildung eines beweglichen Stadiums, das die Magenwand durchdringt, sich an ihrer Außenseite ansiedelt, dort als pigmentierte Zelle erscheint, die allmählich heranwächst zu cystenartigen Bildungen. Ihr Inhalt zerfällt später in eine große Zahl von sog. Sichelkeimen, welche durch Platzen der Cysten frei in die Leibeshöhle kommen und sich in den Speicheldrüsen ansammeln, um mit dem Speichel wieder in neue Wirte zu gelangen. Roß glückte auch die experimentelle Übertragung der Vogelmalaria durch die Stiche der Stechmücken. Damit war der Lebenszyklus der Plasmodiiden klargestellt, und daß die Malariaparasiten sich in allen wesentlichen Punkten ebenso verhalten würden, konnte nicht fraglich sein, ebensowenig, daß die von Roß an fleckflügeligen Moskito beobachteten pigmentierten Zellen die Plasmodien der menschlichen Malaria waren. Daß neben diesem Hauptentwicklungsgang noch andere Nebenwege möglich seien, hielt Roß nicht für ausgeschlossen. In diese, dachte er, möchten die sog. schwarzen Sporen, wurstförmige, tiefdunkle Bildungen, welche sich gelegentlich in infizierten Mücken finden, gehören, Gebilde, die man heute als Chitinabsonderungen des erkrankten Mückenkörpers in den Cysten auffaßt (Grassi). Solche Nebenwege sind noch lange, selbst noch von Schaudinn angenommen, aber weder für eine Parthenogenese der Gameten im Blut des Kranken, noch für eine Infektion der Ovarialeier der Mücken und damit Übergang der Plasmodien von einer Mückengeneration in die andere liegen irgendwie brauchbare Anhalts-

---

<sup>1)</sup> Wohl *Culex fatigans*.

punkte vor. So stellt der von Roß beobachtete Entwicklungszyklus den vollständigen Lebenskreislauf der Plasmodien dar (vgl. auch Pontano, Sergent, Thomson, Whitmore). Trotzdem leistete die menschliche Malaria der Aufklärung noch einigen Widerstand. Äußere Umstände hinderten Roß, die Angelegenheit weiter zu verfolgen. Hatte er die Hypothese geäußert, daß jede Plasmodienform ihren besonderen Überträger haben werde, so hatte er doch mangels entomologischer Hilfe diesen Punkt nicht ganz klarstellen können. Vielmehr scheint es nach seinen Arbeiten, daß sowohl der graue wie der fleckflügelige Moskito Malaria, wenn auch verschiedene Arten, übertragen kann. Grassi konnte dann als erster im Herbst 1898 auf Grund seiner epidemiologischen Untersuchungen und mit Bignami und Bastianelli zusammen mit Erfolg durchgeführter Übertragungsversuche (s. Bastianelli, Bignami und Grassi) den Beweis erbringen, daß die Plasmodien der menschlichen Malaria sich im wesentlichen ebenso entwickeln wie die der Vogel malaria und den Satz aufstellen, daß nur die Gattung *Anopheles* menschliche Malaria übertrage. Er konnte auch feststellen, daß Roß' „dappled winged mosquitoes“ zu ihr gehörten. Fast gleichzeitig mit ihm verfolgte auch Koch die Entwicklung der Malariaerreger in Stechmücken. War auch Grassis Lehre damals noch eine etwas gewagte Verallgemeinerung, so hat sie sich doch bisher bestätigt. Roß, dem wir auch im wesentlichen unsere ganze Stechmückentechnik danken, hat ebenfalls 1899 seine Versuche über den menschlichen Malariaparasiten zu Ende geführt<sup>1)</sup>. Ein praktischer Versuch, die Malaria in der Mücke von Italien nach England zu verschicken und durch ihre Stiche dort in ganz malariafreier Gegend Malaria hervorzurufen, glückte (der Sohn von Patrick Manson hatte sich zu diesem Versuch zur Verfügung gestellt) und erhob die Mückenlehre über alle Zweifel. Denselben Versuch mit in Italien infizierten Mücken machte Rees in England an sich selbst mit positivem Ergebnis. Im gleichen Jahre wurde zu diesen Versuchen, durch Mücken Malaria an malariafreien Plätzen hervorzurufen, das Experimentum crucis von Sambon und Low gemacht, indem sie sich in einem schwer malariaverseuchten Gebiet, der römischen Campagna, aufhielten und von der Lebensweise der übrigen Bevölkerung nicht abwichen, abgesehen davon, daß sie sich gegen *Anopheles*stiche schützten. Sie blieben malariafrei. 1900 kam eine sorgfältige, nahezu erschöpfende Darstellung der Plasmodienentwicklung mit wichtigen Angaben über das Leben der Malaria mücken von Grassi heraus. Über die Geschichte dieser Entdeckungen schreibt ausführlich Eckstein 1924. Dort vollständige Literaturnachweise.

Waren damit auch die Grundlagen der heutigen Malarialehre bereits geschaffen, so dauerte es doch noch eine gute Weile, bis es allgemein anerkannt war, daß die Anophelen und nur die Anophelen die Malaria übertragen. Denn wenn auch die Grundtatsache der Malariaepidemiologie durch die *Anopheles*lehre leicht erklärt wird, so das Vorwiegen in feuchten Niederungen, in den warmen

<sup>1)</sup> Weitere Versuche an Menschen sind später noch wiederholt gemacht. Der bekannteste ist wohl der an Patrick Mansons Sohn, andere sind von Darling, Roubaud, Swellengrebel usw. ausgeführt. Heutzutage wird dieser Versuch oft wiederholt. Seit die Behandlung der Paralyse durch Malaria aufgekommen ist, sind nicht nur zahlreiche Übertragungen der Malaria mit plasmodienhaltigem Blut vorgenommen, sondern auch eine ganze Anzahl mit infizierten Anophelen, selbstverständlich stets in malariafreier Umgebung. Daher hat es heute keinen Zweck, alle die Versuche einzeln aufzuführen.

Monaten, das Vorwiegen abendlicher und nächtlicher Infektionen, der Schutz, den Fensterschluß und Mückennetz gewähren, so waren doch eine Reihe von Erscheinungen mitgeteilt, die nicht ohne weiteres aus dem einfachen Schema Mensch, Anopheles, Malaria erklärlich waren und immer wieder zur Skepsis führten. Auf alle Einzelheiten dieser Streitigkeiten kann hier nicht eingegangen werden. Immer wieder tauchte die Behauptung auf, daß irgendwo Malariaansteckungen vorkommen und doch keine Anophelen seien, Malaria ohne Anophelismus, und immer wieder wurde bewiesen, daß in allen solchen Plätzen die Anophelen keineswegs fehlten. Auch eine unverhältnismäßig geringe Zahl von Anophelen glaubte man vielfach zu beobachten, während in anderen Fällen die schwerere Malaria gerade im Berglande, die leichtere in den benachbarten Ebenen auftritt (paradoxe Malaria).

Solche Skepsis ist anfangs selbst von Manson, Plehn, Gross, Powell, Strohmeyer, Wakefield, Doczewsky, Soulié, Poskin, Montoro de Francesco, Cheinisse, Semeleder, später noch von Duprey, Kelsch, Braddock, R. und A. Treille und Legrain, Viola u. a. ausgesprochen. Soweit es sich in solchen Fällen um dauernde, also einer Nachprüfung fähigen Verhältnisse handelte, sind sie wohl alle widerlegt, so von den Sergents, von Ziemann u. a. Für die Erklärung der übrigen Fälle bleibt die lange Latenz der Malaria, die es ermöglicht, daß die Erkrankung erst 6 Monate und länger, nachdem die Infizierten das Infektionsgebiet verlassen haben, in anophelesfreier Gegend zum Ausbruch kommt; ein jahreszeitlicher Wechsel in der Dichte der Anophelen, aber auch unzulängliche Technik in ihrem Auffinden als wohl stets ausreichende Erklärung. Vgl. ferner S. 438. Gegenden, in denen wirklich die Anophelen fehlen, wie Barbados, Samoa, Hawai u. a. sind auch im heißen Klima frei von Malaria. Außerdem zeigte es sich aber bald, daß es Gegenden gibt, in denen wohl Anophelen vorkommen, Malaria aber nicht beobachtet wird: Anophelismus ohne Malaria. Es wiederholte sich hier also bei den Anophelen dieselbe Schwierigkeit, die vor der Erkenntnis, daß Anophelen allein die Überträger seien, für die Culiciden bestanden hatte und welche Grassis Versuche angeregt hatten. Beobachtungen solcher Fälle haben sich immer gemehrt.

Der Anophelismus ohne Malaria ist für uns besonders deswegen bemerkenswert, weil fast ganz Deutschland in dem Gebiet dieser Naturerscheinung liegt und ebenso der größere Teil der angrenzenden Länder. Die Beobachtungen und Zusammenstellungen von Sack, Breßlau, Niclot, Prell, Eckstein, Tänzer und Osterwald, Meer, Plehn, Herold, Martini, Stempell haben für Deutschland das fast allgemeine Vorkommen von Anophelen erwiesen und Ähnliches die Arbeiten von Maidl, Iltis, Wesenberg - Lund, Lang, Schoo, van Thiel, Swellengrebel, van der Scheer und Berdenis van Berlekom, Aldershoff und Korteweg, Goetghebuer, Brulé und Jolivet, Vogel, Roubaud, Péju und Cordier, Léger, Feytaud und Gendre, van Gaver und Pringault, Léger und Mouriquand, Petit und Tournaire, Langeron, Galli-Valerio, Storch, Maidl, Iltis, Martini, Levander, Bertels für fast ganz Europa nördlich der Alpen. Und doch kommt in diesem großen Gebiet endemische Malaria nur ganz fleckweise vor, bei weitem der größte Teil desselben wird von einem Anophelismus ohne Malaria eingenommen. Immerhin hat sich dieser Zustand erst seit den achtziger Jahren vorigen Jahr-

hunderts entwickelt, vorher war Malaria verbreiteter. Das ist ein zweiter interessanter Punkt. Die zahlreichen Arbeiten, aus denen sich die einzelnen Malariaherde ergeben, sowie die über Einzelerkrankungen, endlich die Angaben über Anophelismus ohne Malaria in Südeuropa vor allem von Grassi, in Australien (Maplestone, Jamieson), auf der Insel Margerita (Valeri) usw., sollen hier nicht alle aufgeführt werden; trotz dieser zahlreichen Beobachtungen (siehe Martini 1923) läßt sich zeigen, daß der Anophelismus ohne Malaria keine ernstliche Schwierigkeit für die moderne Malarialehre darstellt.

Die Versuche, andere Stechmücken außer Anophelen mit menschlicher Malaria zu infizieren, sind stets mißlungen. Es muß allerdings anerkannt werden, daß nach den bahnbrechenden Untersuchungen von Roß und von Grassi nach dieser Richtung wenig Versuche vorliegen (z. B. Tsutzuki). So sieht auch noch heute Roß in seinen Memoirs die Unterlagen des Grassischen Grundsatzes als etwas schwach an. Er ist aber von der Epidemiologie überall bestätigt. Nicht weniger mißglücken natürlich Infektionsversuche mit allerlei anderem Ungeziefer.

Selbst in Anophelen ist die Malariaentwicklung aber nur unter bestimmten klimatischen Bedingungen möglich. Jancso vor allem hat Versuche gemacht, aus denen sich einwandfrei ergibt, daß bei weniger als  $+16^{\circ}\text{C}$  sowohl die Entwicklung der Tertiana-, als der Tropicaplasmodien stillsteht und die Organismen allmählich zugrunde gehen. Auch bei wenig über  $16^{\circ}$  ist die Entwicklung noch eine sehr langsame, viele Wochen beanspruchende und wird um so rascher und sicherer, je höher die Temperatur steigt, um bei etwa  $25^{\circ}$  in A. maculipennis für Tertiana in ungefähr 11, für Tropica in 14 Tagen abzulaufen. Diese Beobachtungen entsprechen der Ansicht von Hirsch, daß die  $16^{\circ}$ -Sommerisotherme ungefähr mit der polaren Grenze der Malariafieber zusammenfällt. Da höhere Temperaturen die Entwicklung der Plasmodien in der Mücke beschleunigen, begünstigen sie die Ausbreitung der Malaria. Warme Sommer sind daher oft malariogen. Das ist schon in vorrömischer Zeit oft festgestellt worden. Auf die Bedeutung klimatischer Schwankungen für den Malariaspiegel haben neuerdings Celli, Macdonald und Martini hingewiesen. Daß die allmähliche Abnahme der Sommerwärme in den letzten 150 Jahren, wie sie für Schweden nachgewiesen ist, einen wesentlichen Anteil an dem Rückgang und Verschwinden der Fieber in diesen Gegenden gehabt haben wird, ist daher wohl anzunehmen.

In den südlicheren Ländern (Mittelmeergegend, manchen Teilen Indiens) ist dagegen die Wärme in der Regel ausreichend und die Niederschlagsmenge, z. B. die Stärke der Monsunregen und der durch sie geschaffene Umfang der Anophelenbrutplätze, ist der ausschlaggebende Faktor in der Epidemiebildung (Gill u. a.). Schaudinn hat die Erklärung des Anophelismus ohne Malaria darin gesucht, daß die Anophelen einer verseuchten Gegend gegen Malaria immun sein möchten und dadurch die Malaria verschwinden könnte. Roubaud hat jedoch gefunden, daß die Anophelen der malariefreien Gegenden Frankreichs durchaus für Malaria empfänglich sind. Ziemann kommt auch auf die Hypothese, daß es immune Anophelen gäbe, da er bei Versuchen mit A. costalis nur einen Bruchteil der Anophelen habe infizieren können. Wir werden unten diese Tatsache als eine weitverbreitete kennenlernen. Zahlen von Darling scheinen aber zu zeigen, daß es sich hierbei nicht um eine dauernde Immunität einzelner



Stücke, sondern um zufällige Verhältnisse handelt. Solche Zufälle wären kein Wunder, gibt doch Darling an, daß durchschnittlich nur 3% der Zygoten wirklich zustande kommen, welche man nach der Menge der Gameten im Blutspender hätte erwarten sollen. Darlings Feststellungen der Infektionszahlen bei Anophelengesellschaften, die einmal, zweimal, dreimal, viermal gesogen haben, scheinen die Annahme einer Immunität auszuschließen. Wäre nämlich solche bei einer Anzahl Mücken vorhanden, so dürften sich diese auch in späteren Versuchen nicht infizieren, es würden also nur die Nichtimmunen sich zum zweiten, dritten Mal usw. infizieren, die Zahl der infizierten Mücken müßte also in den einzelnen Versuchen nicht wirklich verschieden sein. Ist es aber Zufall, warum sich einige Mücken nicht infizieren, dann müßte, wenn der Bruchteil der Mücken, der nach einmaligem Stechen nicht infiziert ist,  $\frac{1}{a}$  ist, der nach zweimaligem  $\left(\frac{1}{a}\right)^2$  sein usw. Die positiven Prozente müßten also in den Darlingschen Versuchen erst rasch, dann langsamer zunehmen. Eine Zahlenreihe, welche diesen Forderungen entspricht, wäre die folgende:

|                      |    |    |      |       |
|----------------------|----|----|------|-------|
|                      | 26 | 45 | 59,5 | 70    |
| Darlings Zahlen sind | 26 | 46 | 62   | 66,6. |

Das ist eine ganz auffallend gute Übereinstimmung und man kann daher nach diesem Darlingschen Versuch die Lehre von der Immunität einzelner Anophelen als unwahrscheinlich ablehnen.

Bei den Trypanosomen werden wir sehen, daß bei Blutparasiten neben der gewöhnlichen Übertragungsweise auch eine rein mechanische vorkommen kann, bei der die Stechwerkzeuge des Insektes wie eine nichtsterile Kanüle wirken. Da sich im Versuch Malaria unmittelbar im Blut von Mensch zu Mensch verimpfen läßt, lag die Vermutung nahe, daß eine mechanische Übertragung durch Mücken auch bei Malaria vorkommen möchte neben der eigentlichen cyclischen. Versuche von Grassi (1921) haben aber für das Bestehen dieser Möglichkeit keinen Anhalt gegeben. Immerhin wollte dieser Gelehrte noch weitere Versuche machen, ehe er die Frage im negativen Sinne für entschieden hält, da ihm eine Möglichkeit mechanischer Übertragung die willkommene Erklärung für gewisse epidemiologische Schwierigkeiten zu sein schien. Ref. kann sich hier Grassi nicht ganz anschließen.

In dem Einwand des Anophelismus ohne Malaria liegt der weitverbreitete Irrtum enthalten, daß, wenn Anophelen Malaria übertragen, nun auch Malaria überall vorkommen müsse, wo Anophelen sind (Kerschbaumer u. a.), ein Irrtum, dem schon Ronald Ross entgegengetreten ist.

Ross hat es auch versucht, um hier Klarheit in die Köpfe zu bringen, Gleichungen der Malaria aufzustellen, vor allem bereits 1910 in seiner „Prevention of Malaria“, wo er für den Fall des Malariagleichgewichts auf folgende Formel kommt:  $M = 1 - \frac{r}{b^2 s a i}$ , in der  $M$  den Malariaindex der Bevölkerung (Bruchteil derselben, der Malariakeime enthält) bedeutet,  $r$  den Bruchteil der Malariker, der durch Heilung usw. abgeht,  $a$  die Zahl der Anophelen pro Kopf der Bevölkerung,  $b$  den Prozentsatz derselben, welcher den Menschen sticht,  $i$  den Anteil der Keimträger, welcher infektionstüchtige Gameten hat, und  $s$  den Teil der Mücken, welchen es nach einem infektiösen Mahl gelingt, die Parasiten zur Reife zu bringen, ferner stellt er für das Fortschreiten der Malaria die Gleichung auf:

$$m_1 p = b^2 s a i (1 - m) m p - r m p,$$

wo  $m$  die Bevölkerungszahl ist und  $p$  der Bruchteil derselben, welcher mit Malaria infiziert ist, die übrigen Bedeutungen sind dieselben. Man sieht schon aus dieser Formel, von wieviel verschiedenen Dingen („Variabeln“) die Malaria abhängt. Um nun ein zahlenmäßiges Beispiel durchrechnen zu können, nimmt Ross für  $r$ , die ausscheidenden Malariker,

den Wert 0,2 an, für  $b \frac{1}{4}$ , für  $s \frac{1}{3}$ , für  $i \frac{1}{4}$ , alles Werte, welche durchaus im Bereich des Möglichen liegen, ohne erwiesen zu sein. Berechnet er nun für diese Werte, bei welcher Mückenanzahl die Epidemie gerade auf 0 steht, so erhält er 40 Mücken pro Kopf. Das ist also unter den fingierten Bedingungen der Schwellenwert der Mücken, über dem die Malaria überhaupt erst möglich wird, bei dieser oder jeder kleineren Zahl müßte es bei einem Anophelisimus ohne Malaria sein Bewenden haben. Die Zahl von 40 Anophelen pro Kopf ist gelegentlich (Namen sind nicht erforderlich) absolut genommen, aber es ist klar, daß sie eben nur für dieses fingierte Beispiel gilt. Nimmt man eine Gegend, in der z. B. nur halb so viel Mücken infektiös werden, so wird der Schwellenwert 80 oder für doppelt so gut empfängliche Mücken gleich 20 und so mit den anderen Werten weiter. Demgemäß kann ich auch Swellengrebel's neuer Äußerung, daß für Zustandekommen der Malaria nur eine gewisse Mindestzahl von Mücken erforderlich sei, wo die aber vorhanden, die Stärke der Malaria kaum von der Mückenanzahl, hauptsächlich von anderen Verhältnissen abhängig sei, nicht zustimmen. Auch oberhalb der Mindestzahl bleibt die Malaria von der Mückenanzahl sehr erheblich abhängig und die Mindestzahl selbst ist in ihrer Höhe abhängig von den anderen Verhältnissen.

Schon 1908 hat Ross die ersten Formulierungen dieser Art gebracht, die dann von Waite in den Biometrika weiter erörtert sind, und in der 2. Auflage von Ronald Ross, Prevention, von S. 155 ab, wird die eine, und von 651 ab eine zweite Entwicklung des Problems gebracht, die keineswegs völlig gleich sind. Lotka hat sich dann mit diesen Gleichungen 1912 und 1920 weiter beschäftigt und dieselbe 1923 mit Sharpe zusammen in einer sehr gründlichen Untersuchung erörtert. Schon aus der ersten Nutzenanwendung von Ronald Ross geht hervor, daß mathematische Formulierungen zum Verständnis der Grundlagen und zu exakter Fragestellung äußerst nützlich sind. Trotzdem erfreuen sie sich wenig Beliebtheit. Genutzt hat dieselben in glücklicher Weise nur Sella, und Ref. hat die eine der Gleichungen von Ronald Ross 1921 in einer allgemeineren Form abgeleitet und verallgemeinert. Es soll auf diese Dinge nicht näher eingegangen werden, siehe darüber S. 447. Sie sollen hier nur benutzt werden, um die Größe der Stichzahlen der Mücken in der Zeiteinheit an Menschen „ $b$ “, und der Empfänglichkeit derselben  $s$ , zu betrachten, von denen nach dem Ref. die Größe der Infektiosität  $\alpha$  abhängt. Es sind das ähnliche Größen, wie sie Ross 1911 der Reihe nach als  $p'$ , Zahl der Stechmücken,  $z'$ , Prozent derselben, die infiziert werden,  $t/z'$  Prozentsatz derselben, der infektiös wird,  $M'$  Mückenabgang durch Tod und  $N'$  Mückenzugang durch Schlüpfen und  $b'$  Zahl der Mückenstiche in der Zeiteinheit pro Mücke, welche sie bei einem Menschen anbringt, definiert.

Etwas übersichtlicher scheint Ref. seine eigene Fassung der Gleichung  $u = 1 - \frac{q}{\alpha}$ , die in Anlehnung an Ross' Termini lauten würde:  $M = 1 - \frac{r}{\alpha}$ , wo  $\alpha$  die Infektiosität der Malaria in einer Gegend bedeutet, bei Annahme eines mittleren Gametengehaltes der Menschen. Ref. stellt dann die Abhängigkeit von  $\alpha$  von der Mückenanzahl pro Kopf der Bevölkerung  $m$ , ihrer Empfänglichkeit  $s$ , ihrer Chance in der Zeiteinheit, den Menschen zu stechen  $b$  dar. Der Faktor  $s$ , welcher in der späteren Formulierung von Ronald Ross nicht hervortritt, ist keineswegs unwichtig.

Schon Ross hatte bei verschiedenen Anophelesarten recht verschiedene Empfänglichkeit für die Malariakeime gefunden. Der Wert solcher Unterschiede der einzelnen Arten für die Epidemiologie wurde zuerst besonders in den Vereinigten Staaten und Japan weiter nachuntersucht, in ersteren mit wechselnden Ergebnissen, die auch heute noch nicht zu einem brauchbaren Abschluß geführt haben (King, Mayne, Mitzmain, Carter, auf den Philippinen entsprechende Untersuchungen von Barber). In Japan kamen Tsutzuki 1902 und Kinoshita 1906 auf Grund epidemiologischen und entomologisch faunistischen Vergleiches zur Auffassung, daß *A. sinensis* der Überträger der *M. tertiana* in Japan und *A. listoni* und *jamesi* die der *Tropica* in Formosa seien und daß das Fehlen der schweren Tropenfieber in Yeso auf das Fehlen der beiden letztgenannten Anophelen hier zurückzuführen sei. Kinoshita konnte *A. sinensis* mit *Tropica* überhaupt nicht infizieren.

Epidemiologische Verhältnisse, welche auf verschiedene Beteiligung verschiedener Arten schließen lassen, werden in der Literatur zahlreich erörtert, als wichtigste Epidemie- oder Endemieerzeuger gelten heute folgende Arten:

Im Norden der alten Welt maculipennis, dazu im Mittelmeergebiet superpictus, turkhudi, weiter nach Osten wird maculipennis mehr und mehr ersetzt durch elutus, dazu tritt als wichtiger Malariaüberträger *A. stephensi*. Ganz im Osten (Japan) sind listoni und jamesi vorherrschend. Das orientalische Gebiet (Indien usw.) hat stephensi, maculatus, culicifacies, listoni, weiter in den Malaienstaaten minimus, ludlowi, letztere ist auf den Sundainseln die wichtigste, weiter nach Südosten leucosphyrus und tessellatus und in Australien annulipes. In Afrika sind am gefährlichsten costalis und funestus, in Amerika im Norden quadrimaculatus und occidentalis, crucians, weiter südlich punctipennis, in den warmen Gegenden albimanus, tarsimaculata und argyritarsis.

Außerdem sind in der Literatur noch zahlreiche Arten genannt und erreichen zweifellos gegendweise zum Teil eine sehr erhebliche Bedeutung, wie bifurcatus z. B. nach Mühlens in Jerusalem, während andere sehr weit verbreitet vielfach für eine mäßig dichte Malaria verantwortlich sind, wie *A. sinensis* (vgl. Schüffner, Swellengrebel, Walch und Walch-Sorgdrager u. a.). Die Literatur hierzu ist sehr umfänglich, Zusammenstellungen finden sich bei Ziemann, James, Mühlens und anderen.

Durch groß angelegte Versuche haben endlich Swellengrebel, Schüffner und Swellengrebel-de Graaf die Frage der verschiedenen Übertragungsfähigkeit von Anophelen prinzipiell geklärt. Ihre Ergebnisse sind, wenn ich nur die wichtigsten herausnehme, aus folgender Tabelle zu ersehen:

|                  | ludlowi         |        | sinensis        |        | umbrosus        |        | barbirostris    |        | punctulata      |        |
|------------------|-----------------|--------|-----------------|--------|-----------------|--------|-----------------|--------|-----------------|--------|
|                  | unter-<br>sucht | %<br>+ | unter-<br>sucht | %<br>+ | unter-<br>sucht | %<br>+ | unter-<br>sucht | %<br>+ | unter-<br>sucht | %<br>+ |
| Tropica . . . .  | 37              | 100    | 292             | 5      | 87              | —      | 10              | —      | 23              | 4,3    |
| Tertiana . . . . | 47              | 80     | 751             | 40,6   | 104             | 5      | 15              | 13     | 10              | —      |
| Quartana . . . . | 107             | 47     | 188             | 1      | 6               | —      | 1               | —      | —               | —      |

Über die europäischen Stechmücken liegen entsprechende Untersuchungen nicht in ausreichendem Maße vor (Roubaud, Wenyon). Solche Versuche können nur dann durchgeführt werden, wenn beste klimatische Bedingungen für die Entwicklung der Plasmodien gesichert sind und sehr gametenreiche Personen zur Verfügung stehen. Denn es ist klar, daß bei spärlichen Gameten nicht jede Mücke ein Pärchen erhalten wird. Darling z. B. kommt aus Versuchen zu dem Schluß, daß bei 12 Gameten pro Kubikmillimeter praktisch die Grenze der Infektiosität des Menschen für die Mücken liege<sup>1)</sup>. Daß das theoretisch anfechtbar ist, s. S. 428. Praktisch bezüglich der Entlassung aus dem Krankenhaus können solche Normen aber notwendig sein. Daß jedoch die Infektiosität der Keimträger nicht streng der Gametenzahl parallel geht, ist merkwürdig, aber wiederholt festgestellt (Sergent u. a.). Von der normalen und daher wohl günstigsten Mischung von  $\frac{3}{4}$  weiblichen und  $\frac{1}{4}$  männlichen Gameten

<sup>1)</sup> Ein Anopheles maculipeunis nimmt ungefähr 6,7 mg Blut auf, die kleineren tropischen Anophelen sehr viel weniger (gut 1 mg). (Vgl. Fülleborn [Filarien] und Eyre [Maltafieber].)

(Stephens und Gordon) abweichende Geschlechtermischung dürfte das nicht restlos erklären. Ob auch die Salinität der Brutgewässer für die spätere Empfänglichkeit der Mücken von Bedeutung ist, wie neuerdings Grassi, auf alten epidemiologischen Beobachtungen fußend, annimmt, ist noch unsicher. Daß die Empfänglichkeit nicht nur von der Art der Mücken, sondern auch vom Milieu des Larvenlebens beeinflußt werden kann, ist wiederholt angenommen. Merkwürdigerweise scheint nicht nur die Entwicklung überhaupt, sondern auch ihre Geschwindigkeit von der Art der Anophelen abzuhängen. So berichtet Wenyon, daß bei 25° in *A. maculipennis* die Tertiania in 11, die Tropica erst in 14 Tagen ihre Entwicklung abschließen, in *superpictus* dagegen die Entwicklungsdauer der Tropica eher kürzer sei als die der Tertiania, und daß *Pl. falciparum* rascher in *A. superpictus* als in *A. maculipennis* Sporozysten bilde (s. a. Roubaud). Andererseits scheint es, daß die Wärme nicht nur die Entwicklungsdauer der Sporocysten abkürzt, sondern auch die Zahl der zur Entwicklung kommenden begünstigt. Weiter hat Bentley die Meinung aufgestellt, die Luftfeuchtigkeit sei von Einfluß auf sich entwickelnde Sporocysten. Er fand in Bombay in der Trockenzeit keine Sporozoiteninfektion und den Sporozoitenindex stets erheblich kleiner als den Cystenindex. Derselbe sah bei einer anderen Untersuchung in der Trockenzeit überhaupt geringen Plasmodienindex. Auch Ziemann fand in Duala auf der Höhe der Trockenzeit keine Anophelesinfektion. Wenn demgegenüber Gill für England keine Abhängigkeit der Empfänglichkeit der Anophelen für Malaria von der Luftfeuchtigkeit feststellen konnte, mag Ziemann Recht haben mit der Meinung, daß in England eben die nötige Luftfeuchtigkeit stets vorhanden sei. Das geht aber kaum, wenn Stephens und Christophers in Freetown in der Trockenzeit einen Index von 5—10% angeben. Ich glaube, daß durch all solche Beobachtungen eine Einwirkung der Luftfeuchtigkeit auf die Plasmodien in den Mücken nicht erwiesen werden kann und daß wahrscheinlich die auf Seite 318, Absatz 3 angedeuteten Verhältnisse bei diesen Indexbildungen Einfluß geübt haben.

Der natürliche Plasmodienindex der Anophelen hängt an sich nicht nur von der Empfänglichkeit, wie sie der Versuch ergibt, ab, da ihre Vorliebe für den Menschen, die Lage ihrer Brutplätze und die Zugänglichkeit des ersteren, ihre Lebensdauer u. a. dabei mit in Frage kommen. In der Tat entsprechen aber die Verhältnisse der natürlichen Infektion wenigstens bei den niederländisch-indischen Arten annähernd denen der Versuche (nach Swellengrebel u. Mitarb.).

|                                 | <i>ludlowi</i> | <i>sinensis</i> | <i>barbistrotris</i> | <i>indefinita</i> | <i>rossii</i> | <i>fuliginosus</i> |
|---------------------------------|----------------|-----------------|----------------------|-------------------|---------------|--------------------|
| Zahl der Untersuchten . . . . . | 6204           | 4580            | 573                  | 2531              | 714           | 657                |
| Totalindex . . . . .            | 4,34%          | 0,13%           | 0,53%                | 0,04%             | 0,56%         | 0,30%              |
| Index grobes Pigment . . . . .  | 2,40%          | 0,11%           | 0,35%                | —                 | 0,42%         | 0,15%              |
| Index feines Pigment . . . . .  | 2,05%          | 0,04%           | 0,17%                | 0,04%             | 0,28%         | 0,15%              |

|                                 | <i>punctulata</i> | <i>kochii</i> | <i>aconita</i> |
|---------------------------------|-------------------|---------------|----------------|
| Zahl der Untersuchten . . . . . | 1391              | 540           | 1193           |
| Totalindex . . . . .            | 0                 | 0             | 0              |
| Index grobes Pigment . . . . .  | —                 | —             | —              |
| Index feines Pigment . . . . .  | —                 | —             | —              |

Die Cysten der verschiedenen Malariaplasmodien in den Mücken sind auch unterscheidbar (Grassi, Darling, Kinoshita, Ross, Roubaud, Swellengrebel, Stephens und

Christophers). Im allgemeinen können solche mit grobem Pigment auf *Tropica*, solche mit feinem auf *Tertiana* bezogen werden. Diese Tatsache ist wichtig in Rücksicht auf die Unitätslehre der Malaria, welche in den drei menschlichen Plasmodien *vivax*, *malariae* und *falciparum* nur verschiedene Erscheinungsformen desselben Parasiten sehen will, während seit Golgi die Mehrzahl der Zoologen sie als verschiedene zoologische Arten ansehen. Nach einer der Formen, welche die Unitätslehre angenommen hat (bei Plehn), sollen sich die *Tropicastämme* im Menschen in *Tertiana* verwandeln und umgekehrt *Tertiana* in Mücken heißer Klimate in *Tropica*; von solchen Verwandlungen ist aber bisher bei den experimentell gezüchteten Cysten nichts bemerkt worden, und so ist die Verschiedenheit der Cysten in den Mücken unter vielen anderen ein wichtiges Argument gegen die Einheitslehre (zu deren Kritik siehe Martini 1921).

Die epidemiologische Bedeutung aber wird natürlich auch noch durch die absolute Häufigkeit der betreffenden Mückenart bestimmt. So weist Ziemann auf ein Beispiel von Walch und Walch-Sorgdrager hin, wo sie 7273 *A. sinensis* fingen und nur 58 *A. ludlowi*. Unter ersteren waren 107 Infizierte (1,5%), unter letzteren 10 (17,3%). Trotzdem seien natürlich die 107 wirksamer als die 10. Daß das wohl so sein kann und vor allem in ähnlichen Fällen so sein kann, liegt auf der Hand, daß es aber trotz 107 gegen 10 umgekehrt sein kann, siehe Seite 321. Weitere epidemiologische Beobachtungen haben diese Anschauungen im ganzen bestätigt (Schüffner und Hylkema, van Breemen, Christophers, Mangkoewinoto, Barber, Swellengrebel 1920, Bahr u. a.). Am schlechtesten sind wir über die Mückenbeziehungen der *Quartana* unterrichtet. Hylkema hat einen erfolgreichen Übertragungsversuch gemacht (siehe auch oben S. 315). Epidemiologisch liegt so gut wie nichts in dieser Richtung vor.

Über den Plasmodienindex der Stechmücken liegen eine große Anzahl von Mitteilungen aus allen möglichen Erdgegenden vor, 7–18% für Südspanien, 5% für Algier (Sergent, E. und E.), 4–6% für Mazedonien (Goyon und Bouvier, Cot und Hovasse), 2,4% für Korsika. Viel höheren Plasmodienindex geben Ross und Annett von Westafrika, 27 unter 109, und Stephens und Christophers ebendaher 25% von der Eisenbahnstation bei Aro und 50% von Loko Meji, während Fry in Bengalen nur 0,2% feststellte. Vielfach ist der Index noch niedriger, siehe unten Swellengrebel. Soweit solche Zahlen überhaupt an so zahlreichem Material gewonnen sind, daß ihnen irgendein Wert zukommt, sind sie größtenteils nicht vergleichbar, weil sie zum Teil an Material nur aus Krankenanstalten, zum Teil aus solchem nur aus menschlichen Wohnungen, zum Teil an solchen aus Wohnungen und Stallungen und nur zum kleinsten Teil aus einem möglichst vollständigen Anophelenmaterial gewonnen sind. Ferner ist selbstverständlich der Plasmodienindex der Mücken in der einen Jahreszeit in Gegenden mit Saisonmalaria nicht ohne weiteres dem in einer anderen oder dem irgendwann in einer Gegend ohne Saisonmalaria festgestellten zu vergleichen (s. Tabelle nach Swellengrebel), rücksichtlich seiner Auswirkung und Bedeutung für die Epidemie. Auffällig ist, daß Swellengrebel den Plasmodienindex der *A. maculipennis* bei Amsterdam gerade in der Zeit vom Oktober bis Dezember, also in der malariaarmen Zeit, besonders hoch fand. Dieser hohe Prozentsatz kommt wohl davon, daß der Zuflug von Anophelen im Winter höchst gering ist, ebenso der Abflug, da keine Eier gelegt werden, mithin eine Durchmischung mit uninfizierten Anophelen in dieser Jahreszeit besonders gering ist. Sonst soll auf die zahlreichen Angaben in der

| Mois                | 1920      |             | 1921      |             | 1921                         |                              |
|---------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|------------------------------|------------------------------|
|                     | Examinées | % infectées | Examinées | % infectées | Glandes salivaires examinées | Glandes salivaires infectées |
| Janvier . . . . .   | 28        | 0           | 251       | 0,4         | 188                          | 2                            |
| Février . . . . .   | 21        | 0           | 221       | 1,3         | 86                           | 1                            |
| Mars . . . . .      | 139       | 0,7         | 218       | 1,4         | 76                           | 0                            |
| Avril . . . . .     | 50        | 0           | 124       | 0,8         | 16                           | 0                            |
| Mai . . . . .       | 55        | 0           | 236       | 0           | —                            | —                            |
| Juin . . . . .      | 282       | 0,7         | 472       | 0           | —                            | —                            |
| Juillet . . . . .   | 122       | 0           | 601       | 0           | —                            | —                            |
| Août . . . . .      | 296       | 0,7         | 104       | 0           | —                            | —                            |
| Septembre . . . . . | 297       | 3,4         | 467       | 1,3         | —                            | —                            |
| Octobre . . . . .   | 646       | 4,9         | 787       | 6,2         | 29                           | 2                            |
| Novembre . . . . .  | 318       | 5,7         | 637       | 5,0         | 12                           | 5                            |
| Décembre . . . . .  | 125       | 1,6         | 975       | 6,1         | 30                           | 5                            |
| 1922                |           |             |           |             |                              |                              |
| Janvier . . . . .   | —         | —           | 484       | 1,0         | 269                          | 0                            |

Literatur über diesen Punkt nicht näher eingegangen werden. Ist doch die eigentliche Infektiosität nur aus dem Prozentsatz der Speicheldrüseninfektionen zu erkennen, der wohl meist erheblich unter 1 liegt. Jedoch fand Heydon in Rabaul 6,4% Magen- und 6,2% Drüseninfektion. Weit höher ist der Sporozoitindex in obiger Tabelle nach Swellengrebel im Oktober bis Dezember. Es ist aber eine ungeheuer mühsame Arbeit, diese bei genügend großen Zahlen zu ermitteln, und es liegt daher noch verhältnismäßig wenig darüber vor. Wie viele von den überhaupt infizierten Mücken (Index der Magencysten) auch Speicheldrüseninfektion erwerben, ist während der Malariazeit in den eigentlichen Malarialändern, wo also Schädigungen der Anophelen durch Kälte ausgeschlossen sind, offenbar nur eine Frage ihrer Lebensdauer.

Wieviele Anophelenstiche der Erkrankung in Malarialändern etwa vorausgehen, ist kaum festgestellt. Nur Hanschell konnte darüber infolge besonders günstiger Verhältnisse Feststellungen machen. Er fand, daß die Erkrankungen nach 13—31 Anophelenstichen eintraten.

In dieser natürlichen Infektion stecken nun bereits die Rossschen Faktoren  $mp$ ,  $s$ ,  $i$  und  $b$  in der ersten Potenz. Vor allem spielen hierbei eine Rolle die Zugänglichkeit des Menschen und die Anziehungskraft, die seine Unterkünfte auf die ortsansässigen Anophelen haben, ferner die Neigungen derselben, sein Blut zu saugen. Die Beobachtungen lehren, daß manche Anophelesarten Freilandmücken sind, andere gern in die Häuser und Ställe gehen, einige Mücken scheinen den Menschen ungerne, andere gern zu stechen, in einigen Gegenden schützt sich der Mensch sehr gegen die Mücken, in anderen gar nicht; in einigen leitet zahlreiches Vieh zahlreiche Anophelen vom Menschen ab, in anderen fehlt ein erheblicher Viehstand. Die letzteren Bedingungen erhöhen das  $b$  der Rossschen Gleichungen und damit das  $\alpha$  der meinigen, die anderen setzen es herab. Auch die Temperatur der den Beobachtungen vorausgehenden Zeit sowie die Langlebigkeit der Mücken wirken sich in diesem Index und entsprechend in der Infektiosität der Gegend aus. Sind die Mücken relativ langlebig, ist also ihr Überlebensquotient hoch, so werden Mücken, welche alt genug sind, um schon

Sichelkeime enthalten zu können, einen relativ großen Prozentsatz ausmachen, andernfalls einen nur kleinen (Schüffner und Hylkema, Grassi, Martini).

Aus den Mückenverhältnissen lassen sich auch die Fälle paradoxer Malaria erklären, in denen die schwere Malaria nicht den Niederungen, sondern den Bergeländen angehört, so in Teilen Indiens, in Griechenland, Kleinasien, Mazedonien (paradoxe Malaria Konsuloff, Bentmann, Martini). Diese Fälle erklären sich dadurch, daß für Tropica hochempfängliche und für deren Ausbreitung nach ihrer Lebensweise besonders geeignete Stechmücken als Larven Bewohner der Berggewässer sind (in deren stilleren Buchten, in Stromschatten der Steine usw.). In Niederländisch-Indien ist die schwerste Malaria vielfach davon abhängig, daß sich für *A. ludlowi* die Lebensbedingungen finden usw.

Über die Frage, wie weit für eine schwere Erkrankung eine schwer infizierte Mücke verantwortlich ist, s. S. 426.

Daß nicht nur die Arten der Anophelen in ihrer epidemiebildenden Bedeutung verschieden sind, sondern daß sich auch in derselben Art Rassen von verschiedener Bedeutung bilden können, nimmt Roubaud an, indem er meint, die Entstehung einer misanthropen Rasse bei *A. maculipennis* nachweisen und sie sogar morphologisch abgrenzen zu können. Einige Autoren haben sich ihm angeschlossen (Grassi, Legendre, Léon, Babault, van Thiel). Andere Autoren sind jedoch der Meinung, daß bei diesen anscheinend verschiedenen geographischen Rassen keine Instinktunterschiede vorliegen, sondern daß Unterschiede äußerer Bedingungen natürlich auch ein unterschiedliches Benehmen der Anophelen herbeiführen (so Wesenberg-Lund, Sergent und Mitarbeiter, Sella, Martini). Und bei amerikanischen Anophelen konnten Bull und Root in ihren Versuchen keine deutlich ausgesprochenen Liebhabereien der Anophelen finden, ebensowenig Barber. In einem späteren Versuch finden dagegen Bull and Reynolds doch sehr deutlich, daß eine Beute die Gabelmücken mehr anlockt als eine andere. Individuelle Verschiedenheiten unter der gleichen Tierart waren sehr bedeutend, Pferd und Rind zogen besonders kräftig an. Der Autor versucht, für die Anziehungskraft einen exakten Ausdruck zu gewinnen. Dazu setzt er die eines bestimmten Pferdes = 100 und stellt nun Vergleichsversuche zwischen diesem und dem zu prüfenden Tier an. Die Zahl der Mücken, welche das zu prüfende Tier stechen, dividiert durch die Zahl derer, welche das Standardpferd stechen, und multipliziert mit 100 gibt den gesuchten Wert. Diese Werte lagen für den Menschen zwischen 22,8 und 4,4. Berücksichtigt man, daß eine gewisse Unsicherheit den Ergebnissen teils eben infolge der großen individuellen Verschiedenheiten zukommt, teils auch, weil den meist nur aus einem Versuch ermittelten Zahlen eine gewisse Zufälligkeit anhaftet, so zeigen die Versuche, daß die Anziehungskraft der Tiere annähernd der Körpergröße folgt, wenigstens soweit es die Säugetiere betrifft. — Auch gegen die Richtigkeit der morphologischen Merkmale, welche die „zoophilen“ Anophelen von den androphilen trennen sollten, sind starke Bedenken vorgebracht (Sergent, Grassi, Martini, Barber). Dieser Unterschied sollte nach Roubaud und Leon darin bestehen, daß die zoophilen *A. maculipennis* durchschnittlich größer sind und eine höhere Zahl von Maxillenzähnen haben. Martini zeigte, daß die Zahnzahl von der Größe der Tiere und diese von der Kühle der Brutgewässer abhängt, also größtenteils vom Klima, daß sich daher Parallelen mit der Malaria er-

geben müssen, die aber mit Misanthropie nichts zu tun haben. Einen zusammenfassenden Bericht über die „Zoophilie“ der Anophelen gibt L. O. Howard. Daß ähnliche Theorien auch bezüglich anderer Stechmücken aufgestellt sind, ersieht man bei Legendre, Grassi, Martini. Die Tatsache, daß dieselbe Mückenart in das eine Haus oder Stall reichlich geht, in andere nicht, und die davon abhängige Malariafähigkeit einer Lokalität dürfte von der Wärme, Luftfeuchtigkeit, Ausdünstungen der betreffenden Gebäude — Dingen, über die unsere Kenntnisse noch in den Kinderschuhen stecken und auf die hier nicht näher eingegangen werden soll —, daher auch von kulturellen Faktoren in hohem Maße abhängig sein.

Aus diesen Verhältnissen erklärt sich nach den Gegnern der Lehre von den misanthropen Anophelen auch das bunte Gemisch von Angaben, das die Literatur über die Lieblingsnahrung der Anophelen bringt [Legendre<sup>1)</sup>, Langeron, Vogel, Fülleborn, Prell u. a.], und in solchen lokalen Verhältnissen sehen auch Autoren, wie Falcioni, Falleroni, Feytaud, James, der Ref., Sella, Sergent in erster Linie die Ursache für die Erscheinung der sog. Malariahäuser (vgl. auch Ziegler und Maxcy). Grassi fand, daß in gewissen Gegenden Italiens nur in bestimmter Jahreszeit die Anophelen androphil sind, d. h. in die Häuser kommen. Ähnliche jahreszeitliche Unterschiede im Benehmen bei Sella.

Ist auch die Lehre von der Existenz misanthroper Anophelesrassen vorerst als unerwiesen zurückzuweisen, so ist doch fraglos, daß der Viehstand dadurch, daß bei größerem Viehreichtum zahlreiche Anophelen auf das Vieh abgelenkt werden, eine wichtige Rolle in der Bestimmung der lokalen Infektiosität der Malaria spielt. Cragg weist in diesem Zusammenhang darauf hin, daß die wichtigsten Malariajahre in Indien solche sind, wo auf Trockenheit und Mißernten, welche den Viehstand heruntergebracht haben, ein nasses Jahr mit reichlichen Anophelen folgt. Die Lehre des Nutzens eines reichen Viehstandes ist fast so alt wie der Beweis der Mückenlehre der Malaria selbst. Grassi führt in seiner sorgfältigen Veröffentlichung über diesen Gegenstand folgende Autoren an: Grassi 1901 ff., Bon-servizi 1903 und 1905, Grassi 1919, Roubaud 1918 ff., Wesenberg-Lund, Rizzi, der praktische Bekämpfungsversuche damit machte, Falleroni, Sella, Fry. Ich selbst habe 1920 diesen Gedanken ausgesprochen. Erörtert ist er auch von Swellengrebel und manchen anderen, zum Teil auch abgelehnt (Celli, Piras, Vivenza, zitiert nach Grassi, *Animali domestiche e malaria*).

Besonders Sella hat auf Grund der Rossschen Gleichungen gezeigt, daß die Wirkung des Viehstandes in die Gleichung im Quadrat eingeht, und Martini kommt zu dem Schluß, daß, wenn  $\alpha_1$  die Infektiosität vor und  $\alpha_2$  die nach einer Veränderung des Viehstandes ist, daß sich dann verhält  $\alpha_2 : \alpha_1 = (1 + n_1)^2 : (1 + n_2)^2$ , wo  $n$  ein Ausdruck für die Menge des vorhandenen Viehs ist<sup>2)</sup>. Wenn trotzdem die von Vivenza eingewandte Tatsache richtig ist, daß die Malaria

<sup>1)</sup> Was Legendre in letzter Zeit als Änderungen im „Trophismus“ der Stechmücken beschreibt, sind aber offenbar nicht bloß Änderungen in dem physikalischen Milieu an gewissen Plätzen, sondern einfach Zufälligkeiten in der Anwesenheit bald der einen, bald der anderen Warmblüter.

<sup>2)</sup> Diese Größen  $n_1$  und  $n_2$  sind aber nicht einfach die Kopffzahlen des Viehes, sondern es ist dabei dessen Zugänglichkeit und Anziehungskraft (über deren zahlenmäßige Erfassung s. S. 319) zu berücksichtigen.



viel rascher schwindet, als der Viehstand sich vermehrt, liegt das einfach im Wesen der Malariaerkrankung begründet (Martini 1923).

Welche Bedeutung die verschiedene Verteilung verschiedener Anophelesarten zwischen Vieh und Mensch haben muß, läßt sich aus folgendem Beispiel von Watson ersehen. Er fand von *A. fuliginosus* 2054 Stück beim Vieh, 60 in Häusern, von *maculatus* 10 beim Vieh und 7 in Häusern. Danach kann man etwa die Chance, daß eine *fuliginosus* den Menschen sticht, wie  $\frac{60}{2114}$ , gegenüber der Chance für *maculatus* =  $\frac{7}{17}$  setzen. Und da nach Ross' Gleichung

die Gefährlichkeit der Mücken dem Quadrat dieses Wertes proportional ist, ist das Verhältnis der Gefährlichkeit aller 2114 *fuliginosus* zu der aller 17 *maculatus* wie  $2114 \left(\frac{60}{2114}\right)^2 : 17 \left(\frac{7}{17}\right)^2$  oder  $\frac{3600}{2114} : \frac{49}{17}$ , das ergibt, daß die 17 *maculatus* fast doppelt so gefährlich sein müssen, als die über 2000 *fuliginosus*.

Ich glaube auch, daß die Verwunderung Swellengrebel's, wie die wenigen Anophelen in den Karstgebieten schwerere Malaria machen können als die zahlreichen der Niederung von Metcovic, einfach darin ihre Erklärung finden, daß im Karst wenig Vieh ist und die Anophelen daher stark auf den Menschen konzentriert werden. Ähnlich werden sich Fälle an den Kriegsfronten mit schwerer Malaria und verhältnismäßig nicht zahlreichen Anophelen erklären. Letztere lebten eben fast ausschließlich von den Menschen. Die hohen Plasmodienindices, die S. 317 erwähnt sind, erklären sich nach Fry auch alle durch den Mangel an Vieh, und die schweren Epidemien, die der sonst meist harmlose *A. sinensis* nach Walch verursacht hat, scheinen unter Bedingungen entstanden, wo eine ganz unzulängliche Menge Vieh vorhanden war, so daß die Anophelen nur zwischen den Menschen verkehren konnten. Versuche sowohl von Schüffner, als auch von Walch und von Rizzi scheinen darzutun, daß in der Tat durch Herbeibringung des bisher mangelnden Viehes eine Ableitung sehr zahlreicher Anophelen vom Menschen und eine günstige Beeinflussung der Malaria erreicht werden kann. Daß man allerdings nicht ohne weiteres, wie oben geschehen, die in menschlichen Wohnungen getroffenen Anophelen als solche ansprechen darf, die Menschenblut saugen, und daher schließen, je mehr Anophelen in den menschlichen Wohnungen, um so größer auch der Prozentsatz unter ihnen, der menschliches Blut saugt, geht aus einer merkwürdigen Beobachtung von King hervor, der durch serologische Proben das Blut in den Mücken identifizierte und fand, daß gerade die Wohnungen, die am meisten Mücken der absoluten Zahl nach aufwiesen, unter ihnen einen kleineren Prozentsatz enthielten, der Menschenblut gesogen hatte. Das erklärt sich wohl daraus, daß die Mücken nicht nur Blut, sondern auch Schutz in den Wohnräumen, Stallungen usw. suchen. Doch soll das hier nicht näher ausgeführt werden. Immerhin geben obige Zahlen einen Anhalt für die Größenordnung des Einflusses, den die Verteilung der Mücken auf menschliche Wohnungen und andere Aufenthaltsorte für die Infektiosität der Malaria hat.

Der malariahemmenden Wirkung einer Viehvermehrung durch Ableitung der Mücken vom Menschen kann natürlich die Wirkung der Viehvermehrung als einer Verbesserung der Ernährung der Anophelen entgegenwirken, ihr das

Gleichgewicht halten oder sie übertreffen. Das wird rein von den örtlichen Verhältnissen abhängen, bei schon reichlichem Viehstand und vor allem gut zugänglichen Stallungen nicht eben bedeutend sein, bei geringem oder fast fehlendem Viehstand sich jedoch sehr kräftig bemerklich machen können. Die Verhältnisse dürften hier so verschieden nach den einzelnen Örtlichkeiten liegen, daß allgemeine Regeln oder gar rechnerische Ansätze sich vorerst nicht geben lassen, vor allem, da selbstverständlich auch die Abwehrbewegungen von Menschen und manchem Vieh, welche erst bei gewisser Häufigkeit der Mücken einsetzen und mit ihr zunehmen, mit hineinspielen.

Über die Dauer der Infektiosität der Stechmücken liegt eine Anzahl Angaben vor, von denen die neueste die von *Mayne* ist. Er fand, daß sich die Malaria bis zu 55 Tagen infektionstüchtig im Moskito halten kann, wenn auch noch Sichelkeime bis zum 92. Tage gefunden wurden; *van Thiels* Mücken blieben 50 Tage infektiös. Im Freien dürften aber nur wenig Mücken im Sommer 55 Tage alt werden, die meisten werden lange vorher eines gewaltsamen Todes sterben. Über die natürliche Lebensdauer sind in diesem Zusammenhang Untersuchungen von *Grassi*, *Schüffner*, *Barber and Hayne* und Ref. gemacht, von letzterem nur theoretisch, welche alle zu der Annahme einer erheblichen täglichen Mortalität (Ref. schätzt auf 37%), d. h. einem verhältnismäßig ungünstigen Überlebensquotienten und danach einer durchschnittlich kurzen Lebensdauer der Anophelen im Freien kommen. So wird also zweifellos diese große Erhaltungsfähigkeit der Sichelkeime nicht voll ausgenutzt, und man wird praktisch sagen können, daß während des Sommers, der Anopheles einmal infiziert, bis zu seinem Tode infektiös bleibt. Besonders wichtig ist aber die Frage, ob die Malariaplasmidien in Mücken durchwintern können, so daß die im Herbst infizierten in Scharen infektiös aus dem Winterschlaf hervorkommen. Solches Überwintern der Malariakeime in den Mücken ist angenommen von *Werner*, *Steudel*, *Grassi*, *Russ*, *Faber*, *James*, *Wenyon*, *Mayer*, *Mühlens*, während *Plehn*, *Mitzmain*, Ref. u. a. sich dagegen ausgesprochen haben. Nur in den milden Wintern des wärmeren gemäßigten Klimas dürften, wenn auch in stark verlangsamtem Tempo, die Weiteransteckungen durch Anophelen auch in der kurzen Inaktivitätszeit (*Grassi*, *Swellengrebel*, *van Thiel*, *Peryassú*) der Mücken in geringem Maße andauern (*Wenyon*, *Martini*, *Sewell* und *McGregor*, *Hehir*, *Swellengrebel*, *Löwy*). Im Norden dürfte es im März oder April nur äußerst wenige infizierte Anophelen geben; der Auffund von Sichelkeimen in allen möglichen Teilen der Stechmücken (*Mühlens*, *Mayer*) hat mit dieser Frage gar nichts zu tun. Er ergibt sich ohne weiteres aus der Anatomie von Blutgefäß und Leibeshöhle der Insekten. Wohl aber bildet die an Sichelkeimen reiche Leibeshöhle das Reservoir, aus der die Speicheldrüsen immer wieder Keime beziehen können, so daß die einmal infizierte Mücke nacheinander mehrere Personen infizieren kann (*Sergent*).

*Darling* hat mit Tropika infizierte *A. ludlowi* an einem Menschen gefüttert, beim Saugen unterbrochen und eine zweite Person stechen lassen. Die erste erkrankte nach 14 Tagen Inkubation schwer, die zweite nach 18 Tagen leicht.

Selbstverständlich ist nicht die ganze Epidemiologie von den Mücken bestimmt; schon die Beschränkung der Zeit, während der sich das Malariavirus in den Mücken halten kann, engt ihre Bedeutung ein.

Die Tatsachen, daß die Malaria eminent chronisch ist, daß sie keine längere Immunitas sterilisans aufweist, daß bei ihr primäre und vor allem sekundäre Keimträger ungeheuer häufig sind, daß die Erwachsenen in Endemiegebieten eine gewisse erhöhte Widerstandsfähigkeit zeigen, daß die Erreger gewisse Aktivitätsperioden im Jahr zeigen, z. B. die Tertiana im Frühjahr, die Tropica im Hochsommer, daß klimatische Einflüsse die Krankheit auch im Menschen offenbar beeinflussen, für die Entwicklung in der Mücke aber bestimmte Wärmegrade (über 16°) nötig, höhere förderlich sind, wirken neben der Verbreitung der verschiedenen Mückenarten in ganz hervorragender Weise formbildend an der Epidemie und Endemie der Malaria. Es ist nicht unwahrscheinlich z. B., daß man die engere Abgrenzung der Tropica gegenüber der Tertiana im wesentlichen aus der Wirkung klimatischer Faktoren auf den Menschen wird erklären müssen. Auch die Ernährung mit der durch sie bedingten Widerstandsfähigkeit und daher der Unterschied zwischen wohlhabenden und armen Gegenden und Zeiten wirkt sich außerordentlich stark an der Epidemie aus (Sergent u. a.). Besonders unterstreicht eine sehr interessante Arbeit von Eugling die Übermacht der Kultureinflüsse. Er zeigt z. B., daß Reisbau, obwohl er die Anophelenzahl gegenüber den Verhältnissen im Sumpf sehr vermehrt, doch sofern derselbe auf eigenem Boden getrieben wird, durch Hebung des Wohlstandes und damit der Ernährungs- und Wohnungsverhältnisse und Behandlungsmöglichkeit, die Malaria zurückdrängt, sofern allerdings in den Reisbaugemeinden nur arme Lohnarbeiter wohnen, die Seuche verheerend zunehmen läßt.

Wir sehen aus den früheren Überlegungen, wie die Kulturverhältnisse auch indirekt durch den Mückenfaktor auf die Epidemie wirken. Das geschieht vor allem auch durch den mechanischen Abschluß der Wohnungen gegen Mücken. Selbst wo keine Drahtmaschenfenster benutzt werden, kann durch frühzeitigen abendlichen Fensterschluß dem Eindringen der Anophelen sehr entgegengewirkt werden, während umgekehrt, wo die Knechte wie früher meist in ungenügend abgedichteten Verschlüssen neben der Tenne und zwischen den Viehställen schliefen, die Möglichkeit der Infektion eine sehr große war (Ziemann, s. a. Prell, bez. Spanien Pittaluga, Argentinien Tobias, Montellano). Zweifellos spielen auf diesem Wege auch die Wohnungsgebräuche der Eingeborenen vieler Länder und während des Krieges die meist primitive Unterbringung der Truppen und oft auch die Vertreibung der Bevölkerung aus ihren günstigen Wohnungsverhältnissen eine ganz bedeutende Rolle. Ähnliche unzulängliche Unterbringungen kommen gelegentlich auch bei Arbeiterscharen vor, die zu Kanal-, Straßen- und Bahnbauten zusammengezogen sind. Auch die Zusammendrängung zahlreicher Leute in einem gemeinsamen Raum ist geeignet, die Malaria zu fördern. Die vielseitigen Beziehungen der Mücken und des Menschen und die eben erwähnten Einflüsse der menschlichen Umgebung und Lebenshaltung auf die Plasmodien im Menschen führen dazu, daß eine geradezu unglaubliche Menge Beziehungen der Menschen zu ihrer Umwelt und untereinander für die Malaria-epidemiologie von Wichtigkeit werden kann (s. Fabri, Abbatucci, Maxcy, Ross).

Endlich ist ja die Zahl der vorhandenen Moskitos von der Bodenkultur in hervorragendem Maße abhängig. Die Abnahme der Mücken infolge derselben braucht nicht betont zu werden. Die Wirksamkeit von Drainierung, Auffüllungen

usw. sind schon aus der Zeit vor 1898 bekannt und werden in der Kritik fast jeder der unzähligen Unternehmungen zur Malariabekämpfung erörtert. Zunahme infolge Verschlechterung des Wasserablaufes und ähnlicher Verhältnisse sind besonders in den alten Erfahrungen bei den Wilhelmshavener Hafengebäuden (Mühlens), den neuen bei den Erdarbeiten in Emden, den alten nach Deichbruch an der See, den neuen über die Bedeutung verlotterter Rieselanlagen und Rieselfelder in Mazedonien (Martini) und Rußland (Tarassévitsch) niedergelegt. Auch die Folgen des Reisbaues, der oft große Geländestrecken dauernd in flachen Sumpf verwandelt und dem vielfach schwere Malaria alsbald folgt (Salvat y Navarro), sind hier zu nennen. Wird guter Ackerboden in Reisfelder verwandelt, so wird die verhängnisvolle Mückenzunahme unvermeidlich sein; wird Sumpfland benutzt, so kann sogar eine Besserung eintreten. Auch durch Rodung der Wildnis können Sumpfstellen, die im Schatten nur wenigempfindliche Anophelen ergaben, plötzlich gefährliche Arten produzieren (so z. B. *A. maculatus*: Strickland), oder die Entnahme von Erde zu Weg- und Eisenbahnbauten schafft Brutplätze und damit Malaria.

Auf alle diese Einflüsse hier einzugehen ist nicht möglich. Mehrere derselben haben, wie gesagt, direkt mit den Überträgern nichts zu tun.

Trotzdem erreicht die Abhängigkeit der Malaria von den Mücken und damit von den meteorologischen Verhältnissen eine solche Bedeutung, daß es Gill gelungen ist, daraufhin Voraussagen für die eigentliche Epidemiezeit im Punjab zu machen, welche sich mit bemerkenswerter Genauigkeit erfüllt haben.

Im ganzen kann man sagen, daß ein Zusammenbruch der Kultur durch Krieg, Hungersnot, Aufruhr usw., aber auch klimatische Verhältnisse einer Reihe von Jahren geeignet sind, der Malaria Vorschub zu leisten. Ein schwerer Malariaausbruch bedeutet dann einen ungeheuren Ausfall von Tagewerken und damit Verschärfung der Not und weitere Vernachlässigung des Ackers, woraus wieder eine Verstärkung der Malaria hervorgeht. Die Malaria neigt also dazu, in einen *Circulus vitiosus* einzutreten, an dem auch die Stechmücken mit Vorteil teilnehmen und dessen Ende das Ende der Kultur und eine ungeheure Entvölkerung der befallenen Gegenden sein kann. Ein schwerer Malariaausbruch muß daher sofort alle Kräfte des Volkes mobilisieren, solange sie noch vorhanden sind. Später, wenn sie gebrochen sind, ist es zur Abwehr aus eigenen Kräften leicht zu spät. (Siehe z. B. Fabbri und die Diskussion über die Malaria in Korsika von Abbatucci.)

Zusammenbrüche ganzer Völker durch Malaria glaubt Jones in der griechischen und römischen Geschichte nachweisen zu können, sie dürften in der Geschichte aber wohl weitverbreitet sein.

Umgekehrt muß wohl angenommen werden, daß verbesserter Bodenbau, hygienische Wohnungen, reicherer Viehstand, höhere Lebenshaltung und daher auch bessere ärztliche medikamentöse Versorgung und kühlere Sommer in den Kulturgebieten der nördlichen gemäßigten Zone die Ursachen sind für eine weitverbreitet beobachtete Abnahme der Malaria (Martini). Von diesen Faktoren wirken die ersten drei auf dem Umweg über die Anophelen, die letzteren zum Teil auf die Anophelenhäufigkeit und die Entwicklung der Plasmodien in

den Anophelen, zum Teil aber, wie die beiden noch übrigen, auf den Kampf zwischen menschlichem Körper und Parasiten.

Es mag hier noch zum Schluß die Frage ihren Platz finden, ob es Malaria-Stämme gibt, welche zur Entwicklung in den Anophelen nicht fähig sind. Barzilai-Vivaldi und Kanders geben an, daß die Wiener Stämme von Tertianaria, die zur Paralysebehandlung dort verwendet wird und jetzt schon die über 95. bzw. 82. direkte Verimpfungen von Mensch zu Mensch hinter sich hat, keine Gameten mehr bildet und daher nicht mehr Mücken infiziert, der Hamburger Stamm soll aber trotz über 42 Passagen noch Gameten haben. Die Sache bedarf also noch weiterer Klärung.

Die Frage, ob die Plasmodien der Affen die gleichen sind wie die des Menschen, bzw. ob Affen oder andere Tiere ein Reservoir der menschlichen Malaria abgeben können, ist noch umstritten. Die Epidemiologie hat bisher kein Bedürfnis nach solcher Annahme. Bei dem Auftreten von Malaria unter Menschen, die in angeblich unbewohnte Wälder eindringen, hat sich später ergeben, daß die Wälder doch bewohnt waren oder daß die Eindringlinge latente Malaria mitgebracht hatten.

Auch das Schwarzwasserfieber muß natürlich auf das Schuldkonto der Stechmücken gesetzt werden, da man es heute lediglich als eine, allerdings sehr gefährliche Chinin Nebenwirkung bei chronischen Malariakranken, und nur bei solchen, ansieht.

Die Malariabekämpfung geschieht angreifend am Menschen durch Chininbehandlung oder Prophylaxe, angreifend an den Mücken durch Mückenvernichtung bzw. Verhinderung ihrer Brut und durch Ausschluß des Überganges der Plasmodien von Mücke auf Mensch und Mensch auf Mücke, d. h. durch Schutzmittel gegen Mückenstiche, unter denen allein die mechanischen von erheblicher Bedeutung sind. Über diese klassischen Verfahren s. u. a. Howard, Dyar und Knab, Eysell, Le Prince und Orenstein, Martini, Eugling, Hardenburg, Fermi, Ziemann, Galli-Valerio, Grassi und Sella, Sanitation Supplements. Daneben ist auch eine Ablenkung der Mücken auf Vieh in letzter Zeit mit wechselndem Erfolge angestrebt worden. Dagegen muß vor dem von Legendre empfohlenen Aussetzen angeblich zoophiler Anophelen in Malaria-gegenden gewarnt werden. Das wichtigste und nachhaltigste Mittel ist die Umgestaltung des Bodens in der Richtung, daß er keine oder nur unter dem Schwellenwert bleibende Mückenzahlen noch produziert, also die Erzeugung eines Anophelismus ohne Malaria. Die Verschiedenartigkeit der Lebensweise verschieden wichtiger Überträger ermöglicht unter Umständen auch die Bekämpfungsmaßnahmen im wesentlichen gegen eine bestimmte Sorte zu richten, und die Erfolge, die mit diesem Verfahren schon gewonnen sind, beweisen den gesunden Boden der Lehre (Speziesassanierung; s. Schüffner, Christophes und Harvey).

Außer den Malariakrankheiten sind aus dem menschlichen Blute auch noch Hämogregarinen beschrieben worden. Man nimmt an, daß auch für sie Insekten oder Spinnentiere usw. die Überträger sein werden, aber in vielen Fällen ist wohl die wirkliche Natur der als Hämogregarinen angesprochenen Geschöpfe recht unsicher (Wenyon).

#### IV. Amöben und Darmflagellaten.

Von Craig ist 1917 für eine Amöbendysenterie die Fliege als Epidemieerzeuger angesprochen worden. Flu kommt dagegen zu der Überzeugung, daß dieser Verbreitungsweg wohl möglich, aber keineswegs in Niederländisch-Indien der gewöhnliche ist. Wenyon und O'Connor fanden dann, daß Fliegen die vegetativen Amöbenformen verdauen, die Cysten aber bleiben in ihnen bis 42 Stunden erhalten und werden allmählich mit den Faeces wieder ausgeschieden. An den Füßen dürften wenig Cysten verschleppt werden. Die Fliege ist also durchaus geeignet, die Cysten zu verbreiten und menschliche Nahrung damit zu infizieren. Auch an wilden Fliegen kann man die Ausscheidung von Protozoencysten und Wurmeiern beobachten. Gabbi rechnet die Fliegen unter die Verbreiter der Seuche. Woodcock weist demgegenüber auf die lange Erhaltungsfähigkeit der Cysten in Wasser hin, wo sie wenigstens 14 Tage lebensfähig bleiben. Er kommt zu dem Schluß, daß die Cysten, wenn von Fliegen verschleppt, rasch der Trockenheit erliegen müßten, während die Dysenteriebacillen offenbar widerstandsfähiger seien. (Diese letztere Ansicht scheint unbegründet.) Roubauds Versuche ergaben denn auch, daß, wenn die Amöbencysten lebensfähig bleiben sollen, sie von den Fliegen auf flüssige oder feuchte Nahrungsmittel abgesetzt werden müssen. Durch Absetzen der Cysten an trockenen Plätzen trügen die Fliegen viel zur Vernichtung von Amöben bei. Buxton glaubt in 0,5% der wildgefangenen Fliegen Entamöbencysten gefunden zu haben. 1919 tritt Woodcock wieder dafür ein, daß den Fliegen keine sehr große Bedeutung für die Ausbreitung der Amöbendysenterie zukomme. Root wies 1921 ihre Lebensfähigkeit in der Fliege bis zu 49 Stunden nach. Werden allerdings die Fliegen ersäuft, so halten sich die Cysten länger, so die von *E. histolytica* 7 Tage lang. Ähnliche Ergebnisse ließen sich für die Cysten anderer Darmamöben und Flagellaten erhalten. Auch Jausion und Dekester wurden durch ihre Versuche überzeugt, daß die Fliegen für die Verbreitung von *E. histolytica* nur eine untergeordnete Rolle spielen, dagegen seien die kleinen Cysten von *Lambliainstestinalis* an den Aufenthalt in denselben wohl angepaßt. Auch Root bestätigt den Untergang vegetativer Protozoenformen in den Fliegen, fand dagegen eine Lebensdauer bis 40—50 Stunden für die Amöbencysten. Lambliencysten halten sich bis 16, Chilomastixcysten bis 80 Stunden lebend, doch sterben in weniger als der Hälfte dieser Zeit bereits die Hälfte der Cysten ab. Immerhin eignen sich innerhalb der genannten Fristen die Fliegen zur Verschleppung der Keime. Ganz entsprechend sind Küchenschaben, *Periplaneta americana* nach Macfie in der Lage, die vegetativen Formen dieser Darmprotozoen rasch zu verdauen, während die encystierten Formen lebend den Schabendarm passieren und von den Schaben daher verbreitet werden können.

#### V. Blutflagellaten.

##### 1. Trypanosomen.

Das erste pathogene Trypanosom sah Evans im Blute surrakranker Rinder. Er erfuhr schon 1880, daß die Eingeborenen Bremsen, Tabaniden, für die Überträger dieser Krankheit halten. Ebenso war, als 1894 Bruce als Erreger des

lange bekannten Tsetsefiebers der Rinder ein Trypanosom auffand, das später nach ihm *Tr. brucei* benannt ist, bei den Eingeborenen bekannt, daß die Krankheit durch die Tsetsefliegen verbreitet wird, und genau so verhielt es sich mit der menschlichen Schlafkrankheit in Westafrika. Ihr Erreger wurde zuerst bei einem Fieber von Dutton bemerkt, der daraufhin von einem Trypanosomenfieber sprach. Ein Trypanosom wurde dann von Castellani 1903 bei Schlafkrankheit gesehen und bald überzeugte man sich, daß das Trypanosomenfieber das Anfangsstadium der Schlafkrankheit und das „*Trypanosoma gambiense*“ der Erreger und *Glossina palpalis* der Überträger sei. Als eine besondere Art menschlicher Trypanosomen wurde erst 1911 von Stephens und Fantham das *Tr. rhodesiense* abgegrenzt, nachdem bereits 1910 Low menschliche Trypanosomen im palpalisfreien Morsitansgebiet beobachtet hatte.

Die erste experimentelle Übertragung glückte Rogers 1901 mit Bremsen bei *Tr. evansi*, nachdem schon vorher Rabinowitsch und Kempner durch Verimpfen zerzupfter Flöhe von infizierten Ratten das Rattentrypanosom auf freie Ratten übertragen hatten. 1895 gelang Bruce die Übertragung der Naganttrypanosomen durch Tsetsefliegen und 1903 ihm und seinen Mitarbeitern Versuche mit der Übertragung der Schlafkrankheitstrypanosomen durch die Glossinen.

Anfangs, so von Koch, Kleine und Taute, wurden die breiteren Trypanosomen für Weibchen, die schmalen für Männchen gehalten. Dazu stimmte Kleines Feststellung, daß die Fliegen erst geraume Zeit nach der infektiösen Mahlzeit ansteckend werden, die Flagellaten in ihnen also wohl eine Entwicklung durchmachen. Allmählich ist man aber von dieser Meinung und der Annahme einer geschlechtlichen Entwicklung in den Fliegen zurückgekommen (Robertson 1912). Während Kleine und Taute die Darminfektion für das Wesentliche hielten, wiesen Kinghorn, Yorke und Lloyd 1912 zuerst darauf hin, daß nur Tsetsefliegen mit der von Bruce und Mitarbeitern entdeckten Speicheldrüseninfektion die Krankheit übertragen, und Kleine und Eckard machten 1913 getrennte Versuche mit den Speicheldrüsen und Darmkanälen infizierter Fliegen und konnten die Krankheit nur mit ersteren erzielen. Nur in der ersten Zeit nach der trypanösen Mahlzeit werden nach Eckard 1914 auch noch Magen und Darm von infektionstüchtigen Trypanosomen bewohnt.

Abweichende Ergebnisse (Kinghorn, York und Lloyd, sowie eines von Eckard, während ein anderes des letzteren Autors die Ansicht von Kleine bestätigt, s. a. Kleine, Fischer und Eckard) sind wohl auf Verunreinigungen der übrigen Organe mit Speicheldrüsen-trypanosomen nach Verletzung der Drüse bei der Präparation zu beziehen. Ganz allgemein wird allerdings angenommen, daß eine sog. mechanische Übertragung möglich ist, wenn eine Fliege beim Saugen an einem kranken Tier gestört wird und nun unmittelbar den Saugakt bei einem empfänglichen Tier fortsetzt. Solche mechanischen Übertragungen sind sogar Fülleborn und Mayer sowie Roubaud und Lafont mit einer Stechmücke, *Stegomyia fasciata*, geglückt, ebenso Heckenroth und Blanchard mit einem andern Mosquito, *Mansonia uniformis*, während Schuberg und Kuhn Übertragung mit *Stomoxys calcitrans* gelungen ist. Dementsprechend muß auch für die Glossinen die Möglichkeit mechanischer Übertragung in der allerersten Zeit nach dem Saugen am infektiösen Tier zugegeben werden.

Manche Autoren messen solchen „acyclischen“ Übertragungen große Bedeutung bei (s. S. 331). Roubaud und Lafont fanden als Bedingungen des Gelingens, daß die Versuchstiere sehr reichlich Trypanosomen im Blute hatten und daß sie sehr nahe beieinander sind. Man sieht, daß diese Bedingungen unter häuslichen Verhältnissen gelegentlich wohl erfüllt sein können. Trotzdem ist es wohl fraglich, ob die mechanische Übertragung in der Epidemiologie der Schlafkrankheit eine erhebliche Rolle spielt.

Die Entwicklungsdauer bis zur Infektiosität wird von den einzelnen Autoren verschieden angegeben, Bruce 34 Tage, Kleine und Taute wesentlich kürzer, sie dürfte von der Wärme in der Versuchszeit in allererster Linie abhängen. Die Entwicklung dieser Trypanosomen in der Fliege läuft nach Robertson 1912 so ab, daß sie zuerst im Darm einsetzt, dort kommen Chritidienformen vor. Darauf werden schlanke Formen gebildet, welche sich vorn im Magen finden, sie sind nicht infektiös. Diese wandern in die Speicheldrüsen und hier entstehen kleine infektiöse Trypanosomenformen. Die Infektion geht keineswegs bei jeder Fliege an. Teichmann weist 1914 darauf hin, daß 30–37° und ein ziemlicher Feuchtigkeitsgehalt der Luft dazu nötig seien. Kinghorn und Yorke bezeichnen 24–30° als förderlich, 16–21° als entwicklungshemmend.

Während man zuerst annahm, nach der Verbreitung der Trypanosomen und Tsetsefliegen und einem Versuch von Kleine und Taute 1911, daß *Gl. palpalis* alleinige Überträgerin von *Tr. gambiense* und *Gl. morsitans* die alleinige für *Tr. rhodesiense* sei, zeigten 1911 Taute und 1912 Rodhain, Pons, van der Branden und Bequaert, daß sich auch *Gl. morsitans* mit *Tr. gambiense* infizieren läßt. Kleine und Fischer fanden sogar ihre im Laboratorium gezüchteten *Gl. morsitans* gegen diese Infektion empfänglicher als *palpalis*. Das Fehlen von *Tr. gambiense* in Teilen Deutsch-Ostafrikas hatte also seinen Grund nicht im Mangel an *Gl. palpalis*. Wahrscheinlich kann unter günstigen klimatischen Verhältnissen jede Glossine dies und eine Reihe anderer Trypanosomen übertragen. Vgl. auch Jamot, der für seine Gegend auf die Bedeutung von *Gl. fusca* und *tachinoides* hinweist. Neuerdings vertritt Kleine (1923) den Standpunkt, daß *Tr. gambiense* und *rhodesiense* dasselbe Trypanosom sind, nur daß es in der frischeren Epidemie virulenter in der *rhodesiense*-Form, in der alten Endemie in der *gambiense*-Form auftritt. Das wird um so wahrscheinlicher, als Archibald das *Tr. rhodesiense* auch im Sudan aufgefunden hat. Alexejeff möchte überhaupt die Trypanosomen auf wenige Arten zusammenziehen, während Brumpt auch in seiner neuesten Arbeit für eine Trennung von *rhodesiense* und *gambiense* eintritt. Andere Fliegen dürften praktisch als Überträger nicht in Frage kommen. Dukes Versuche 1913, durch *Stomoxys* *Tr. gambiense* zu übertragen, schlugen fehl. Macfies Befunde von *Herpetomonas* im Darm von *Stomoxys nigra*, die an trypanösen Meerschweinchen gefüttert waren, lassen sich nicht wohl als Beweise ansehen, da *Herpetomonas* kaum in den Zeugungskreis von Trypanosomen gehören dürften. Die Angaben der Autoren über die Zahl der natürlich infiziert gefundenen Glossinen sind selbstverständlich recht verschieden (nach Newham 8–10%, nach Beck und Weck im März/April 1%, im September 4–7%). Auch nach den Ergebnissen der Infektionsversuche im Laboratorium wird die Empfänglichkeit der Glossinen



von den verschiedenen Autoren für dieselbe Art sehr verschieden angegeben, z. B. 10% nach Kleine und Taute, 5% Kinghorn und Yorke, 0,25 nach Bruce 1910, der daher auch an eine überwiegende mechanische Ansteckung dachte. Roubaud führt das auf die Bildung verschiedener geographischer Rassen zurück, die in ihren Empfänglichkeiten vielleicht verschieden sein möchten, nachdem er vorher an einen Einfluß des physiologischen Zustandes der Fliegen, besonders ihres Speichels gedacht hatte und einen Einfluß der Luftfeuchtigkeit auf diese Verhältnisse nachgewiesen haben wollte. Diese Möglichkeit habe ich 1914 unterstrichen, da meine Untersuchungen an den Hypopygien der Fliegen mir zeigten, daß die bisher gemachten Unterscheidungen nicht ausreichten und zwischen die bisher bekannten Arten in den Zwischengebieten Formen mit in der Mitte zwischen ihnen stehenden Hypopygialverhältnissen eingeschoben schienen, so daß also an eine starke Bildung geographischer Rassen gedacht werden konnte. Inzwischen sind neue „Arten“ beschrieben worden, und es scheint wahrscheinlich, daß sich damit sowie mit verschiedenen klimatischen Verhältnissen, resp. verschiedener Infektionstüchtigkeit des Ausgangsmaterials die entgegengesetzten Ergebnisse erklären lassen. Haben doch Brumpt und Reichenow gezeigt, daß alte Infektionen oft nur schwer oder gar nicht auf Glossinen wieder zu übertragen sind. Danach müßten dann in Gebieten alter Endemie in der Tat die Glossinen sehr viel weniger empfänglich erscheinen als in solchen frischer Endemie. Aus den Versuchen von Kleine, Fischer und Eckard geht dann hervor, daß wiederholte Passagen von Affe zu Affe die Anpassungsfähigkeit an die Glossinen herabsetzen, daß dagegen Stämme, die vor recht kurzer Zeit eine Glossine infiziert haben, besonders leicht auf Glossinen gehen. Auf die theoretische Ausbeutung dieser Sachlage durch Duke kommen wir unten zurück. Er hat Reichenows und Kleines Anschauungen bestätigt. Bei einem seiner Versuche war in der 28. Passage wenigstens die Fähigkeit Speicheldrüsen-trypanosomen zu bilden, verloren. Die Fliegen wurden also trypanös, aber nicht infektiös. Nachdem der Stamm aber weitere 21 direkte Passagen durchgemacht hatte, ließ er sich auf Glossinen überhaupt nicht mehr übertragen.

Wie bei der Malaria die Lebensweise der Anophelen, bestimmt natürlich auch die Bionomie der Tsetsefliegen ausschlaggebend die Epidemiologie der Schlafkrankheit, deren autochthone Fälle sich wie die Tsetsefliegen auf das wärmere Afrika beschränken. Der Vorliebe von *G. palpalis* für Fluß- und Seeufer entspricht eine entsprechende Lokalisation der Schlafkrankheit. So kommt es, daß die weiter von Flüssen entfernten Dörfer freier von Schlafkrankheit sind als die in der Nähe gelegenen, daß die Bevölkerung durch die Seuche geradezu von den Fluß- und Seeufern verdrängt werden kann, daß Menschen, die viel am Flusse zu tun haben, z. B. wasserholende Frauen, in höherer Zahl erkranken als andere. Alle Tsetsefliegen verlangen Schutz, kommen also besonders in Busch und Wald oder doch in einzelnen Baumgruppen in der Grassteppe vor, gelegentlich schwärmen sie auch in ihnen geeignet gelegenen Dörfern, meist aber trifft man sie mehr im unkultivierten Gelände, und daher sind es im allgemeinen nicht so sehr die Kinder und Greise, die in den Dörfern bleiben, als die draußen arbeitenden Personen des rüstigsten Alters, welche überwiegend erkranken (Ingram), wo aber, wie z. B. Macfie und Gallagher berichten, die Fliegen auch in der bebauten Feldmark schwärmen und die Mütter ihre Kinder bei der Feldarbeit

um sich haben, da stellen gerade diese Kinder die größte Zahl der Kranken. Weiße werden, schon weil sie durch ihre Kleidung wesentlich besser gegen Glossinenstiche geschützt sind als die Eingeborenen, im Durchschnitt viel weniger von der Seuche heimgesucht. So wenig wie die Schlafkrankheit, steigen die Glossinen zu erheblichen Höhen auf. Auf alle Einzelheiten der Epidemiologie und ihren Zusammenhang mit der Lebensweise der Überträger kann wegen Raummangels nicht eingegangen werden. (Siehe Zusammenstellung von Austen und Hegh sowie die von Newstead, beide mit schönen Abbildungen der für die einzelnen Glossinenarten charakteristischen Gelände; über die Verbreitung auch die Karte von Steffan.)

Da die Fliege aber nicht weit wandert, breitet sie offenbar die Krankheit wenig aus, das geschieht durch den Menschen, vor allem die Trägerkarawanen und den Handel überhaupt (Kuhn u. a.). Daß das Klima die Entwicklungsmöglichkeit in den Fliegen stark mitbestimmt, ist schon oben gesagt. Es setzt auch der Schlafkrankheit viel engere Grenzen als die der Fliegen sind. Aber auch innerhalb dieser Grenzen gibt es Plätze, wo die Fliegen vorkommen, die Schlafkrankheit aber nicht oder nur unwesentlich herrscht, während, worauf besonders die französischen Autoren immer wieder hingewiesen, auch Gegenden mit reicher Schlafkrankheit und unverhältnismäßig wenig Fliegen vorkommen (auch Kuhn, Fiske). Über die Ursachen dieser Verhältnisse wissen wir aber keineswegs ausreichend Bescheid, siehe z. B. Schwetz 1919, Barclay, Jarmot. Die Einheimischen halten in einigen Gegenden auch Übertragung durch den Beischlaf für möglich, es sind aber durch Tierversuche noch keine ausreichenden Bestätigungen erbracht. Immerhin sind die von Kudicke mitgeteilten Fälle von schlafkranken Frauen, welche keine Gelegenheit gehabt haben, sich durch Fliegen zu infizieren, aber schlafkranke Männer hatten, sehr beachtlich<sup>1)</sup>. In Carpenters Beobachtungsgebiet steckte die Krankheit allerdings, wo Glossinen fehlten, nicht an. Jedenfalls ist keineswegs eine Parallelität der Häufigkeit der Fliege und der Seuche allgemein gegeben; s. darüber S. 447.

Eine der wichtigsten Fragen für die Epidemiologie ergibt sich daraus, daß die Fliegen nicht nur den Menschen, sondern auch Wild und Vieh, und *Gl. palpalis* sogar sehr gern Reptilien (Krokodile, Varane nach Fiske u. a.) sticht, so daß ein Austausch zwischen menschlichen und Tiertrypanosomen möglich ist. Da sich nun die verschiedenen Trypanosomen zum Teil sehr ähnlich sind, ist es schwer, sicher zu sein, ob es sich bei den sog. Trypanosomenarten um wirklich verschiedene Spezies oder nur um Rassen handelt, welche durch wiederholte Passagen durch den gleichen Wirt entstanden sind (Duke), wie sich auch im Laboratorium die Virulenzverhältnisse durch die fortgesetzten Passagen ändern. Die Frage, wie weit unter gegebenen Bedingungen in einem Gelände Entwicklung in der Fliege cyclische Übertragung, d. h. durch Speicheldrüsen-trypanosomen, oder nur mechanische, acyclische Übertragung stattfindet, ist in diesem Sinne sehr wichtig, da letztere ähnliche Verhältnisse ergeben müßte wie die Laboratoriumspassagen. Immerhin sind die *Tr. grayi*, die bei *Gl. pal-*

<sup>1)</sup> Daß der Mechanismus häuslicher Ansteckungen auch ein anderer sein kann, legt das Sangiorgische Ergebnis nahe, daß das den menschlichen eng verwandte *Nagana-trypanosom* mechanisch durch Wanzen übertragen werden könne (s. auch S. 327). Leider ist nicht sicher zu ersehen, ob nicht die Versuchsmäuse infizierte Wanzen fressen konnten.

palis besonders häufig sind und in Reptilien ihren Wirbeltierwirt haben, ausreichend gut von den menschlichen Trypanosomen unterschieden, dagegen wird bei *Gl. morsitans*, also im Gebiet des sog. *Tr. rhodesiense*, diese Frage recht dringlich.

Daß das Wild für die menschlichen Trypanosomen in Zentralafrika empfänglich ist (Yorke und Blacklock) — übrigens sind das auch Fledermäuse (*Rodhain*) —, ist sicher. Wie weit aber diese Tiere als Reservoir in der Epidemiologie eine Rolle spielen können, darüber sind die Untersuchungen noch nicht abgeschlossen. Versuche, die Taute und Huber an sich und anderen gemacht haben, zeigen, daß zum mindesten die häufigen der morphologisch von den menschlichen Trypanosomen nicht unterscheidbaren Wildtrypanosomen zum wenigsten in der Regel bei direkter Verimpfung auf den Menschen nicht übergehen. Diese Auffassung wird bestätigt durch Yakimoffs Bericht über einen Mißgriff, bei dem sich eine Assistentin 1 ccm Citratblut mit vielen *Tr. brucei* eingimpft hatte, ohne danach oder später nach anderen Gesundheitsschädigungen Zeichen von Trypanosomiasis zu bieten. Trotzdem nimmt Duke an, anlässlich einer Epidemie im Tanganjika-Territorium, daß es bei cyclischer Übertragung den angeblich nicht menschlichen Trypanosomen, wenn durch Hungersnot oder dgl. der Körper geschwächt ist, glücken könne, in einzelnen Menschen festen Fuß zu fassen, und daß bei günstiger Gelegenheit zu direkter Übertragung von Mensch zu Mensch dann eine starke menschliche Trypanose und eine Form von Flagellaten entstehe, die von den bisherigen Trypanosomenarten des Menschen nicht zu unterscheiden sei, und die unter den Menschen durch acyclische Übertragung sich ausbreite. Würden die Flagellaten wieder indirekt übertragen, so würden sie wahrscheinlich wieder für Wild virulent werden und ihre neuerworbenen Eigenschaften dem Menschen gegenüber verlieren. Davey schließt sich Duke an, indem er die Epidemie auf Grund allgemeiner Überlegungen von Wildtrypanosomen herleiten möchte; doch glaubt er, alles spreche dafür, daß sie durch cyclische Übertragung sich verbreite. Swynerton allerdings deutet die betreffende Epidemie einfach als ausgehend von einer Einschleppung während des Krieges. Daß sporadische Fälle auf das Wild als Quelle zurückgehen mögen, wie Yorke und Blacklock wollen, wird man eher in Betracht ziehen können. Alle diese Fragen sind aber noch nicht genügend geklärt. Vgl. dazu die Arbeiten vor allem von Bruce und Mitarbeitern 1913ff., Taute 1913ff., Duke, Kleine und Eckard, Prentice, Taute und Huber, Fleming, Perrier, Alexeieff. Siehe auch S. 423, 424.

Die echten menschlichen Trypanosen sind auf das wärmere Afrika beschränkt. Ihre Bekämpfung wendet sich sowohl als Therapie an den kranken Menschen als auch gegen die Glossinen. Die Schlafkranken werden aus ihren Gemeinden herausgezogen, damit sie nicht länger als Ansteckungsquellen dienen können, und in Schlafkrankenlagern vereinigt. Zuzug von Schlafkranken in unverseuchte Gegenden wird durch Regelung des Grenzverkehrs entgegengearbeitet. Gegen die Glossinen sucht man vorzugehen, indem man ihnen vor allem ihre Brutgebiete nehmen will. Das geschieht durch Entbuschen und Entwalden in der Nähe von Ortschaften, an den Wasserstellen, Furten und Dampferanlegeplätzen der Fluß- und Seeufer (Schilling 1913). Ferner kann Beseitigung von Tieren, z. B. verwilderten Schweinen (Da Costa 1913) die Glossina ihrer wich-

tigsten Blutspender berauben und sie stark einschränken, z. B. auf Principe. So hat ferner die Rinderpest das Gl.-morsitans-Gebiet erheblich eingeengt. Auch Prentice tritt für diese Maßnahme ein mit sehr beachtlichen Ausführungen, doch ist es fraglich, ob sich die Menschlichkeit hier den Jagdinteressenten gewachsen zeigen wird. (Auch Rpt. Waukie-Distrikt 1918.) Nachdrücklicher wird von verschiedenen Seiten neuerdings der Wildabschuß gefordert, weil das Wild das wichtigste Reservoir der menschlichen Trypanosomen sei (Bruce und Mitarbeiter, dagegen Perrier u. a.). Die Untersuchungen sind darüber nicht abgeschlossen. Vielfach hat man aber, um der Glossinen ledig zu werden, zu einem äußersten Mittel gegriffen. Man hat die ganzen Dörfer aus dem Fliegengebiet in fliegenfreies Terrain verlegt. Zweifellos ist die menschliche Bodenkultur ein wichtiger Feind der Glossinen, aber diese muß zweckentsprechend durchgeführt werden, wie das vor allem Swynnerton betont hat; auf die Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden. Wo, wie in seinem Beobachtungsgebiet, im Winter die Fliegen sich auf einige enge Zentren zurückziehen, müßte man an diesen anzugreifen suchen. Die Mitteilungen über Assanierungsmaßnahmen gegen Glossinen in den Sanierungsberichten der verschiedensten tropischen Kolonialgebiete sind so zahlreich, daß hier nur auf die Auszüge in den Sanitation Suppl. des Tropical Disease Bull. verwiesen werden möge. Die Erfolge sind bisher nur lokal hin und wieder gute gewesen (Principe; s. Da Costa 1912; Nyassaland: Harsey), im allgemeinen aber lassen sie noch viel zu wünschen übrig. Persönlicher Schutz gegen Glossinenstiche wird dem Europäer schon erheblich durch seine Kleidung geleistet. Einreibungen mit Palmölen sollen recht nützlich sein. Es ist zu hoffen, daß das Bayersche „205“ nicht nur durch gute Heilerfolge die Seuche stark einschränkt, sondern auch die praktisch wichtigen Schlüsse auf die noch offenen epidemiologischen Fragen ermöglichen wird.

## 2. Schizotrypanum.

Dieser Organismus bildet gewissermaßen den Übergang zwischen Trypanosomen und Leishmanien. Die Aufklärung der Verhältnisse nahm hier einen ganz anderen Verlauf als bei den bisher besprochenen Fällen. 1909 fand Chagas in einer brasilianischen Wanze, *Conorrhinus megistus* (= *Triatoma megista*), die in Häusern nicht selten ist und den Menschen oft sticht, ein Trypanosom, daß er *Tr. cruzi* nannte. Hapale Affen ließen sich damit trypanös und krank machen. Chagas konnte dann eine menschliche Trypanose in dem von dem *Conorrhinus* bewohnten Gebiete nachweisen, die nach ihm Chagassche Krankheit benannt ist. (Über das Verhalten der Trypanosomen im Menschen siehe bei Chagas und Mayer und Rocha - Lima, Hartmann, Vianna.) Sie wurde bisher nachgewiesen in den brasilianischen Staaten Minas Geraes, Sao Paulo, ferner in Venezuela und Peru und kommt wohl im ganzen tropischen Südamerika vor (s. Brumpt und Da Silva, Carini und Maciel, Escobel, Tanon). Eine Durchforschung der Gegenden erheblicher Häufigkeit genannten Trypanosomas ergab, daß dort die Krankheit endemisch ist.

Chagas 1921 findet das letzte, infektiöse Stadium zwischen den Zellen der Speicheldrüsen und hält also den Stich selbst für das Wesentliche bei der Übertragung. Die Mehrzahl der anderen Autoren sieht aber die Formen im End-

darm als letzte Entwicklungsstufe an, und hält daher den beim Stich auf die Haut entleerten Kot für das eigentlich Infektiöse.

Conorrhinen verschiedener Art hat man dann mit dem *Trypanosoma* infizieren können. Chagas hat die Flagellaten schon in *Con. infestans* und *sordidus* gefunden. Brumpt 1912 teilt Entwicklung des Flagellaten in *C. megistus*, *Cimex lectularius*, *boueti* und *Ornithodoros moubata*, einer Zecke, mit. Brumpt und Gonzalez-Lugo konnten 1913 auch die Wanze *Rhodnius prolixus* infizieren. Ferner beobachtete Brumpt, daß die *Schizotrypanum* durch die intakte Schleimhaut dringen können. Nattan-Larrier fand dementsprechend hereditäre und genitale Infektion möglich. Blacklock bestätigte die Vermehrung der *Schizotrypanum* in der Bettwanze, ebenso Robertson und Triffitt. Die Beobachtungen an *Rhodnius* sind von Tejera bestätigt. Durch Studien, vor allem von Neiva, ist die Zahl der bekannten übertragungsfähigen Conorrhinusarten sehr gestiegen. In der zusammenfassenden Zusammenstellung der Arten dieses Genus und des Genus *Rhodnius* von Neiva und Pinto sind die betreffenden Arten zu ersehen, ebenso bei Lavier. Martin Mayer bestätigte 1918 die Beobachtung rücksichtlich *O. moubata* und zeigte, daß diese Zecke noch nach 5 Jahren virulente Trypanosomen im Darm enthielt. Auf die Nachkommenschaft war die Infektion nicht übergegangen. Neiva konnte *Rhipicephalus sanguineus* mit den Trypanosomen infizieren. Die Möglichkeit, Flöhe zu infizieren, prüfte Yamasaki und fand, daß in ihnen der Flagellat schnell zugrunde geht. Bemerkenswerterweise kommen die gleichen Flagellaten auch bei Gürteltieren vor, die zum Teil (Chagas) zu 45–50% infiziert sind, und manche der Conorrhinusarten saugen so gut an ihnen wie an Menschen Blut. Da angeblich die Krankheit besonders in den Gegenden mit Gürteltieren auftritt, spielen diese vielleicht als Reservoir der Seuche eine bedeutende Rolle. Die Empfänglichkeit der einzelnen Conorrhinusarten für die Flagellaten scheint nicht gleich zu sein. In manchen Gegenden ist fast jedes Haus reichlich mit Conorrhinus *megistus* und *sordidus* besetzt, aber von diesen sind nur wenige, von jenen fast alle mit Flagellaten infiziert. In den warmen Monaten kommt die Entwicklung der Wanzen zum Abschluß, und dann, besonders auch im September, treten die akuten Fälle bei den Kindern auf. Chagas nimmt (nach Munk 1923) eine Virulenzsteigerung in den Gürteltieren an, von denen die Wanzen dann die Krankheit wieder auf den Menschen übertragen. Im ganzen scheinen mit der Wanzenübertragung die epidemiologischen Tatsachen gut zu stimmen. Nach Torres tritt die Seuche besonders in den heißen Monaten auf, und gerade dann sind die Triatomen auch erwachsen. Kraus und Rosenbusch sehen allerdings ein Bedenken darin, daß es Gegenden gibt in Nordargentinien, wo trotz zahlreicher infizierter Conorrhinen Chagas-Krankheit nicht endemisch sei, wo diese Wanzen also nicht die Überträger sein könnten. Während Maggio und Rosenbusch vermuteten, daß die erwachsenen *Triatoma infestans* sich außerhalb der menschlichen Wohnung infizierten, daß also ein vom Menschen verschiedener Warmblüter der Gegend der Hauptwirt der Flagellaten sein möge, glauben Kraus und Rosenbusch — etwas wenig folgerichtig —, daß klimatische Bedingungen die Infektion des Menschen verhindern. Weiter geklärt ist dieser merkwürdige Sachverhalt noch nicht. Eine Vererbung auf Nachkommen der infizierten Wanzen will Martin Mayer einmal erhalten haben. Eine Schein-

vererbung wird dadurch möglich, daß bei Wanzen der Gattung *Rhodnius* und *Conorrhinus* Kannibalismus vorkommt und die Jungen, anstatt unmittelbar aus dem Warmblüter ihre Nahrung dem Blutvorrat im Darm des Muttertieres oder eines anderen großen Stückes entnehmen können (vgl. Torres, Brumpt, Mayer, Hoffmann). Auch Koprophagie kommt bei *Rhodnius prolixus* vor (Brumpt) und führt zu denselben Ergebnissen, wird jedoch von Torres bestritten.

### 3. Kala-Azar.

Bei dem seit 1869 in Indien (Assam) schwere Verheerungen anrichtenden Kala-Azar entdeckte Leishman 1900 den später nach ihm benannten Erreger, den dann Birt 1903 als ein geißellooses Stadium eines herpetomonasartigen<sup>1)</sup> Flagellaten erkannte.

Nachdem Leishman, dann Patton, ferner Marchand und Ledingham verschiedene Insekten, nämlich Anophelen bzw. Wanzen, Fliegen, Cummings Anchylostomen<sup>2)</sup>, endlich Rogers wieder Wanzen als Überträger des Kala-Azar-Erregers (*Leishmania donovani*) vermutet hatten, letzterer ohne in seinem Versuch ein positives Ergebnis erzielen zu können, hat Patton 1907 Entwicklung der Erreger in Bettwanzen, *Cimex rotundatus*, mitgeteilt, während bei anderen stechenden Insekten [*Pediculi*, *Culex fatigans*, *Anopheles stephensi*, *Ornithodoros savignyi* und *Stegomyia vittata* (-sugens)] kein Anhalt dafür gewonnen wurde. Wenn auch Donovan 1909 Pattons Befunde nicht bestätigen konnte, vielmehr aus geographischen Gründen die Aufmerksamkeit auf die Wanze *Conorrhinus rubrofasciatus* als Überträger lenkte und inzwischen am Mittelmeer die Flohtheorie aufgekommen war (s. u.), blieb Patton seiner Auffassung doch treu und wies vor allem darauf hin, daß in vielen Insekten, so auch in Flöhen, ihnen allein eigene Flagellaten, harmlose *Herpetomonas* (= *Leptomonas*) vorkämen: *H. pattoni*, *H. pediculi*, deren Reihe übrigens später noch sehr ausgedehnt ist, auch auf nicht blutsaugende Insekten (s. Dofleins Lehrbuch, Patton und Craggs Textbook, Kudicke in Menses Handbuch IV u. a.); auf die Züchtungen dieser Arten soll hier nicht eingegangen werden (s. Nöller, Zotta, Franchini u. a.). In den Bettwanzen vermehren sich die *Leishmania*-Flagellaten reichlich, und es träte eine Entwicklung ein, welche nach 10 bis 12 Tagen abgeschlossen sei mit der Ausbildung sog. postflagellater Stadien. Die Epidemiologie spricht zweifellos für nichtfliegende Insekten. Ließ sich doch in den Teegärten von Assam eine erfolgreiche Bekämpfung der Seuche durch Isolierung der Kranken erreichen und durch Übersiedlung der Gesunden in neue Häuser. Wurden sie nur 250—400 m von den früheren Behausungen entfernt, so blieben sie frei von der Seuche, während in diesen die neu zugezogenen Kulis erkrankten. Wurden die Hütten jedoch von Ungeziefer befreit, so blieben sie auch für lange Zeit frei von Kala-Azar (Rogers, Price und Rogers). Mit Recht betont Rogers, daß danach fliegende Insekten nicht in Frage kommen können. Auch die Tatsache, daß Europäer sich den Kala-Azar in der Regel

<sup>1)</sup> *Herpetomonas* = *Leptomonas* nom.

<sup>2)</sup> Auf diese Theorie kommt neuerdings Knowles zurück. In der ersten Zeit ist die Seuche in Indien als *Anchylostomiasis* gedeutet worden. Über Wanzen und Kala-Azar berichtet White den Fall von einem englischen Soldaten aus stark verwanzter Baracke.

nur bei intemem Verkehr in den Häusern der Eingeborenen holen, spricht ihm für Überträgerschaft von Hausungeziefer. Mackie gelang es jedoch, in dieser Gegend weder in Anophelen noch in Flöhen und Wanzen aus Kala-Azar-Dörfern Leptomonaden zu finden. Einzig einige Phlebotomen erwiesen sich infiziert. (Sergent hat dagegen in Wanzen, die an Fledermäusen gesogen hatten, Leptomonaden gefunden, von denen er es für möglich hält, daß sie mit Schmarotzern der Fledermäuse in entwicklungsgeschichtlichem Zusammenhang stehen.) 1911 leugnet Franchini die Entwicklungsmöglichkeit der *L. donovani* in Wanzen, Flöhen und Läusen auf Grund von Fütterungsversuchen mit *Leishmania*-Kulturen. Er fand dagegen Anophelen infiziert und denkt an ihre Mitwirkung bei der Übertragung. Diesem Schluß begegnet Burgess 1912 durch Hinweis auf Pattons Mitteilungen über die natürliche Leptomonasinfection bei Culiciden, und Scordo fand die Bildungen (Rosetten), die Franchini von den Leishman-Körpern des den Mücken vorgesetzten Milzsaftes ableitete, später auch bei Anophelen, die keinen Milzsaft erhalten hatten. Den negativen Ergebnissen Franchinis mit Flöhen, Wanzen und Läusen gegenüber meint Scordo (1913), der Verf. sei den Beweis schuldig geblieben, daß diese Tiere überhaupt von den Kulturen aufgenommen hätten.

1912 berichtete Patton von interessanten Versuchen mit Wanzen bei höheren und niederen Temperaturen, die alle mehr oder weniger negativ verliefen. Nur bei den niederen Graden hielten sich die Keime längere Zeit, ohne sich zu entwickeln. Er schließt daher auf eine große Stenothermie derselben, ihre Entwicklung sei auf die Temperaturen zwischen 22—24° beschränkt, wie sie in seinen ersten Versuchen geherrscht hätten und wie sie etwa den Dezember-temperaturen in Madras entsprächen. Nach Franchini können sich zwar die Parasiten in den Wanzen bis 22 Tage halten, doch hat er in den Wanzen aus Krankenbetten solche nie gefunden. Cornwall und Mitarbeiter (1916, 1917 u. 1918) fanden die Leishmanien in mit Citratblut gefütterten Wanzen bis zum 29. Tag wieder und stellten fest, daß ein neues Blutmahl sie nicht völlig vernichte. Sie halten es für möglich, daß Wanzen, die als Larven infiziert wurden, ihr ganzes Leben lang infiziert bleiben. Doch sind für die Infektion wenigstens 17° nötig. Es gelang ihnen aber nicht, mit infizierten Wanzen durch Saugenlassen Citratblut zu infizieren. Im Darm und Rectum wurden keine lebensfähigen Formen gefunden, so daß auch auf diesem Wege Übertragung nicht wahrscheinlich ist. Im Magen kam es zur Bildung „kurzschwänziger Formen“, deren Bedeutung noch fraglich ist. Eine Übertragung könnte also überhaupt nur durch Zerkratzen oder Zerdrücken von Wanzen zustande kommen, wozu aber die Lebensweise der Bettwanzen nicht so häufig Anlaß gibt wie etwa die der Kleiderlaus. In *Conorrhinus rubrofasciatus* hält sich der Flagellat offenbar nur sehr kurze Zeit. Napiers Übertragungsversuche von Affen auf Affen durch Wanzen schlugen fehl (1922). 1921 haben Patton und seine Mitarbeiter mit den inzwischen verbesserten Methoden dem Schicksal der *L. donovani* in den Wanzen weiter nachgeforscht und bis zum 41. Tage in deren Darmtrakt die Flagellaten lebensfähig gefunden, während der Darm derselben sonst durchaus steril war. Mit der Emulsion des Darmes von einer Wanze, die 9 Tage vorher an einem Kala-Agar-Fall gesogen hatte, konnten Shortt und Swaminath eine weiße Maus infizieren. Inzwischen hat Miß Adie im Jahre 1922 aus dem

Darm, angeblich aber auch aus Eierstock und Speicheldrüsen von Wanzen aus dem Bett eines nur klinisch diagnostizierten Kala-Azar-Falles Gebilde beschrieben, die sie für Leishmanien hielt; auch Mackie neigt dieser Auffassung zu, während Christophers die Bildungen für eine *Nosema* anspricht und die Abbildungen reichlich viel Ähnlichkeit mit Malariaplasmodien zeigen. Cornwall und La Frenais versuchten vergeblich, durch Verfütterungen von Kulturen ähnliche Bilder zu erhalten. Zur Zeit scheint man diesen Befunden keine Bedeutung mehr beizumessen. (Über den fraglichen Parasiten „*Nosema adiei*“ liegt von 1924 eine Studie von Shortt und Swaminath vor.) Von Shortt und Swaminath wurden Wanzen nach der Technik von Cornwall und La Frenais mit Reinkulturen von Leishmanien gefüttert. Zunächst tritt im sackförmigen Magenabschnitt starke Vermehrung ein, dann Abnahme. Cornwall und La Frenais haben noch nach 29 Tagen, die jetzigen Autoren in der 3. Woche, Patton durch Kultur noch länger die letzten Flagellaten nachgewiesen. Bei abnehmender Zahl finden sich im Magensack vorwiegend lange schlanke Formen, im schlauchförmigen Teil kurze dicke mit langer Geißel. In einigen Fällen gehen die Flagellaten alsbald im Darm der Wanzen zugrunde. Die anscheinende Vermehrung im Magensack bis zum 7. Tage ist vielleicht nur eine Eindickung der Kultur. Immerhin kommen Teilungen vor, aber vielleicht halten sie dem Absterben gerade die Wage. Je rascher die Verdauung, um so rascher sterben die Flagellaten ab. Diese Angaben beziehen sich auf *C. lectularius*. Dagegen liegen die Verhältnisse bei *rotundatus* folgendermaßen: die Flagellaten verschwinden etwas schneller, vielleicht weil *C. rotundatus* etwas schneller verdaut. Rosetten werden nicht in dem Umfang gebildet, wie im Magen von *lectularius*. Frühzeitig wandern Flagellaten im Darm nach hinten. Dickschwanzformen werden seltener gebildet. Blutmahlzeiten wurden während der Versuche nicht gegeben. In Assam kommt nur *rotundatus* vor. Schlüsse etwa auf verschiedene Bedeutung beider Wanzen lassen sich noch nicht ziehen. Versuche, mit den Wanzenfaeces zu infizieren, waren 1923 den Autoren aber fehlgeschlagen, und die Versuche, mit Wanzendärmen, welche 9 Tage nach der infektiösen Mahlzeit präpariert waren, durch Injektion zu infizieren, gelangen zwar, zeigen aber nicht mehr, als was bereits aus Pattons Beobachtungen über die Lebensdauer der Flagellaten in den Wanzen bekannt war. Eine entomologische Studie aus dem Seuchengebiet von Assam über die Verbreitung der verschiedenen blutsaugenden Insekten im Vergleich mit dem Verbreitungsgebiet des Kala-Azar führt dann Awati auf die alte *Donovansche* Anschauung zurück, da er findet, daß allein *Conorrhinus rubrofasciatus* in seiner Verbreitung nähere Übereinstimmung mit der Kala-Azar-Verbreitung zeigt. Das Vorkommen einer Ansteckung in Mazedonien (Carnot und Libert) zeigt aber, daß *Conorrhinus* zur Entstehung von Kala-Azar nicht unbedingt nötig ist.

Eine ganz verwandte Seuche war 1904 von Cathoire in Tunis beobachtet und dann durch Pianese, Laveran, Nicolle und Mitarbeitern näher bekannt geworden. Sie zeichnet sich epidemiologisch dadurch aus, daß sie besonders Kinder befällt, ihr Erreger ist daher *L. infantum* genannt, doch neigt man heute dazu, ihn für artgleich mit der indischen Form zu halten.

Die epidemiologischen Theorien im Mittelmeergebiet nahmen einen abweichenden Verlauf von denen in Indien.



Novy wollte mit Kulturen von *Kinderherpetomonas* Hunde infiziert haben. Nicolle gelang das zunächst nicht, dagegen machen die Arbeiten von Nicolle und Nicolle und Comte (1908) uns damit bekannt, daß Kala-Azar sich auf Hunde und Affen mit den kranken Organen übertragen läßt, daß es eine natürliche Hundeleishmaniose gibt und Flöhe als Überträger des Leidens von Hunden auf Menschen verdächtig sind. Laveran und Petit wiesen zuerst auf den chronischen, geradezu latenten Verlauf hin, den die Krankheit bei Versuchstieren nimmt. Zunächst fand diese Lehre starken Anklang. Jerusalem fand das Zusammenleben von Menschen und Hunden bei den von ihm in China beobachteten Fällen durchaus bestätigt, Alvares und Da Silva trafen die Hundeleishmaniose in Portugal. Vor allem trat Basile in Italien für diese Auffassung ein. Er konnte in dem Kala-Azar-Ort Bordonaro 27 von 33 Hunden leishmaniös finden, in Rom 16 von 60. Die chronische Hundeleishmaniose macht meist überhaupt keine Erscheinungen und muß durch mikroskopische Punktatuntersuchung aus Milz, Leber oder Knochenmark festgestellt werden. Einzelne Hundeflöhe fand er infiziert. Auch Marshall (1911) weist darauf hin, daß alte Hunde chronisch erkranken, junge dagegen gern akut, und daß man durch intraperitoneale Impfung die Seuche von Menschen, Hunden und Affen auf junge Hunde gut übertragen könne. Franchini gibt auch eine gelungene Übertragung auf Meerschweinchen an, berichtet jedoch 1911, daß *L. donovani* sich weder in Wanzen, noch Flöhen, noch Läusen entwickeln könne, sondern bald zugrunde gehe. Jemma (1910) konnte dagegen bei 227 in Rom und Palermo gefundenen Hunden Leishmanien nicht nachweisen, doch gelang ihm die künstliche Infektion von Hunden 1911. Aravandinos in Griechenland hält 1911 die Flohhundelehre für wahrscheinlich. Alvares und Da Silva fanden in 1 von 20 Flöhen, die sie von kranken Hunden abgesammelt hatten, Leishmanien, während sie in Flöhen von gesunden Hunden keine solchen treffen konnten. Doch sind solche Zahlen nichtssagend klein. Basile geht zu Versuchen über. In einem mit Milzsaft von Kranken gefütterten Floh findet er zahlreiche Teilungsstadien. (Schon 1910 hatte er gefunden, daß gesunde Hündchen, nach Bordonaro gebracht, erkrankten, während an stehenden Insekten keine Zecken oder Wanzen da waren, sondern nur Hundeflöhe.) Ein mit Darmteilen solcher Flöhe infiziertes Hündchen entwickelte eine Leishmaniose, an der es starb. Ferner wurde ein von gesunder Hündin stammendes Hündchen insektenfrei aufgezogen und dann mit aus Bordonaro eingeführten Hunde- und Menschenflöhen von Familien mit Hunden zusammengesetzt im Dezember 1910. Im Januar konnten in dem Versuchshund Leishmanien im Präparat und in Kulturen nachgewiesen werden. In einem zweiten ähnlichen Versuch mit 6 Hunden wurden 4 mit Flöhen von Bordonaro zusammengebracht, die anderen dienten als Kontrolle. Später zeigten die Versuchstiere positive Punktatpräparate. Sie starben zwischen 5. und 9. März. Untersuchung von ungefähr 1000 Flöhen von Bordonaro ergaben nur 4 mit positivem Flagellatenbefund. Auch mit dem Darm künstlich infizierter Flöhe ließen sich durch peritoneale Injektion Mäuse krank machen. Lignos fand 1913 auf der Kala-Azar-Insel Hydra 17% Hunde leishmaniös. 1913 haben Edm. und Et. Sergent, Lhéritier und Lemaire den Versuch mit sorgfältig vor Infektion geschützten jungen Hunden auch ausgeführt und unter Verwendung zahlreicher Flöhe von

kranken Hunden Infektion eines Versuchshundes erhalten. 2 ähnliche Versuche mit je nur einem Floh schlugen fehl, wie übrigens nach den Zahlenangaben von Basile erwartet werden mußte! Die Autoren finden 1913 in Tunis die Hundeleishmaniose in einer akuten und einer chronischen Form. Laveran und Petit wiesen beide Formen auch bei ihren Versuchsaffen nach. Laveran und Nicolle halten die Epidemiologie 1913 durch die Hundefloh-Mensch-Theorie bereits für geklärt. 1914 weist dann Basile auf den Einfluß der Wärme auf das Gelingen der Versuche hin. 22° ist das Optimum. Dadurch erkläre sich auch das Vorwiegen der Erkrankung in der kühleren Jahreszeit. Dagegen waren schon 1913 Spagnuolo und vor allem Gabbi und seine Mitarbeiter gegen Basiles Anschauungen aufgetreten. Sie stellten Ermittlungen an, aus denen sie schlossen, daß Hunde- und Menschen-Kala-Azar miteinander topographisch keine Beziehungen zeigen. Indien scheint wenig Hundeleishmaniose zu haben. Ein Fall von Mackie muß wohl in Rücksicht auf die gleichzeitige Hautaffektion bei der folgenden Seuche erörtert werden. Gabbi und Da Silva konnten mit Flöhen keine Übertragungen erreichen. Sie werfen den bisherigen positiven Versuchen vor, daß die zu infizierenden Tiere nicht exakt genug als ursprünglich leishmanien-frei erwiesen seien, Notwendigkeit des Kulturverfahrens oder Materials aus freier Gegend. Die Frage, ob Hunde- und Kinderleishmanien dieselben sind, ist danach noch nicht ganz spruchreif, sie wird von einigen Seiten negiert.

Die Flohleptomonas haben nach verschiedenen Autoren nichts mit Kala-Azar zu tun. Schon Patton hatte auf die natürliche Infektion der Insekten (s. oben S. 335 und die Beobachtungen von Lloyd und Madie an *Glossina* und *Stomoxys*) hingewiesen, und später ist die Auffassung vertreten, daß die Flohflagellaten, welche sich schon in den Larven finden, nichts mit den Krankheiten der Warmblüter zu tun haben möchten, sondern reine Insektenschmarotzer seien. (Hierher ebenso Da Silva, Balfour, Patton und Strickland, Mackinnon, Swingle, Porter, Fantham, Flu, Harms, Nöller.) Vor allem hat Patton eingehende Studien über die verschiedenen Flagellaten der Insekten gemacht (ebenso Rodhain und Mitarbeiter), die offenbar diesen eigentümliche Parasiten sind. In der Form der Kulturflagellaten will Chatton, in deren kulturellem Verhalten wollen Tyzzer und Walker Unterschiede zwischen den natürlichen Flohleptomonas und den Leishmanien gefunden haben. Immerhin muß man bedenken, daß die Infektion der Flohlarven nicht gegen die Herkunft der Flohleptomonas aus dem Wirbeltierkörper angeführt werden kann, da der stechende Floh noch flüssiges Wirbeltierblut ausscheidet und seine Faeces von den Larven begierig gefressen werden. Basile (1920) ist der Meinung, daß vielleicht im Floh neben harmlosen Leptomonaden pathogene vorkommen, welche im Wirbeltier in Leishmanienformen übergehen. Wenigstens findet man im Floh verschiedene Leptomonas und Crithidienformen, welche auch morphologisch unterschiedlich sind, doch kann erst volle Kenntnis der Entwicklung jeder derselben Klarheit bringen. Bei den Leishmanien trifft man im Flohmagen eine präflagellate, in seinem Darm eine flagellate und im Rectum eine postflagellate Form. Wahrscheinlich scheint es dem Autor, daß Leptomoniasis und Leishmaniose dasselbe sind, daß der Erreger von Insekten auf Insekten, Kinder, Hunde und andere Tiere übergeht, die Infektion aber bald maligne,

sehr häufig aber äußerst leicht verläuft. Auffällig bleibt, daß selbst bis ins äußerste Grenzgebiet des Kala-Azar-Vorkommens nach Marseille Menschen- und Hundeleishmaniose gemeinsam gehen (Renault, Monier-Vinard und Gendron und Oringault, Bizard et Terrieu). Fälle, wie die von Newman, wo unter 3 Kinderleishmaniosen bei 2 festgestellt werden konnte, daß kurz vorher im gleichen Haus ein Hund mit Kala-Azar-Symptomen tödlich erkrankt war, finden sich öfter in der Literatur. Auch aus Turkestan berichten Yakimoff und Mitarbeiter neben einigen Fällen von Kinder-Kala-Azar ungewöhnlich häufiges Vorkommen von Hundeleishmaniose. Wenn man bedenkt, wie wenig die menschliche Leishmaniose bis vor kurzem erkannt wurde, so ergeben, scheint mir, die bisherigen Daten über sie und die Hundeleishmaniose, zusammengestellt bei Gabbi in Mense, eine recht gute Übereinstimmung, wenn auch Gabbi selbst daraus den entgegengesetzten Schluß zieht. Als zur Übertragung geeignete widerstandsfähige Formen spricht Row besondere torpedoförmige, geißellose Flagellaten an. Im ganzen ist aber die Frage, ob und welche Entwicklungsformen der Leptomonaden sich besonders zur Infektion des Wirbeltierwirtes eignen, durchaus nicht hinlänglich geklärt.

Iglesias Garza bemerkt neuerdings wieder das Zusammentreffen von Hunde- und Kinder-Kala-Azar, und Adelheim teilt bei der Erkrankung eines russischen Beamtenkindes mit, dasselbe sei kaum mit anderen Kindern in Berührung gekommen, wohl aber sei der Hund der Familie seit vielen Jahren krank und leishmaniös befunden. Die Parasiten ließen sich auf eine Maus übertragen und gingen von ihr spontan in Riga auf eine andere über.

In weiteren Infektionsversuchen gelang es Patton nicht, Hundeflöhe mit indischem Kala-Azar zu infizieren, sie gingen in den Insekten nach 8 Stunden zugrunde. Das gleiche negative Ergebnis erhielt Da Silva bei einem portugiesischen Falle von Kinder-Kala-Azar mit Hunde- und Menschenflöhen. Nicolle und Andersons Übertragungsversuche fielen negativ aus. Endlich wird sogar neuerdings von Fällen berichtet, bei denen die Übertragung der Leishmaniose vom Menschen auf Hunde versagt. Zu ersterem gibt die Lehre von der Schlafkrankheit insofern volle Parallele, als auch dort Fälle vorkommen, ältere Fälle, Passagefälle, welche sich nicht auf Glossinen übertragen lassen. In bezug auf letztere Erscheinung siehe unten.

Sehr bemerkenswert ist auf diesem Stadium der Frage überhaupt die Übereinstimmung zwischen Kala-Azar und den Trypanosomiasen. Man weiß, daß die Schlafkrankheit des Menschen auf Wild verimpfbar ist, dort chronische Erkrankungen erzeugen kann, man weiß, daß Kala-Azar auf Hunde verimpfbar ist und dort chronische Erkrankungen erzeugen kann. Man weiß, daß beim Wild Trypanosomenstämme vorkommen, welche einige Autoren für gleichartig mit den Schlafkrankheitserregern halten, man weiß, daß bei Hunden Leishmanien vorkommen<sup>1)</sup>, welche einige Autoren für gleichartig mit den Kala-Azar-Erregern halten. Trotzdem geben andere Autoren eine Gleichheit in beiden Fällen nicht zu und betonen, daß es Gegenden mit viel Schlafkrankheit und wenig Wild- bzw. Viehtrypanosomiasis und solche mit wenig Schlafkrankheit und viel Vieh-

<sup>1)</sup> Einmal ist auch eine leishmaniöse Katze in einem Hause, wo auch Hund und Kind infiziert waren, festgestellt. Sonst sind keine Leishmaniosen bei Haustieren (außer Hunden) bekannt geworden.

bzw. Wildtrypanosomiasis gibt, andererseits, daß es Gegenden mit reichem Kinder-Kala-Azar, aber angeblich ohne Hundeleishmaniose gibt. Endlich gelten manchen Autoren alle Flohleptomonas für verschieden von denen der menschlichen und Hundeerkrankung, z. B. Tyzzer und Walker, und andererseits gab es auch eine Zeit, wo Autoren alle Trypanosomen der Tsetsefliegen für besondere, von denen der Warmblüter verschiedene Formen hielten. Endlich gehen beide Seuchen auch im engen familiären Verkehr von einem auf den anderen über (s. S. 330), so daß man bei Schlafkrankheit an direkte Übertragung gedacht hat. Bei dieser vollständigen Parallele schien die Flohhundelehre des Kala-Azar keineswegs erledigt zu sein. Auch scheint es, als ob Brumpt nicht ganz sicher ist, daß die mehr gewundene Form der Kulturflagellaten, welche Chatton von *Leptomonas ctenocephali* erhielt, diese wirklich als von *L. infantum* oder *tropica* verschieden charakterisieren. Durch Versuche von Übertragung auf Nährböden, die Latex von Euphorbiaceen enthielten, hat sich gezeigt, wie sehr die Form der Flagellaten vom Nährboden abhängt (Franchini). In der neuesten Auflage seines „Précis“ sagt Brumpt, die Leptomonasarten ließen sich morphologisch nicht sicher unterscheiden. Yamasaki dagegen tritt neuerdings wieder für die Möglichkeit solcher Unterscheidung in den Kulturen ein und glaubt behaupten zu können, daß Basiles Flohflagellaten zu der harmlosen *Leptomonas ctenocephali* gehören. Erst die weitere Fortsetzung der Versuche von Nicolle und Anderson lassen die Übertragbarkeit der Hundeleishmanien durch Flöhe als sehr unwahrscheinlich erscheinen. Wenn ein so zuverlässiger Experimentator wie Nicolle berichtet, daß von 6 jungen Hunden, die dauernd den Stichen von schwer infizierten Hunden stammender Flöhe durch 3—5 Monate ausgesetzt waren, keiner sich Kala-Azar zugezogen hat, und diese Versuche durch zwei weitere durch 10 Monate fortgesetzte (Juni-April) gleichartige Versuche bestätigt sind, während der Versuch, junge Hunde während 3 Monaten sehr erhebliche Zahlen von infizierten Flöhen schlucken zu lassen, ebenfalls gänzlich negativ ausfiel, so scheint die Auffassung der Autoren, daß sie dadurch die Rolle der Flöhe beim Kala-Azar endgültig widerlegt haben, viel für sich zu haben.

Während Patton die genuinen Insektenflagellaten zur Abwehr der Flohtheorie heranzog, machen sie gerade heute das Gebiet besonders kompliziert. Sie kommen in verschiedenen blutsaugenden und nichtblutsaugenden Zweiflüglern vor, ferner in verschiedenen Land- und Wasserwanzen, die sich von pflanzlichen oder tierischen Säften nähren, endlich auch in Küchenschaben. Nun haben Laveran, Franchini, Roubaud, Fantham und Porter eine Fülle von Versuchen mit solchen Flagellaten gemacht, ob dieselben für Wirbeltiere pathogen werden können, und das recht oft bestätigt gefunden, und zwar nicht nur für Leptomonaden von blutsaugenden Insekten, sondern auch für solche von Nichtblutsaugern, und haben nicht nur Mäuse, sondern auch Amphibien und Stichlinge infiziert. Vor allem ist die Infektion per os wichtig, und wichtig sind auch die Angaben, daß es mit den angeblichen „harmlosen“ Flohleptomonaden gelungen ist, tödliche Erkrankungen der Versuchstiere hervorzurufen. Wie vorsichtig man mit der Annahme ausschließlicher Insektenflagellaten sein muß, geht aus einem Hinweis von Glaser hervor, daß die nichtstechende Stubenfliege doch gern das Blut aufnimmt, das aus den Stichen von

Bremsen und Stechfliegen nachblutet, sich also auch sehr wohl mit Wirbeltierflagellaten beladen kann. Becker allerdings ist der Meinung, daß die Übertragung unter den erwachsenen Fliegen vor sich gehe, indem die eine an den Ausscheidungen der anderen lecke. Beides schließt sich natürlich nicht aus (vgl. Koprophagie, Kannibalismus und Verbreitung der *Schizotrypanum* unter den Wanzen, S. 334). Auch Vögel konnten durch Insekten mit *Leptomonas* infiziert werden, und es sind von Fantham und Porter *Leptomonas* sogar in einem Fisch, *Dentex arguruzona*, gefunden. 1916 faßt Basile alle diese Beobachtungen in einem Bericht zusammen und findet die epidemiologischen Verhältnisse noch nicht ganz geklärt.

Anderen Autoren, so Hoare, Nöller, Becker, sind bei ihren sorgfältigen Versuchen nach gleicher Richtung wie Laveran nur negative Ergebnisse beschieden gewesen. Shortt kritisiert die Versuche von Laveran usw. gründlich und argwöhnt, daß es sich um keine echten Infektionen handle, sondern nur um Überschwemmungen der Tiere mit den Kulturen, welche aber, sofern das Tier überhaupt überlebt, vernichtet würden und nur in dem Fall, wo das Tier an der Impfung zugrunde gehe und daher seine Abwehrkräfte unzureichend seien, bis zur Obduktion ausdauern.

Hier mag kurz eine Arbeit von Ross und Hussain (1924) erwähnt werden, welche durch ihre Untersuchungen an *Herpetomonas muscae domesticae* zu der Ansicht kamen, die Flagellaten seien bloß kurzlebige Sexualformen. Nach ihrer Vereinigung würden Sporen von Kokkengröße gebildet, welche infektiös seien. Eine Vermehrung im Flagellatenzustand gebe es nicht. Im Sporenstadium durchsetze der Parasit den Fliegendarm und entwickle sich auf dessen Außenseite weiter. Von dort dringe er, nachdem er die Flagellatenform erreicht habe, wieder in den Darm ein. Einstweilen scheint mir allerdings das dieser Arbeit zugrunde liegende Tatsachenmaterial noch nicht auszureichen, um eine so vollständige Wandlung unserer Anschauungen vom Wesen der Herpetomonaden zu rechtfertigen, wie sie die Ansichten dieser Autoren erfordern würden.

Wertvolle Versuche teilten neuerdings Knowles, Napier und Smith mit (s. a. S. 335). Sie konnten nämlich bei 25 von 56 im Laboratorium gezüchteten *Phlebotomus argentipes*, die wenig flagellatenhaltiges Patientenblut gesogen hatten, reiche Flagellateninfektion in Vorder- und Mitteldarm feststellen. während 811 Kontrollphlebotomen sich frei von solchen Schmarotzern erwiesen. auch dann, wenn sie an kala-azar-freien Personen gesogen hatten. Wenn die Autoren vorerst keine weiteren Schlüsse aus diesen Ergebnissen ziehen, so soll ihnen hier nicht vorgegriffen werden.

Endlich hat Shortt gezeigt, daß sich Flohleptomonaden auch im Wanzenmagen halten, ja, in Präparaten mit zerzupften Wanzen- und Flohmagen sich vermehren und länger in ersterem halten als in letzterem, indem sie rascher durch andere Keime überwuchert werden (Scordo, Spaniolo).

Komplizierter wird die Sache dadurch, daß in vielen Pflanzen, Euphorbiaceen, Asclepiadeen, Apocynen u. a. (s. Franchini, Mesnil, Magrou, França, Galli-Valerio, Laveran, Sergeant, Zotta, Nelson, Nieschulz) Flagellaten vorkommen, vor allem im Milchsaft, und daß sie offenbar durch Insekten übertragen werden (Wanzen, Fliegen). Blacklock hat die Anschauung vertreten, daß vielleicht solche an Pflanzen infizierte, an sich nichtblutsaugende Wanzen, wie *Dysdercus supersticiosus*, wenn sie gelegentlich doch einmal den Menschen stächen, den Kala-Azar hervorrufen, der häufiger sein müsse, wenn er durch

ein häufiges Insekt übertragen werde. Row hält diese Pflanzen eher als Tiere für Reservoir des Kala-Azar, und Franchini hat einerseits nach Impfungen von Mäusen mit Pflanzenflagellaten letztere später aus einer Anzahl der Versuchstiere wiedergewinnen können, andererseits den Milchsafte von Euphorbiaarten mit *Lept. ctenocephali* var. *pattoni*, der Flohleptomonas, infizieren können. Auch bei Trypanosomen wirkt nach dem Autor der Milchsafte mancher Pflanzen günstig auf die Kulturen. Nun wies Franchini auch in an Euphorbien gefangenen Fliegen Leptomonas nach und will auf Grund der örtlichen Verhältnisse in einem Falle nur sie als Überträger unter den Pflanzen gelten lassen. Also müßte man, Anerkennung der Ergebnisse von ihm, Fantham und Porter vorausgesetzt, mit der Möglichkeit der Übertragung der Pflanzenleptomonas auf den Menschen durch Fliegen rechnen.

Über die merkwürdigen Beziehungen, die Strong zwischen Pflanzen-, Insektenflagellaten und Hautleishmaniose sieht, s. S. 348.

Den höchsten Grad der Verwicklung erreicht die Angelegenheit aber erst dadurch, daß mit den Organen (Milz usw.) von kranken Tieren auch Infektionen per os geglückt sind (Archibald), und daß Perry in den Darmzotten von ihm sezierter Kala-Azar-Fälle ungeheure Mengen von Leishmanien fand und feststellte, daß dieselben, zum Teil unter Zerstörung des Epithels, in das Darm-lumen gelangen. Das ist Wasser auf die Mühle der wenigen Autoren, die auch an eine Wasserinfektion gedacht haben. Shortt hat sogar 2mal bei Fällen mit starken Nierensymptomen die Flagellaten im Urin nachweisen können. Die epidemiologische Bedeutung dieser Tatsache ist wohl nicht groß und ihr Vorkommen selten, weil sie nur eintritt infolge mindestens spurenweiser Blutbeimischung zum Urin. Dagegen fehlen sichere Nachweise im Stuhl. Oder sollten die bei Kala-Azar-Fällen angeblich so häufigen „Hefezellen“ (vgl. Knowles, Napier, Das Gupta) etwa mit der Sache zu tun haben? Andererseits aber gewinnt das Vorkommen von Leptomonaden in mehreren gelegentlich vom Menschen verzehrten Nahrungstoffen eine besondere Rolle durch die Andeutung von Darminfektionen, zumal Das Gupta darauf hinweist, daß Cystenbildung der Leptomonas sowohl im Wanzendarm als in Kulturen vorkommen solle. Solche Cysten fand Wenyon auch in Exkrementen von Flöhen, die an Orientbeulefällen gesogen hatten.

Von einer klaren Epidemiologie des Kala-Azar können wir heute nicht sprechen. Der Gegensatz in den Untersuchungsergebnissen von Laveran und Franchini sowie Fantham und Porter einerseits, fast aller andern Autoren andererseits, über die Möglichkeit, Warmblüter mit allen möglichen Leptomonas zu infizieren, wirkt geradezu vexierend. Und er betrifft gerade so gut die Ergebnisse derselben Autoren mit Crithidien (*Crithidia melophagi*, von Buchner nicht bestätigt). Es muß noch mit Ausscheidung durch den Darm gerechnet werden, wenn sie auch nicht als erwiesen gelten kann (auch durch Urin?), und Möglichkeit von Wasserinfektion ist daher nicht ganz von der Hand zu weisen, wenn auch die obenerwähnten Teegartenverhältnisse gebieterisch in andere Richtung zu weisen scheinen. Sie zeigen in der Tat auf Wanzen oder Flöhe, welche ja ganz gleichmäßig von den Abwehrmaßnahmen betroffen werden. Die wertvollen Ausführungen von Wenyon legen die Möglichkeit nahe, daß der Wanzendarm überhaupt ein geeigneter Platz für viele Blutparasiten ist, die in

ihm viel langsamer vernichtet werden als in anderen Blutsaugern, so daß lediglich diesem Umstande die Erkenntnisse von Patton zuzuschreiben sind und die Wanzen-theorie eine Sackgasse ist. Die einheimischen Wanzen scheinen wenig geeignet, weder durch Stich noch durch Kot in ihnen enthaltenes Virus in ein Wirbeltier einzubringen, auch nicht durch Zerquetschtwerden, da sie sich beim Stechen meist nicht fangen lassen. Wenyons Versuche mit Flöhen zeigen, daß diese wenigstens die Leishmanien der Orientbeule gut aufnehmen und lange durch den Kot ausscheiden, so daß der Floh in der Tat in dieser Hinsicht geeigneter ist, und wir werden bei der Pest sehen, daß es ihm wohl gelingt, Organismen auch beim Stich in seinen Wirt einzubringen, was auch für *Trypanosoma lewisi* angegeben wird (Yamasaki). Ein hoher Prozentsatz der Überträger braucht an sich nicht infiziert oder infizierbar zu sein. Das zeigen ja die Malaria-mücken aufs deutlichste. Daß die Seuche nur eine gelegentliche Infektion von einem der verschiedenen natürlich *Leptomonas* tragenden Insekten aus sei, lehnen Knowles, Napier und Das Gupta ab. Diese Erklärung verträgt sich weder mit dem Erfolg der Therapie der Epidemie gegenüber (Knowles), noch mit den bekannten Teegartenerfahrungen. Dagegen ziehen die Autoren die Möglichkeit heran, die Erkrankungen möchten sich aufbauen auf einer viel weiter verbreiteten Pandemie symptomloser Fälle und hervorgerufen werden durch interkurrente Schädigungen. Die Verhältnisse der Hunde- und Affenleishmaniose würden für solche Erscheinungen durchaus sprechen. So berichtet denn auch neuerdings Banerjee von einer Anzahl Fälle, wo Kala-Azar nicht diagnostiziert wurde und auch kaum hätte diagnostiziert werden können und wo doch die gelegentliche Milz- oder Markuntersuchung entweder *intra vitam* oder *post mortem* reichlich Leishmaniosen nachwies. Dadurch wird das gar nicht so seltene Vorkommen des Kala-Azar in einer schwer kenntlichen latenten Form auch beim Menschen bewiesen. Knowles und das Gupta beobachteten bei Versuchstieren symptomlose Infektionen bis zu 223 Tagen, sie vermuten, daß von dem nicht unerheblichen Prozentsatz Menschen, welche auch in den schwersten Epidemien nicht erkranken, ein gut Teil entweder refraktär seien oder nur latent erkrankten. Rogers meint in der Diskussion, man könne ganze Kala-Azar-Epidemien dadurch erklären, daß die latenten Fälle durch eine vorhergegangene Malariaepidemie zum Ausbruch gebracht würden. Die Notwendigkeit massiger Impfungen, welche Nicolle und Anderson bei ihren Hunderversuchen fanden, ließe sich so deuten, daß die Erkrankung nur eintritt, wenn der Hund durch die Impfung schwer geschädigt ist. Ob aber in andern Fällen eine Vernichtung der Schmarotzer zustande kommt oder ein symptomloser Verlauf, ist nicht sicher. Erst nachdem jetzt die Kulturmethoden sehr verbessert sind, so daß die Kultur aus den inneren Organen das feinste Diagnosticum geworden ist, werden angeblich negative Resultate auf einige Sicherheit Anspruch haben (Wenyon 1914).

Es ist zu hoffen, daß die neuen Gesichtspunkte und die verbesserte Technik (Zotta) allmählich Licht in diese sehr dunklen Fragen bringen. Wichtige, noch ungeklärte Punkte der Epidemiologie, welche Klarheit schaffen könnten, sind auch die oft merkwürdige lokale Verteilung und die jährlichen Blütezeiten der Seuche, auf die schon Basile hinwies und die jetzt wieder Mc. Combie Young für Indien betont hat.

#### 4. Orientbeule.

Der Erreger der Orientbeule ist von Firth 1891 offenbar zuerst gesehen und *Sporozoa furunculosa* genannt. Blanchard erkannte 1904 seine Zugehörigkeit zu den Leishmanien. Die Form müßte nach den Nomenklaturregeln also *Leishmania* oder *Leptomonas furunculosa* heißen, der gebräuchliche Name ist *L. tropica*. Ob die Art der *L. donovani* gegenüber als eine gute anzusehen ist, ist fraglich<sup>1)</sup>. Cardamatis glaubt, daß, wo Orientbeule auf Kreta vorkommt, Kala-Azar fehlt, vielleicht weil erstere gegen letzteren immunisierend. Übertragung dieser Krankheit durch Insekten ist Volksglaube bei den Sarten (Fliegenstiche) und bei den östlich des Kaukasus wohnenden Tataren (Mückenstiche). Marzinowsky erzeugte 1908 durch Überimpfung einen Knoten bei sich selbst. Aus den Leishmanien wurden von Nicolle Flagellaten gezogen (1908), ebenso konnten solche im Gewebssaft dicht am Geschwür nachgewiesen werden (*Leptomonas*). Nicolle und Manceaux konnten bei Menschen, Affen, Hunden die Überimpfung in mehreren Passagen erreichen und auch durch Impfung mit den Kulturen die Krankheit erzeugen.

Sehr bald trat natürlich die Frage nach der Übertragung dieser Flagellaten auf. Die Kontagiosität scheint eine geringe zu sein, immerhin findet von einer Beule manchmal die Aussaat auf andere Körperstellen durch Kratzen usw. statt. Dabei lenkte sich schon früh die Aufmerksamkeit auf Insekten. So glaubte Naab 1905 Stechmücken beschuldigen zu können. Er berichtete, daß er sich und seine Bekannten gegen diese Krankheit durch Moskitonetz geschützt habe; während die übrigen Personen der Umgebung von der Krankheit befallen wurden, blieben diese gesund. Wenn auch der Versuch an ihm selbst zu kurzfristig ist, um ein Urteil zu erlauben, so dauerte der Schutz und die Seuchenfreiheit der übrigen Personen doch 3 Jahre, scheint also die Wirksamkeit der Netze einwandfrei zu beweisen. NB. Sehr engmaschige Mückennetze durchdringen auch Phlebotomen und Wanzen nicht (nach Balkanerfahrten). Auf die Möglichkeit, daß Fliegen das Virus von Wunde zu Wunde übertragen, ist wiederholt hingewiesen worden, z. B. von Cardamatis und Mellissidis, deren Versuche, Stubenfliegen mit *Leishmania tropica* zu infizieren, in Rücksicht auf die mögliche natürliche Flagellateninfektion der Fliegen nicht als unbedingt beweisend gelten können. Laveran (1915). (Über die ältere Literatur findet sich gute Übersicht bei Reinhardt.) Herxheimer sandte das Präparat von einem Falle ein, den sich ein deutscher Forscher zugezogen hat und wo die Knoten an den Stellen entstanden sein sollen, wo Fliegen sich auf die Haut gesetzt hatten. 1909 konnte Carter Flagellaten im Darm von Stubenfliegen nachweisen, die er an Material (Serum) aus den Geschwüren Kranker gefüttert hatte. Diese Flagellaten schienen ihm deutlich von den gleichzeitig vorhandenen *Leptomonas muscae domesticae* verschieden und mit seinen Leishmaniakulturflagellaten übereinstimmend. Unter Berücksichtigung dessen, was wir bei der Orientbeule kennenlernten, wird dieser Versuch kaum sehr überzeugend wirken. Wenyon beobachtete bei einem Patienten, daß zwei Mückenstiche in leishmaniöse Hautveränderungen übergingen. Seine anschließenden Versuche mit

<sup>1)</sup> Bei der offenbar sehr nahen Verwandtschaft beider Leishmanien empfiehlt es sich, dies Kapitel nicht ohne Kenntnis des voraufgehenden zu lesen.



Stegomyien ließen ihn in 3 von 26 Mücken, 3—4 Tage nachdem sie an Orientbeulen gesogen hatten, die Flagellaten wiederfinden. Doch mißglückten die Übertragungsversuche. Darling wies nach Erfahrung in Panama auf Bremsen (Tabaniden) als vermutliche Überträger hin. Ebenso Brumpt und Pedroso. Denn bei der amerikanischen Form bestehe der Glaube, daß eine Fliegenart in den Wäldern die Krankheit übertrage, und als solche kämen nur Tabaniden in Frage. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß die Leishmanien, welche diese Krankheit erregen, mit der *L. tropica* artgleich sind. Jedenfalls stehen sie ihr sehr nahe. Auch Tejera (1920) weist für Venezuela auf die Bindung der Seuche an Wälder hin, ebenso Da Silveira (1920) für die Gegend von St. Paulo. Da Matta (zitiert nach Brumpt und Pedroso) sprach für Manaos und Flu für Surinam Zecken als Überträger an, die auch in Paraguay als solche gelten (Migone, Lindsay), während Waldarbeiter nach Laveran (1915) Simulien bezichtigen, auch Fink hatte Simulien beschuldigt. Gachet verdächtigte für Persien *Hippobosca canina*, eine Lausfliege. Nach Townsend endlich mögen wohl verschiedene Erreger mit verschiedenen Überträgern (Tabaniden, Ceratopogoninen) vorhanden sein. Die als Uta bezeichnete Form in Peru glaubt er übertragen durch *Forcipomyia*-Arten (stechende Zweiflügler aus der Familie Chironomidae). Die Infektion träte erst durch das Kratzen an den juckenden Stichen ein. Walker weist für das Amazonasgebiet auf letztere und Simulien hin.

Um eine Beurteilung zu ermöglichen, mit welcher Wahrscheinlichkeit Insekten überhaupt oder die einzelnen rivalisierenden Arten in Frage kommen, sind einige epidemiologische Daten erforderlich. Die Beulen kommen in warmen Ländern vor. In der Mittelmeergegend sind die nördlichsten Fälle in Spanien und Südfrankreich gefunden, vereinzelt (Beixas Pyrenäen von Ravaut). Vielerorts ist die Orientbeule eine Saisonkrankheit der Hochsommer- und Herbstmonate, von anderen Orten ist darüber nichts bekannt. Die Krankheit ist oft an bestimmten Strichen häufig, während in nicht weit davon gelegenen Gegenden sie völlig fehlt. Sie ist daher als miasmatisch zu bezeichnen, was wohl auf Übertragung durch Insekten schließen läßt. Besonders sollen feuchte Niederungen bevorzugt werden. Die südamerikanische Form steckt dagegen wenigstens in einigen Gegenden angeblich fast nur in den Wäldern an. Am Menschen befällt sie die nicht von der Haut bedeckten Körperteile in erster Linie, doch sind auch in einzelnen Fällen Geschwüre in der Mundhöhle und tieferen Teilen des Darmtraktes gefunden worden und besonders bei der amerikanischen Form gar nichts seltenes. Ob die Erreger auf die Beule beschränkt sind, ist fraglich, in der nächsten Umgebung derselben sind sie häufiger in dem Gewebssaft gefunden. Schon 1907 hat John F. Elliott angemerkt, daß in Natal die Beulenerkrankung sich über 2 Jahre hinziehen kann und es daher nicht wahrscheinlich sei, daß man sie als eine lokale ansprechen dürfe. Neumann hat bei Kranken im Blut der Finger die Erreger nachgewiesen, Gonder durch intraperitoneale und intravenöse Impfung Mäuse anstecken können und die Leishmanien dann in deren Blut gefunden. Die Beulen traten erst nach 4 Monaten auf, und zwar an Schwanzwurzeln und Pfoten, welche die Orientbeule auch sonst bevorzugt. Lange Inkubationszeit scheint auch bei den Infektionen des Menschen das gewöhnliche zu sein (s. Fox, Parrot, Marzinowsky). Bei Einimpfung ins Ge-

webe ist die Inkubationszeit bekanntlich viel kürzer (14 Tage). Einige Mäuse zeigten enorme Milz- und Lebervergrößerung, bei anderen war davon nichts zu sehen. Gonder weist auf den Hund als mögliches Reservoir hin. So spricht doch einiges dafür, daß die Krankheit sich über den ganzen Körper ausbreitet, und es ist erst recht noch nicht entschieden, ob diese Ausbreitung zur Entstehung neuer Geschwülste führen kann oder ob solche lediglich geradenwegs durch Weiteransteckung von Hautstelle zu Hautstelle (Stancanelli) entstehen. Bei Laverans (1917) Versuchsmäusen trat allerdings zunächst die lokale Hautleishmaniose und dann erst und keineswegs in allen Fällen die allgemeine Infektion auf. Bei einem Schimpansen war nach Abheilung der ersten experimentellen Lokalerkrankung an einer anderen Stelle eine zweite Impfbeule, wenn auch schwächer, zu erzeugen. Im Gegensatz zu Gonder und Laveran erhielt Row bei Infektionsversuchen mit Orientbeule an weißen Mäusen meist schwere tödliche Allgemeininfektionen, mit hervorragender Infektion von Leber und Milz, aber keine Hautinfektion. Im Darm fanden sich Leishmanien in einzelnen Lymphknoten. Die erhaltenen Krankheitsbilder gleichen durchaus denen von Kala-Azar. Vom Menschen berichtet Hartmann-Keppel eine Blinddarmoperation, bei der der Wurmfortsatz reichlich Leishmanien enthielt, welche er auf eine von der Patientin vor 11 Jahren überstandene Beuleninfektion bezieht. Ob ein Fall interner Leishmaniose beim Hund mit einer Hautaffektion am Ohr, von dem Hackie berichtet, zu dieser oder der vorhergehenden Seuche zu stellen ist, scheint nicht ganz sicher. Die von Marzinowsky vor Ausbruch der Beulen beobachtete Steigerung der Körperwärme spricht dafür, daß beim Menschen ebenfalls eine allgemeine Infektion der Beulenkrankheit zugrunde liegt. Wenn Dostrowsky der Meinung ist, daß jede Beule einem besonderen Stiche entspreche, so ist das doch z. B. rücksichtlich der zahlreichen Beulen auf Schleimhäuten bei der amerikanischen Form kaum denkbar. Übrigens sollen nach Hamill (1919) die Araber 2 Arten der Beulen kennen, von denen die eine lokalisiert bleibe, die andere von allgemeiner Infektion gefolgt sei, und ihre Frauen sollen sich gelegentlich zum Schutz mit ersterer Form impfen lassen. Durch Überimpfung auf Hunde und Affen lassen sich die Beulen an den Impfstellen erzielen (Laveran), doch ist ein solcher Eingriff möglicherweise von anderer Wirkung, als die Einspritzung der Erreger durch ein Insekt in die Blutbahnen.

Brumpt (1913), der, wie oben erwähnt, Bremsen verdächtigte, war zu der Auffassung gekommen, daß nicht nur nach den epidemiologischen Daten Egel, Milben einschl. Zecken, Bettwanzen, Lipoptena, Stomoxys, Simulium als Überträger ausgeschlossen seien, er lehnt selbst Phlebotomus ab, weil die Übertragung auch bei Leuten vorkommt, die nur den Tag über in den Wäldern waren. Das ist aber wohl nicht so sicher, weil in dämmeriger feuchter Waldluft nicht unbedingt die für die Phlebotomen unserer Wohnungen gültigen Verhältnisse zutreffen brauchen. So hat denn auch De Beaurepaire-Arageo im Endemiegebiet bei Rio Phlebotomus intermedius nicht nur zahlreich, sondern auch flagellatenhaltig getroffen.

Auf die Bettwanzen als Überträger ist wiederholt hingewiesen worden, obwohl bereits 1915 Yakimoffs Assistent vergeblich versucht hatte, sich durch diese Tiere die Krankheit übertragen zu lassen. Patton zeigte, daß die Er-

reger in der Wanze bis 30 Tage lang nachgewiesen werden können. Obschon nun auf diese Fälle die Bemerkungen von Wenyon über die auffällige Haltbarkeit von Blutparasiten, auch solcher, für die die Wanze zweifellos nicht Zwischenwirt ist, im Wanzendarm zutreffen mag, glaubt doch Hartmann-Keppel auf epidemiologischer Grundlage für Nordsyrien die Wanzen als Überträger überführen zu können, unter deren 87 er bei 28 die Parasiten gefunden haben will, und zwar im Rüssel. Die einheimischen Kinder waren sehr befallen, die englischen Soldaten litten wenig unter der Seuche, da sie in Zelten schliefen. Das würde allerdings stark zugunsten der Wanzenlehre sprechen, während umgekehrt Patton 1919 bei Fällen in Mesopotamien fand, daß Wanzen völlig fehlten und wahrscheinlich Phlebotomen Überträger seien. Er nimmt an, daß die Krankheitserreger durch Zerkratzen der Phlebotomen auf der Haut eingebracht werden. Ebenso sah Baqu e 1921 einen Fall, der nur in einer wanzenfreien Gegend entstanden sein konnte, wo wenige M ucken und Phlebotomen beobachtet wurden. Yakimoff und Schochor sahen in Wanzen aus Betten von Orientbeule-Kranken in Turkestan nie die Erreger.

Die ersten, die auf die Phlebotomen als  bertr ager hinwiesen, waren die Sergents und ihre Mitarbeiter (1913), besonders sind die von den Phlebotomen zum Stechen bevorzugten Körperteile Sitz der Beulen.

Mackie fand bei seinen Kala-Azar-Untersuchungen, wie er 1914 mitteilte, daß 10% der Weibchen von *Phlebotomus minutus* mit *Herpetomonas* infiziert waren, die er als eine neue Art, *H. phlebotomi*, ansprach. Der natürliche Blutspender für *Phl. minutus* sei die Eidechse. Sergent, Lemaire und Senevet führen dann 1914 aus, daß Orientbeule (Biskra sore) und *Phlebotomus* in Zusammenhang stehen m u ten, da die Krankheit am meisten in den Häusern vorkommt, die am reichsten an *Phlebotomus* seien. Die Gnitzen der Papatasiigruppe seien offenbar besonders auf den Menschen erpicht, die der *Minutus*-gruppe mehr auf Eidechsen, besonders den Gecko. *Ph. minutus* sticht Menschen nur während der warmen Jahreszeit. Von 7—15% der Geckos erhielten sie Flagellatenkulturen, die sie von den Kulturen der *L. tropica* nicht unterscheiden konnten. Auch Howlett bestätigt für Indien die Vorliebe der *Phl. minutus* für Eidechsen, besonders den Gecko, Roubaud (1913) für *Var. africanus*; für die Umgebung von Tunis hatte Chatton und Blanc diese Sachlage festgestellt. Die Sergents und ihre Mitarbeiter weisen 1915 wieder darauf hin, daß die Krankheit ungefähr in derselben Zeit wie die gr o te Häufigkeit der Phlebotomen auftritt. (Dagegen geben allerdings Connor und Shortt an, daß die meisten Fälle im November und Dezember auftreten, wie auch Wenyon für Bagdad im Herbst die Hauptzeit der Neuerkrankungen sieht; das paßt unter Berücksichtigung der langen Inkubationszeit beinahe noch besser zur Phlebotomuslehre.) Ihren Ansichten widerspricht, daß *Phlebotomus* viel weiter in der Kolonie verbreitet ist als die Beule (s. aber S. 447). Die Autoren glauben trotz Gonders Untersuchungen nicht, daß die Krankheit als Allgemeinerkrankung aufzufassen ist und der Mensch daher ihr Reservoir sein könnte, für letzteres seien die Flagellaten im peripheren Blut zu selten. Unter den harten Krusten der Geschwür-ränder sei die Gegend, wo die Flagellaten am häufigsten seien, dort stechen keine Insekten ein, im Geschwür selbst seien sie selten, so daß auch die Stubenfliege sich schwerlich genügend infizieren könnte. So müsse man ein Reservoir

außerhalb des Menschen annehmen. Diese Reservoirs stellen wahrscheinlich die Geckos dar. In Beni Ounif de Figuig, wo die Beule nicht vorkommt, sei fast allein *Phl. papatasii* vertreten, der im wesentlichen nur den Menschen angeht. In den Geckos kamen aber die Flagellaten dort auch vor. Der Überträger ist vielleicht *Phl. minutus*, der mit den Eidechsen eng zusammenlebt und nur seltener und in warmer Jahreszeit den Menschen steche. Diese Gewohnheiten der Geckonen werden von Parrot 1922 bestätigt. Bei solcher Verschiedenheit der Lebensweise und daher vielleicht auch der medizinischen Bedeutung der verschiedenen Phlebotomusarten wird selbstverständlich auch ihrer lokalen Verbreitung immer mehr Aufmerksamkeit geschenkt (Parrot).

Laveran spricht sich dann noch 1915 dahin aus, daß nach Örtlichkeit der Beule wohl nur fliegende Insekten als Überträger in Frage kommen, Mücken oder Phlebotomen, in endemischen Herden aber wohl in erster Linie Fliegen. Als Reservoir kämen wohl nur Hunde, unter Umständen auch der Mensch selbst in Frage. Vielleicht umfasse der Begriff Orientbeule verschiedene Abarten und sei die Übertragung nicht in allen Gegenden die gleiche. 1915 lehnt er die Geckotheorie ab, da ihm die Übertragung menschlicher *Leishmania tropica* auf Geckonen nicht gelang. Sadi de Buen (1916) weist auf die gleichartige Verbreitung der Beule und der Phlebotomen an dem Mittelmeergebiet Europas hin. (Hierher auch Ravaut, Risique Cebrian und Vargas Pesado u. a.) Pittaluga und de Buen (1917) züchteten aus dem Blut spanischer Geckonen Leptomonaden, die denen der Orientbeule glichen. 1917 konnte Laveran bei Affen die Erkrankung durch Impfen erzielen. Pittaluga fand im spanischen Guinea, Palma de Malorka und Malaga sowohl Orientbeule als Phlebotomen und Geckos. Chatton und Blanc (1918, 1919) konnten dann die Leishmanien der Orientbeule auf Geckonen übertragen, fanden aber außerdem eine natürliche Leptomonasinfektion derselben, gegen deren Verimpfung der Gecko wenig empfindlich ist und die auch von der Leishmaniose verschieden sei, dazu durchaus andere geographische Verbreitung habe. Die Autoren betonen die Wichtigkeit der Kulturen bei diesen Versuchen, da man in den mikroskopischen Präparaten meist nichts finde. Letzteres wird auch von Laveran und Franchini (1921) bemerkt, ebenso von Nicolle, Blanc und Langeron (1920).

Diese Autoren fassen ebenfalls die Leptomonas des Gecko und seine Leishmanien als verschieden auf. Erstere infizierten im Versuch weder Menschen, noch Affen, noch Mäuse, noch Gecko und werden von den Autoren als zufällig ins Blut geratene Darmflagellaten gedeutet. Strong berichtet endlich von Flagellaten, die bei einer Phytendemie unter Euphorbien gefunden wurden und für diese pathogen waren. In der an den Blüten lebenden Wanze *Chariesterus cuspidatus* fanden sich die Flagellaten auch. Der Pflanzenparasit war ebenso wie der der Wanzen für die gewöhnlichen Versuchstiere harmlos. Werden aber die Wanzen von der Eidechse *Cnemidophorus lemniscatus* gefressen, so finden sich in deren Enddarm Flagellaten, die, auf einen Affen verimpft, ein Hautknötchen machten, in dem sich Leishmanien fanden. Eine Bestätigung dieser Auffassungen bleibt vorerst abzuwarten. 1908 hatte Marzinowsky mitgeteilt, daß die Beulenkrankheit auf Hunden, Katzen, Pferden und Kamelen vor-

komme, wenschon selten. Auch Nicolle und Manceaux hatten in Heimstätten mit Orientbeule häufig beulenkrankte Hunde gefunden, Wenyon in Bagdad dagegen keineswegs. Umgekehrt fand Neligan in Teheran Leishmanien. Heckenroth in Dakar nur auf 2 von 126 Hunden. 1924 wiesen wieder Sergeant und Mitarbeiter darauf hin, daß im Tellgebiet Algeriens Hautleishmaniose bei Hunden und Menschen vorkommt. Für die amerikanische Waldleishmaniose der Haut hatten bereits Brumpt und Pedroso angegeben, daß sie auch Hunde befallt. 1920 spricht sich Nicolle dahin aus, daß manches dazu drängt, ein Reservoir anzunehmen und die Geckolehre recht verlockend sei. Auch für die Lehre, daß das Kamel das Reservoir sei, ließe sich manches sagen. Beide Lehren sind aber weder bewiesen, noch widerlegt. Allerdings meinen Blanc und Caminopetros für Kreta wie die Kamele auch den Gecko, der äußerst selten sei, als durchaus entbehrliches Glied in der Epidemiebildung ansehen zu müssen. Phlebotomen und Stegomyien sind in den befallenen Häusern häufig.

Acton (1919) kommt nach den Vorzugsstellen der Beule gleichfalls zu dem Schluß, daß es gerade die Stellen sind, welche die Phlebotomen bevorzugen, nicht aber andere Zweiflügler, Wanzen, Flöhe usw. 1919 erwähnt ferner Cerqueira einige Fälle von amerikanischer Hautleishmaniose, wo die Beulen sich genau an der Stelle von Phlebotomusstichen angesiedelt haben.

De Beaurepaire - Aragao ließ Phl. intermedius an einem Beulenfall saugen, zerrieb sie 3 Tage später und injizierte sie einem Hunde, der darauf an Orientbeule erkrankte. Das beweist zunächst nur, daß das Virus sich im Phlebotomus 3 Tage lebend hält. Ähnlich haben Sergeant, Parrot, Donatien und Béguet aus wilden Phlebotomen von Biskra, welche sie nach Algier gebracht hatten, welche dort aber nicht saugen wollten, einen Brei gemacht und ihn auf den skarifizierten Arm gebracht. Es entwickelte sich an der Stelle 3 Monate später eine Beule.

Parrot endlich teilt 3 Fälle von Orientbeule mit, von denen im zweiten die Erkrankten seit ungefähr Jahresfrist und länger nicht mehr im Endemiegebiet gewesen waren und in einer beulenfreien Gegend diese Leishmaniose erwarben, wahrscheinlich durch Phlebotomen, die mit leptomonashaltigen Geckos aus Endemiegebiet zusammengesperrt waren und im Juli ausgebrochen waren. Die Erkrankung trat im November auf.

So spricht heute vieles für die Übertragung der Orientbeule durch Phlebotomen, sie waren auch die einzigen stechenden Insekten, welche Mackie in Indien mit Leptomonas behaftet fand. So legt auch Bidault diesem Standpunkt Wert bei in seiner Erörterung der kleinen Epidemie im Gebiet von Souf in Nordafrika, und Dostrowsky weist 1925 rücksichtlich eines Beulenherdes in Palästina wieder darauf hin, daß die erkrankten Familien keine näheren Beziehungen haben. Das familiäre Auftreten stimmt aber sehr schön zur Phlebotomustheorie. Auch die Wohnart der Leute passe gut zu derselben. (Die Angaben von von Schroetter, daß Phlebotomus el Ghor im Jordangebiet der Überträger der Beule sei, ist durchaus problematisch, da er nach seinen Abbildungen gar keinen Phlebotomus, sondern eine Psychoda, mithin überhaupt keinen Blutsauger vor sich hatte.)

## VI. Spirochäten.

### 1. Rückfallfieber.

1868 hat Obermeier die Rückfallfieberspirochäte<sup>1)</sup> entdeckt. Flügge wies schon 1891 auf die Möglichkeit der Übertragung durch Ungeziefer hin. Durch die Anschauungen von Tictin, der beobachtete, daß die Spirochäten in Wanzen bald nach dem Saugen an Kranken bis zu 77 Stunden nachweisbar seien, der ferner einen Affen durch Zerdrücken einer solchen infizierten Wanze während sie stach, intizieren konnte und der auch auf die Möglichkeit mechanischer Infektion durch den Rüssel hinwies, wurde die Aufmerksamkeit ganz auf die Cimiciden gelenkt. Karlinski fand Spirochäten in Wanzen aus Rückfallfieberbetten bis zum 30. Tage, in Läusen und Flöhen vermißte er sie, ebenso in Wanzen aus Nichtrückfallfieberhäusern. Aber sowohl Christy (1902) als auch Breinl, Kinghorn und Todd (1906) und Rabinowitsch (1907) kamen zu negativen Ergebnissen. Letzterem sprechen auch epidemiologische Verhältnisse gegen die Hypothese der Ungezieferübertragung. Dagegen glaubt Klodnitzky (1907) die Spirochäten lange im Wanzenkörper nachweisen zu können. Zuletzt werden Knäuel langer, derber Fäden daraus. Er hat aber, wie Nuttall 1908 offenbar richtig feststellt, die Spermatozoen der Wanzen mit Spirochäten verwechselt. Nach Nuttall werden die Spirochäten bereits in wenigen Stunden bei 20–24°, bei niedriger Temperatur ungefähr in 6 Tagen verdaut, und zu entsprechendem Ergebnis war in Indien auch Mackie gekommen. Ob nicht ähnliche Verwechslungen wie bei Klodnitzky auch bei Karlinski vorlagen, läßt sich mangels Abbildungen nicht sagen.

Inzwischen war Anfang dieses Jahrhunderts von verschiedenen Autoren Spirochätenfieber von recurrensartigem Charakter in Afrika beobachtet. Dies Fieber weicht klinisch von dem europäischen Rückfallfieber ab. Die Eingeborenen führten es auf Zeckenstich zurück, wie schon Livingstone 1857 aus Portugiesisch-Ostafrika berichtet hat. Ross und Milne konnten in Uganda 1904 diese Auffassung bestätigen, ebenso Dutton und Todd 1905 am Kongo und Koch 1905 in Deutsch-Ostafrika. Die betreffende Zecke heißt *Ornithodoros moubata*. Die Spirochäten sind zunächst im Darm, verschwinden aber aus demselben nach Koch nach ungefähr 4 Tagen, um später in den Eierstöcken aufzutreten. Auch nach Ablage der Eier konnten in denselben bis zum 10. (Neumann) oder bis zum 20. Tage (Koch) Spirochäten nachgewiesen werden, doch müssen sie auch noch später vorhanden sein, denn die Nachkommenschaft infizierter Zecken ist zum Teil auch noch infektiös, ja Moellers (1908) stellte fest, daß sie bis in die 6. Generation übergehen und in der einzelnen infizierten Zecke bis zu 1½ Jahren infektionstüchtig bleiben. Ob in den Zecken eine Entwicklung stattfindet, die nach Leishman und Fantham (1911) in Auflösung der Spirochäten in chromatische Brocken von Granulaart und späterer Regeneration aus diesen besteht, oder ob dieser Entwicklungszyklus auf Beobachtungsbzw. Deutungsfehlern beruht, ist noch immer eine Streitfrage. Für den Entwicklungsgang ist nach Leishman eine hohe Wärme erforderlich. Hindle (1911) findet in Zecken, die bei 35° gehalten werden, in allen Organen, selbst in den Speicheldrüsen Spirochäten. Fantham konnte mit einer Emulsion

<sup>1)</sup> Über das System der Spirochäten vgl. vor allem Gonder und Dobell.

frischgelegter Eier nicht infizieren, nach 4—6 Tagen bei 34—37° wurden die Eier aber infektiös. (Nach Hindle kommen unter den *O. moubata* auch gegen *Spirochaeta duttoni* immune Stücke vor und Schuberg und Manteufel berichten von einer Immunisierung dieser Zecken gegen Infektion mit *Recurrentispirochäten*.) In Versuchen mit *O. savignyi* (Brumpt 1908) und *Haematopinus spinulosus* (der Rattenlaus) (Neumann) konnte die Spirochäte ebenfalls übertragen werden. Auch im Darmkanal der Bettwanze bleibt sie nach Nuttal 5 Tage virulent bei niedrigerer Temperatur, bei höheren, 20—24°, findet sie sich nur noch bis 6 Stunden. Es handelt sich also wohl nur um ein Überleben im gesogenen Blut, das ja mehr oder weniger lange bei jedem Blutsauger vorkommen muß. Mechanische Übertragung durch Wanzen, die im Saugen an einer Maus gestört wurden und gleich einer anderen angesetzt wurden, gelang. In der Natur fand sich *O. moubata* auf Kochs Expedition zu 11% infiziert. Nach Leishmans Auffassung findet die Übertragung weniger durch den Stich selbst, als durch die bei dieser Gelegenheit entleerten Absonderungen der Malpighischen Schläuche und der Rectaldrüsen der Zecken statt. In den Coxaldrüsen sollen keine Spirochäten enthalten sein. Doch findet Zuelzer gerade in ihrem Sekret die Hühnerspirochäten wieder.

Auf Grund der Erfahrungen, welche man nunmehr am ätiopischen Rückfallfieber gemacht hatte, meint dann Doenitz 1907, daß auch das europäische von Zecken übertragen würde. Manteufel erhielt mit Nachkommen von Zecken aus afrikanischer Rückfallfiebergegend, die vorher, ohne zu infizieren, an Ratten gesogen hatten, später, nachdem sie an russischen Passagestämmen gesogen hatten, eine Übertragung auf eine frische Ratte. Es ist der Versuch nicht ganz beweisend, daß es sich nicht doch um einen afrikanischen Fall handelt. 1908 gelang demselben Autor dann, das russische Rückfallfieber durch eine Laus, *Haematopinus spinulosus*, von Ratte zu Ratte zu übertragen. Die Übertragung kann wohl nur durch Verzehren der Läuse oder Zerkratzen der infizierten Läuse stattfinden, da der Kot frei von den Erregern ist und sie im Saugrüssel rasch zugrunde gehen. (Die erstere Übertragungsweise wird nachher wenig mehr erwähnt, obwohl auch bei primitiven Völkern das Knacken der Läuse mit den Zähnen nicht selten sein soll.) Schellack (1909) prüfte nochmals die Wanzenübertragung an Ratten, Menschen und Affen mit negativem Ergebnis, doch war die Zahl der Versuche reichlich klein, wie ein Vergleich mit dem Versuch über Hühnerspirochätose ohne weiteres ergibt. 1909 erhielt Neumann mit *O. moubata* ein positives Ergebnis. Spätere Autoren konnten für das europäische Rückfallfieber die Zeckenübertragung nicht mehr feststellen und Brumpt erklärt 1922 solche Übertragung geradezu für ausgeschlossen. Mackie hatte 1907 auf Grund epidemiologischer Tatsachen mit gutem Sinne auf die Kleiderläuse als Überträger geschlossen, die Spirochäten in Kopfläusen gefunden und mit Rattenläusen Übertragung im Tierversuch erzielt. Mechanische Übertragung (s. S. 412) gelang mit mehreren Stechinsekten (so Schuberg und Kuhn mit *Stomoxys*). Nachdem 1908 Sergent und Foley gezeigt hatten, daß Impfung von Läusebrei 6 Tage nach Saugen der Laus am Kranken das Rückfallfieber von Nordafrika erzeugt, während gleiches Verfahren mit *Argas* und Wanzen ergebnislos bleibt, konnten sie 1910 die ersten geglückten Übertragungsversuche von Mensch auf Mensch durch Läuse unter natürlichen Verhältnissen melden.

Edm. Sergent und seine Mitarbeiter haben dann die Lehre von der alleinigen Bedeutung der Läuse für die Übertragung des nordafrikanischen Rückfallfiebers weiter ausgebaut, und die Erfahrungen des Weltkrieges haben gezeigt, daß von diesem das europäische Rückfallfieber nicht artverschieden ist und daß es auch durch Läuse übertragen wird. Hierher gehören vor allem die fast gleichzeitig mit Sergent und unabhängig von ihm unternommenen Untersuchungen von Nicolle und seinen Mitarbeitern, welche zu ganz dem gleichen Ergebnis kommen, daß in Nordafrika nur die Läuse für das Rückfallfieber verantwortlich sind. In vielen von den Arbeiten der Folgezeit wird zeitliche Parallelität zwischen Verlausung und Rückfallfieberausbruch betont. Erstere hat ihren Höhepunkt am Ende des Winters, dann und im Frühjahr herrscht das Fieber. Wenn im Mai die leichte Kleidung kommt und das Baden anfängt, schwinden die Läuse fast ganz und ebenso meist das Rückfallfieber (Vassal und Casaux für Tonking 1914, Jouveau - Dubreuil 1920 für Setschuan, Newcomb für die Türkei). Auch die Tatsache, daß enges Zusammenleben die Seuche begünstigt und vielfach wohl umgrenzte Haus- und Familienepidemien auftreten, wird betont, so von Bisset für Indien 1914. Eine Rückfallfieberepidemie an der Goldküste wird sowohl ausweislich von Übertragungsversuchen mit verschiedenen Gliederfüßlern, als durch ihre Epidemiologie nach Selwyn Clarke der Verbreitung durch Läuse überführt, und gleiches nimmt Gambier für das Rückfallfieber des Sudan an. Die erstgenannte Epidemie zeigte so recht die Abhängigkeit der Seuche von den Läusen und damit von den Gewohnheiten, aber auch den wirtschaftlichen und sozialen Verhältnissen der Menschen, eine Tatsache, welche ohne weiteres das Auftreten dieser Krankheit als Seuche der Kriegs- und Notzeiten erklärt.

Die indische Rückfallfieberspirochäte wird meist als *Sp. carteri* bezeichnet. Sie wird offenbar auch durch Läuse übertragen und wird also wohl zum Typ Obermeieri gezogen werden können. Wenigstens konnte Malannah ihr reiches Vorkommen in Läusen nachweisen. Für das europäische Rückfallfieber konnte Toyoda die Übertragung durch Läuse bestätigen. Von verschiedener Seite ist an den Einfluß anderer Insekten auf die Verbreitung des Rückfallfiebers gedacht worden. Daß Kopfläuse ebenfalls übertragen können, steht fest (Werner und Wiese, Wiese). Von anderer Seite sind aufs neue die Wanzen verdächtigt. Koch fand, daß Wanzen, welche an einem Kranken Blut gesogen hatten, sich gleich darauf infiziert zeigten. Das ist selbstverständlich und beweist für ihre Überträgerrolle natürlich gar nichts (s. S. 410). Ebenso nichtssagend ist in dieser Hinsicht die Beobachtung von Blanchard, Lefrou und Laigret, daß man mit zerfetzten Wanzen aus Rückfallfieberbetten das Rückfallfieber in Französisch-Äquatorialafrika übertragen kann. M. Mayer sieht dagegen in Kochs Spirochäte überhaupt Spermatozoen und Wiese vermüßte in Wanzen schon 8 Tage, nachdem sie an Recurrenkranken gesogen hatten, Spirochäten. Das will allerdings nicht viel besagen, da selbst in den Läusen angeblich die Spirochäten zeitweilig verschwinden können. Doch fand Wiese während der Epidemie überhaupt keine Wanzen. Pino Pou hatte in Venezuela bei einem Rückfallfieber Glück mit der Übertragung auf Ratten durch Wanzen. Sinton fand weiter 1921, daß sich in Nordostpersien ein Rückfallfieber durch Läusebekämpfung, ohne Bekämpfung der vorhandenen Wanzen, vollständig unter-



drücken ließ. Auch Collier versuchte vergeblich Übertragung durch Wanzenstich zu erhalten. Andererseits hatte Külz 1917 von einer Mischepidemie mit Fleckfieber berichtet, bei der die Läusebekämpfung wohl das Fleckfieber, nicht aber das gleichzeitig herrschende Rückfallfieber beseitigte. Jedoch waren das einzige noch übrige Ungeziefer die Flöhe, über die immerhin eine Reihe negativer Übertragungsversuche vorliegen. 1920 hat Cragg darauf hingewiesen, daß das Rückfallfieber sich größtenteils in Indien in der warmen Jahreszeit abspielt und daher auch durch eine andere Übertragungsweise als durch Läuse übertragen werden müsse. Dem stellt Sergent die afrikanischen Beobachtungen gegenüber, welche alleinige Beteiligung der Läuse erkennen lassen. 1922 teilt dann Cragg mit, daß in Indien noch das erste Frühjahr besonders geeignet für Läuse sei und daß erst mit Mai die Leute läusefrei werden. Russel und Mitarbeiter wiesen dementsprechend für die Praesidentschaft Madras die Läuse als Recurrensüberträger nach. Daß die Hauptzeit für die von Läusen übertragenen Krankheiten das erste Frühjahr sein müsse bis zu der Zeit, wo die Wärme das Baden erlaubt, hat Martini bereits 1918 aus seinen Beobachtungen über die Reaktionen der Läuse auf Wärme gefolgert. So scheint also jetzt die Übereinstimmung allgemein, daß es ein Rückfallfieber oder eine engverwandte Gruppe von solchen gibt, die wohl ausschließlich durch Läuse übertragen werden, die Obermeieri-Gruppe der Spirochäten. In ihren Grenzgebieten müßten aber, z. B. in Indien oder Afrika andere Rückfallfieber, welche durch Zecken übertragen werden, sich mit ihnen mischen können. So mußte an der Goldküste der Überträger erst sorgfältig ermittelt werden, ehe man die Abwehrmaßnahmen ergreifen konnte. Es könnte also in solchen Gegenden nicht wundernehmen, auch einmal ein Fieber zu sehen, das sich jahreszeitlich nicht dem Gang der Verlausung anschließt. Im Gegensatz zu der Obermeieri-Gruppe werden nämlich andere Rückfallfieber durch Zecken übertragen, so das südafrikanische mit *Ornithodoros moubata* und *savignyi*, das persische mit *O. lahorensis*, *tholosanus* oder *Canestrinii* (Starobynsky u. a.), das des warmen Amerika mit *O. talaje*, venezuelensis, *savignyi* (?) als normalen Zwischenwirten. Dagegen verbreiten Läuse dieselben nicht, wahrscheinlich aber wohl noch andere *Ornithodoros*-arten und vielleicht gelegentlich sogar *Argas*. Heron weist für eine persische Epidemie allerdings ausdrücklich darauf hin, das *Argas* als Verbreiter nicht in Frage komme und Brumpt konnte *Sp. duttoni* 1908 mit *Argas* ebensowenig übertragen. Die erste Rückfallfieberepidemie der Vereinigten Staaten ist nach Briggs eine solche in Californien gewesen 1915. Er weist auf das dortige Vorkommen von *Ornithodoros* hin und legt die Epidemie diesen Zecken zur Last. Dabei scheint aber recht dunkel, wie der Erreger eingeschleppt sein soll. Für eine Epidemie des Sudans nimmt Kerrest Läuse als schuldig in Anspruch.

Die Frage der Entwicklung der Spirochäten im Überträger und des genauen Übertragungsweges ist viel umstritten. In der Laus verschwindet nach verschiedenen Autoren die Spirochäte nach einigen Tagen vollständig, um dann in der Leibeshöhle etwa vom 8. Tage ab in großer Zahl wieder aufzutreten. Nach einigen Autoren liegt hier eine echte Entwicklung vor, wahrscheinlich eine Auflösung in granulaartige Körperchen, wie sie auch in den Zecken beobachtet werden und aus denen dann später die Spirochäten regeneriert werden. Ansteckend sind die Läuse auch zu Zeiten, wo es nicht gelingt, Spirochäten zu fin-

den. Toyoda dagegen ist der Meinung, daß in der Laus bei genügender Sorgfalt zu allen Zeiten Spirochäten nachweisbar sind. Die ersten Cölomspirochäten sind nur außerordentlich fein und schlecht färbbar. Daß ihre Zahl aber zum mindesten eigenartigen Schwankungen unterworfen ist, läßt sich nicht bezweifeln. Kennedy hat Knospungsvorgänge an den Spirochäten beschrieben. Die Knospen sind eben auch kleine Granula. Die gleiche Streitfrage, ob eine als Entwicklung zu deutende Granulabildung aus den Spirochäten erfolgt, gibt es auch bei den Hühnerspirochäten und den Erregern von Zecken übertragener Rückfallfieber. Auch hier scheint die Mehrzahl der Autoren die Granulaphase abzuleugnen, während einige ihr lebhaft das Wort reden. Man kann wohl bei genügender Skepsis sagen, daß die Frage, ob eine Entwicklung der Spirochäten im Überträger vorkommt, weder im positiven noch im negativen Sinne sicher entschieden ist. Dafür: Balfour, Blanc, Breinl, Fantham, Hindle, Leishman, Brumpt; dagegen: von Prowazek, Marchoux und Couvy, Gleitsmann, Toyoda, Wittrock, Gonder u. a.

Die Mehrzahl der Autoren hat ferner bei Versuchen, nur durch Läusestich zu übertragen, negative Ergebnisse erhalten. So kommen Nicolle und Lebailly (z. B. 1920), Nicolle und Blanc und Sergent und Foley zu der Überzeugung, daß beim Kratzen den Läusen gelegentlich ein Bein abgerissen wird oder sie auch ganz zerdrückt werden, und daß es der Leibeshöhlensaft der Tiere ist, welcher von Spirochäten wimmelt und, in die Schrunden eingekratzt, die Rückfallfieberinfektion bewirkt (dafür auch: Goldberg, Töpfer ohne gewichtige Gründe). Verständlich wird dieser Weg durch die Leichtigkeit, mit der die Spirochäten den Eingang in die ungeschädigten Schleimhäute und in die Körperhaut finden (Mackie 1920). Mayer, Toyoda und Rocha-Lima nehmen auch Übertragungen durch Stich an, für deren, wenn auch vielleicht nicht eben häufiges, Vorkommen 2 von Rocha-Lima beobachtete Fälle zu sprechen scheinen, in denen andere Infektionswege ausgeschlossen sind. Daß bei den Läusen (wie bei *Ornithodoros*) die Spirochäteninfektion auf die Nachkommenschaft übergehen kann, haben Nicolle, Blaizot und Conseil schon 1913 angegeben. Rocha-Lima konnte einmal bei Serienschnitten durch Läuse das Eierstocksei bereits mit Spirochäten infiziert finden. Ferner beobachtete er auch solche in der Wand des Eileiters und in seinem Lumen. Das würde verständlich machen, daß dies Fieber etwas schwerer auszurotten ist als der Flecktyphus. Wichtig ist auch, daß von *Recurrens* durch *Catanei* langdauernd symptomlose Fälle bei Kindern in Algier beobachtet sind. Rocha-Lima erhielt einmal infizierte Läuse, obwohl keine der Personen, an denen die Tiere gesogen hatten, *recurrens*krank oder auch nur aus einer Gegend mit *Recurrens*epidemie war. Es erscheint hier wieder das Problem primärer Latenz und Keimträgerschaft sowie der sekundären Latenz und *Immunitas non sterilisans* (s. S. 453), dessen Lösung zu einem vollen Verständnis der Epidemiologie unerläßlich sein dürfte.

Bekämpfung des Rückfallfiebers durch Läusebekämpfung (Entlausen der Kleidung, der Wohnung und Betten sowie der Menschen selbst). Der Erfolg dieser Maßnahmen beweist am besten, daß andere, an sich vielleicht mögliche Infektionswege praktisch von geringer Bedeutung sind. So gelang es Fraenkel, Mäuse mit amerikanischer *Recurrens per os* zu infizieren, Uhlenhuth, sie auf

diesem Wege zu immunisieren. Dudgeon konnte Recurrensspirochäten im Urin nachweisen und Brumpt im Menstrualblut. Er vermutet daher, vielleicht nicht mit Unrecht, die Möglichkeit genitaler Infektionen. Neben die Entlausungsmaßnahmen tritt die allgemeine Sauberkeit, deren Ermöglichung zum Teil eine soziale Aufgabe ist. Ist doch das Rückfallfieber ein Begleiter von Not, Elend und Armut, und daher, wie Russell und Mitarbeiter für Indien zeigen, besonders in den fruchtbaren Gegenden, wo der Landarbeiter fremden Boden bestellt, verbreitet.

## 2. Frambösie.

Bezüglich der Frambösie hat schon Bancroft 1769 auf die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung durch Fliegen hingewiesen, ebenso Aliberd (zitiert bei Budd), und Wilson (1868) teilt dieselbe Volksauffassung in Westindien mit. Unter den Neueren gleichgerichtete Ausführungen bei Hirsch, Cadet, Nicholls, Robertson, Castellani. Letzterer konnte die *Sp. pertenuis* noch 2 Stunden nach der künstlichen Infektion aus Fliegen wiedergewinnen. Auch die Übertragung auf Affen mittels Fliegen gelang, doch unter sehr künstlichen Verhältnissen. Die Haut der Versuchsaffen wurde vorher skarifiziert. Es entspricht das der Vorstellung, daß die Fliegen die Infektion von den Geschwüren der Kranken auf zufällige Wunden von Gesunden übertragen. Bahr kommt dagegen zu der Meinung, die Verbreitung der Seuche stimme keineswegs zur Fliegentheorie. Clapier andererseits spricht sich für erheblichere Beteiligung der Fliegen aus, da sich die Primäraffekte meist an Stellen fänden, welche der Verletzung ausgesetzt sind; auch Gilles rechnet mit Fliegen bei der Verbreitung der Seuche. Nicholls hält *Oscinis pallipes* für besonders beteiligt (Westindien).

Über die Übertragung von Syphilis durch Insekten liegen Beobachtungen meines Wissens nicht vor, und es scheint für die Epidemiologie in der Tat solche Untersuchung überflüssig, da die bekannten genitalen und extragenitalen Infektionswege dieselbe durchaus aufklären. Aber rein theoretisch wäre es doch wissenswert, was aus *Spirochaeta pallida* im Organismus der Filzlaus oder von Kleiderläusen, Flöhen und Wanzen wird. Sind bei wenig bekleideten Völkern Übertragungen von syphilitischen Geschwüren durch Fliegen auf frische Wunden möglich? Würde gegebenenfalls Einimpfung durch ein stechendes Insekt direkt in die Blutbahn zu einer Infektion ohne Primäraffekt führen können, wie solche in der Literatur wiederholt erwähnt wird? Es scheint, daß die hier aufgeworfene Frage zur Erklärung einzelner Fälle doch nicht ganz müßig ist und ebensowenig für Schlüsse über die Geschichte der Syphilis in Zeiten und Kulturen ganz anderer Art, als sie uns in dem städtereichen Mitteleuropa etwa von der Zeit der Entdeckung Amerikas bis heute vorliegen.

## 3. Weilsche Krankheit.

Gleich nach Entdeckung der Spirochäte<sup>1)</sup> der Weilschen Krankheit, unabhängig durch Inada, Hoki, Ido und Kaneko in Japan und Uhlenhuth und Fromme bei uns, tauchte schon die Vermutung einer Übertragung durch Insekten auf (Stechmücken, Stechfliegen). Auf Stechfliegen wiesen zunächst

<sup>1)</sup> *Treponema* oder *Leptospira icterohaemorrhagiae* oder *icterogenes*.

Huebener und Reiter als vermutliche Überträger hin, Reiter (1916) stellt die „blinde Fliege“ *Haematopota* in den Vordergrund, er erwähnt daneben *Chrysops caecutiens* und findet eine ungenügende Übereinstimmung zwischen Mückenhäufigkeit und Vorkommen Weilscher Krankheit. Ebenso äußern sich Hecker und Otto für Übertragung durch stechende Insekten. Auch ein Artikel im Brit. med. journ. 1918, S. 765 spricht von der Hinfälligkeit der erregenden Leptospiren in Kot und Wasser und folgert daraus die Notwendigkeit eines Überträgers, obwohl Noguchi mit Mücken, Stuben- und Schmeißfliegen, Zecken und Blutegeln nur negative Ergebnisse erhalten habe. Besonders ist von Uhlenhuth und Kuhn auf die Übertragung durch *Stomoxys* hingewiesen und die Möglichkeit eines solchen Vorganges nachgewiesen. Positive Ergebnisse hatte auch Dietrich mit dem Versuch, durch Läuse die Krankheit von Ratte auf Ratte zu übertragen. Frommes Versuche einer Übertragung durch Flöhe, die auch Harzer vermutet hat, endeten negativ, ebenso wie die von Stokes, Ryle und Tytler, während von Benzúr in Rücksicht auf die angebliche Übereinstimmung in Zeiten der größten Fliegenhäufigkeit und des Maximums der Weilschen Erkrankungen auf die Stubenfliege verwies. Die japanischen Autoren sind aber der Meinung, und ihnen schließen sich Miller und Klose an, daß die Epidemiologie, vor allem das Vorkommen von Winterepidemien, nicht zugunsten solcher Annahmen spräche, und daß die Ratte, die als Reservoir diene, sowie die Verunreinigungen des Bodens und des Wassers durch die Ausscheidungen von Ratten und Menschen als ausreichende Erklärung der Epidemiologie anzusehen seien. Steht doch fest, daß die Leptospiren die intakte Haut (Nagelfalz) oder Schleimhaut (Conjunctiva) des Menschen durchdringen können. 1923 haben Blanchard, Lefrou und Laigret, von Wanzen ausgehend, die im Bett eines Kranken gefunden waren, 5 Meerschweinchenpassagen erhalten, ferner an solchen Virus-Meerschweinchen Wanzen infizieren und mit ihnen wieder Meerschweinchen anstecken können, während mit den Wanzen aus unverdächtigen Krankenbetten solche Ergebnisse nicht zu erhalten waren. Klinisch, aber nicht epidemiologisch, ähnelte diese Krankheit dem Gelbfieber. Arsenikalien wirkten. Ob es sich um die typische Weilsche Krankheit gehandelt hat, muß vorerst fraglich bleiben. Bonne konnte mit Brei von 4 Wanzen, welche 2 Tage vorher an Weil-kranken Meerschweinchen gesogen hatten, ein anderes infizieren. Zahlreiche andere Versuche, mit Brei oder Stich zu übertragen, schlugen fehl. Noc und Nogue denken bei einer Epidemie am Senegal offenbar in erster Linie an Läuse als Überträger.

Im ganzen scheint z. Z. die Mehrzahl der Autoren bei der Ansteckung des Menschen mit dieser Seuche dem Ungeziefer nicht viel Wert beizulegen.

#### 4. Gelbfieber.

Wenn auch schon 1853 Beauverthuy auf die Wahrscheinlichkeit der Gelbfieberübertragung durch Mücken hingewiesen hat (s. Agramonte), so ist es doch unstreitig das Verdienst von Carlos Finlay, durch sorgfältige epidemiologische Beobachtungen gezeigt zu haben, daß eine bestimmte Stechmückenart, „*Stegomyia fasciata*“<sup>1)</sup>, damals *Culex mosquito* genannt, der Überträger

<sup>1)</sup> *Stegomyia fasciata* heißt jetzt meist *Aedes fasciatus* oder *calopus* oder *argenteus* oder *aegypti*.

der Krankheit ist, und die amerikanische Kommission, bestehend aus Reed, Carroll, Agramonte und Lazear, überzeugt zu haben, daß Versuche nach dieser Richtung hin lohnend sein würden. Die Versuche der Kommission bewiesen, daß das Gelbfieber durch Mückenstiche übertragen wird, wenn andere Übertragungsmöglichkeiten ausgeschlossen sind, daß aber die Nähe des Kranken und die Berührung mit seinen Gebrauchsgegenständen nicht zur Übertragung führen, sofern Stechmücken der Spezies *Stegomyia fasciata* nicht vorhanden sind. Sie sind bestätigt unter besonders strengen Bedingungen von Marchoux, Salimbeni und Simond. Diese Autoren arbeiteten an Örtlichkeiten, wo kein Gelbfieber von Natur vorkam, mit Freiwilligen, bei denen vorherige Infektion sorgfältig ausgeschlossen war, und vermieden auch die Möglichkeit einer Luft- oder Wasserübertragung. Andere Stechinsekten kommen schon nach der Epidemiologie nicht in Frage. Weitere Versuche gleicher Art auch von Guiteras in Habana, Ribas in St. Paulo 3, Parker, Beyer und Pothier in Vera Cruz 1 und Rosenau mit den vorigen 1. Es ergab sich, daß die *Stegomyien* erst vom 12. Tage nach dem Saugen ab infektiös sind, dann aber bleiben sie es wenigstens bis zum 57. Tage (Reed), wahrscheinlich ihr ganzes Leben. Daß noch andere *Stegomyia*-arten übertragen könnten, ist nicht widerlegt, doch könnte in dieser Hinsicht nur *St. pseudoscutellaris* (*variegata* nom.) von Bedeutung sein, welche in der australischen und orientalischen Region ein ähnliches Haustier ist wie *fasciata* gewöhnlich in den Tropen. Durch infizierte, im Wasser ertrunkene *Stegomyien* wird dies für Menschen nicht infektiös, und auch *Stegomyien*larven, welche in solchem Wasser leben, geben keine infizierten Mücken. Wohl aber glückte es Marchoux und Simond einmal, mit einer *Stegomyie*, welche von einer infizierten Mutter abstammte, einen Gelbfieberfall zu erhalten. Guiteras sowie Reed, Carroll und Agramonte, Rosenau und Goldberger gelang das nicht. Praktisch spielen solche Verhältnisse, wie Marchoux und Simond selbst zugeben, keine Rolle. Daß allein die selbst-infizierte *Stegomyie* der Verbreiter des gelben Fiebers ist, zeigt vor allem die rasche Ausrottung des Gelbfiebers durch *Stegomyien*bekämpfung in Cuba, Panama, Rio und an anderen Orten. Auch beim Gelbfieber ist eine Ausrottung der Überträger zur Beseitigung der Seuchengefahr nicht nötig. Eine Herabsetzung ihrer Zahl, des sog. *Stegomyienindex*, genügt schon zu diesem Zweck. (Über *Stegomyienindices* s. Carter, Connor und Monroe.)

Die Epidemiologie des Gelbfiebers wird insofern durch die Mücken bestimmt, als die streng häusliche, nicht gern weitfliegende Mücke in erster Linie die Trägerin von Hausepidemien ist oder die Krankheit in die nächsten umliegenden Wohnungen und Häuser verbreitet. Die Verschleppung auf weitere Strecken besorgt in erster Linie der Mensch, gelegentlich wohl auch mit Wagen, Eisenbahn oder Schiff verschleppte *Stegomyien*. Warum aber steckt das Fieber vor allem nachts an? Nur wer an infizierten Plätzen nächtigt, wird krank, das haben Erfahrungen langer Zeiten ergeben. Und doch stechen die Mücken auch bei Tage. Marchoux und Mitarbeiter nahmen an, daß nur die jungen Mücken bis etwa zum 4. oder 5. Tage tags stechen, nachher nur nachts. Bestätigt ist das aber nicht, und Howard, Dyar und Knab stehen auf dem Standpunkt, die Mücken stächen zu allen Tageszeiten in jedem Alter. Vielleicht stechen unter normalen Verhältnissen, wo Blut jederzeit zur Verfügung steht, die Stego-

myien mehr nachts, wenn sie aber, wie oft die Versuchstiere oder auch Frischgeschlüpfte, in der Nacht vorher oder noch länger kein Blut erlangen konnten, auch tags. Daß das gelbe Fieber fast ausschließlich durch nächtlichen Aufenthalt erworben wird, wird dadurch allerdings nicht erklärt. Dem wird besonders die Annahme gerecht, daß die frühen Morgenstunden die eigentliche Stechzeit der Stegomyien sind. Die geographische Begrenzung der Seuche scheint nach unseren jetzigen Kenntnissen ganz von den Grenzen des Überträgers bestimmt zu sein. Kommt er, was in der Sommerzeit möglich ist, in kühlere Gegenden eingeschleppt, zur Vermehrung, so können auch außerhalb des eigentlichen Gelbfiebergebietes Epidemien auftreten, wie in Südfrankreich, England, Philadelphia usw. Keineswegs erklärt aber Lebensweise und Verbreitung der Mücke die ganze Epidemiologie. Wichtig ist für dieselbe, daß die Erkrankung Immunität hinterläßt. Der Erreger scheint nur während der Zeit vom 1. bis zum 3. Krankheitstage im Blut vorhanden zu sein, vielleicht auch schon während der Inkubation. Danach würde der Mensch wesentlich kürzer als die Mücke Träger der Seuche sein und diese für die Erhaltung derselben das notwendigste Glied ausmachen. Beide Eigenschaften der menschlichen Erkrankung erklären, warum heftige Gelbfieberepidemien oft nach kurzer Dauer erlöschen und die Seuche nur in großen Städten endemisch bleibt. Da nach Noguchi im Blute der Erreger sehr spärlich zu sein scheint — zu Übertragungen durch Impfung fand er 1—2 ccm Blut notwendig —, kommt es wahrscheinlich in den Mücken zu einer Vermehrung des Virus.

Unter ländlichen Bedingungen flackert die Epidemie in einer Gemeinde oder Gehöft auf und brennt durch Immunisierung der Bewohner aus (Carter 1916, 1917), wird anderswohin verschleppt und pflanzt sich so sprungweise durch das Land fort. Die Fälle sind dabei zweifellos zahlreicher, als sie zur Meldung kommen, da besonders bei den Kindern das Fieber atypisch und milde verläuft. Ob dies der einzige Weg ist, wie sich die Fieber in Endemiegegend behaupten, ist fraglich. Die Vererbung in Stegomyien scheint nicht ausreichend sicher bewiesen und würde, wenn vorhanden, auch in den sanierten Städten doch sporadische Fälle erwarten lassen. Anzunehmen, daß die Immunität eine unzureichende sei und daher leichte Fälle bei schon früher Erkrankten häufiger vorkommen, stößt auf Schwierigkeiten. Daß die Infektion eventuell chronischer sein könnte und unter Umständen nach langer Zeit Parasiten wieder im Blut erscheinen könnten, liegt nahe, wenn man die Auffassung von Otto (1913) teilt, daß die Untersuchungen von Simond, Aubert und Noc sowie die von Boyce die Häufigkeit von Rezidiven dargetan hätten. Endlich hat man auch daran gedacht, daß Hunde, Katzen und Affen Träger des Virus sein könnten (Aréjula, Corre, Cornillac, Balfour, Macfie und Johnston). So will man während der Gelbfieberepidemie in Gibraltar ein Affensterben beobachtet haben<sup>1)</sup>. Das könnte auch auf Afrika zutreffen, wo die Menschenaffen durchaus unter Bedingungen leben, daß sie nicht domestizierten Stegomyien zugänglich sind. Gerade die afrikanische Endemie, die wiederholt überhaupt abgestritten wurde, macht noch mehr Kopfzerbrechen (White, Leonard, Boyce, Rice, Müller, Deprez, Colonial Office Rpt., Guiteras) als die amerikanische, wo

<sup>1)</sup> Experimentelle Übertragungen auf Affen und andere Tiere sind gelungen.

besonders die Frage nach der Bedeutung der „vomiting sickness“ von Jamaica vielleicht noch nicht endgültig geklärt ist (Hoffmann, Seidelin, Villejean, Macdonald, Connor, George). Immerhin muß man nach neuesten Angaben doch annehmen, daß das Gelbfieber an der Westseite Afrikas endemisch ist, und die Geographie der Untergattung *Stegomyia* läßt wohl darauf schließen, daß *St. fasciata* aus der Alten Welt stammt und daher wohl auch das an sie gebundene gelbe Fieber.

Die Entdeckung der erregenden Spirochäte „*Leptospira*<sup>1)</sup> *icteroides*“ durch Noguchi hat rücksichtlich Epidemiologie und Bekämpfung der Seuche bisher wenig gebracht. Wichtig ist vor allem der Nachweis, daß der Erreger sich bei Temperaturen von 18–37° gut entwickeln kann, wenn er auch am besten bei 26° in den Mücken gedeiht. Dem Erreger zieht also das Klima weit weniger enge Grenzen als dem Überträger. Nach Hoffmann u. a. fällt die Ähnlichkeit der pathologischen Veränderungen, die dieser Organismus bei Versuchstieren hervorruft, mit denen der Weilschen Krankheit auf. Auch Agramonte hält es nicht für wahrscheinlich, daß Noguchis *Leptospira* der Erreger des gelben Fiebers sei, und führt für diese Meinung Guiteras, Lebredo und Recio an.

Wie bei der Malaria, so ist auch beim gelben Fieber nicht das Vorkommen der *Stegomyien* an sich, sondern eine gewisse Häufigkeit derselben Vorbedingung für die Epidemie (Gorgas). Wo dieser „*Stegomyien*pegel“ nicht überschritten wird, ist seuchenhafte Ausbreitung der Krankheit nicht zu befürchten.

Die Gelbfieberbekämpfung geschieht durch *Stegomyien*bekämpfung und zwar durch Ausschweifen der Räume, in denen der Kranke gewohnt hat. Gelbfieberstationen müssen ängstlich von Mücken frei gehalten werden (Drahtgaze, Doppeltüren). Als Vorbeugung und zur Ausrottung des Fiebers ist dauernder Kampf gegen die *Stegomyien* erforderlich. Es hat sich gezeigt, daß, wenn der Index unter 10% gedrückt ist, d. h. wenn weniger als 10% der möglichen Brutplätze wirklich Larven enthalten, die Gelbfiebergefahr als beseitigt angesehen werden kann.

Besonders erfolgreiche Beispiele der Gelbfieberbekämpfung sind die in Havanna durch Gorgas und Guiteras, die in Rio durch Oswaldo Cruz, die in der Panamakanalzone durch Gorgas (s. hierzu Howard, Dyar und Knab; Le Prince und Orenstein; Cruz; Agramonte; die unendlich reiche Literatur über die Technik der *Stegomyien*bekämpfung und ihre praktischen Erfolge kann hier nicht angezogen werden).

### 5. Multiple Sklerose.

Verschiedene neuere Arbeiten kommen zu dem Ergebnis, daß auch diese Erkrankung infektiös sei, einige haben sogar eine Spirochäte als Erreger angesprochen. Andere äußern sich zu diesem Befund skeptisch. Zuelzer in Prowazeks Handbuch vermutet in diesen Spirochäten aber Artefakte („Pseudo-spirochäten“).

Steiner hat anamnestisch festgestellt, daß in 43 unter 85 der Fälle ein Zeckenbiß der Erkrankung kürzer oder länger vorausgegangen sei. Wenn es sich hier um eine durch Zecken übertragene Krankheit handeln würde, würde

<sup>1)</sup> *Treponema*.

das gut zu der Tatsache passen, daß das Leiden besonders unter Landleuten vorkommt. Weitere Untersuchungen sind erforderlich.

## VII. Ungenügend bekannte Erreger.

### 1. Denguefieber.

Beim Denguefieber gelang es 1903 Graham, 5 Fälle von künstlicher Übertragung mit einer Stechmücke zu erzielen, die er als *Culex fatigans* anspricht. Die Versuche sind zum Teil in einem hochgelegenen denguefreien Platz vorgenommen, so daß zufällige Infektionen ausgeschlossen waren, da nur die infizierten Mücken dorthin gebracht waren. Ashburn und Craig machten 1907 Versuche, von denen 8 negativ verliefen, während einer ein einwandfreies positives Ergebnis brachte. Auch hier wird die übertragende Mücke *Culex fatigans* genannt. Anderen Autoren, so Agramonte (die benutzten Mücken waren *C. stimulans*, *tarsalis*, *Steg. fasciata*) und Carpenter und Sutton, mißlangen entsprechende Versuche. Guiteras und Finlay konnten mit *C. pipiens*<sup>1)</sup> keinen Erfolg erzielen. Das Verschwinden des Denguefiebers bei gegen Malaria oder Gelbfieber gerichteter Mückenbekämpfung sowie epidemiologische Daten, die besonders Graham anführt, sprechen sehr für die Stechmückenlehre. 1911 vertritt Legendre auf Grund epidemiologischer Tatsachen die Meinung, daß Dengue in erster Linie durch Stegomyien verbreitet werde. O'Gorman Lalor sprach dann 1913 die Vermutung aus, daß *Steg. fasciata* der Epidemiologie nach als Überträger für Indien in Frage komme, und diese Auffassung hat mehr und mehr Boden gewonnen. Cleland und Bradley fanden 1916 *C. fatigans* und Stegomyien in verseuchten Orten. Mit Stegomyien konnten sie 4 positive unter 7 einwandfreien Übertragungsversuchen erreichen, mit *Culex* dagegen keinen von 2. Koizumi, Yamaguchi und Jonomura (s. a. Yamaguchi, Koizumi und Jonomura) erreichten Übertragung mit *Steg. scutellaris* und *Aedes* (*Desvoidyia*) *obturbans*, nicht aber mit *C. fatigans*. Erstere Autoren wiesen auch auf die Übereinstimmung in der Verbreitung von Dengue und Stegomyien in Australien hin. MacCulloch nennt 1918 wieder *Culex fatigans* in erster Linie. Während sonst allgemein die mückenreiche Zeit als Denguezeit angesehen wird, findet Hanabusa umgekehrt bei einer japanischen Truppe in Formosa die Epidemie in der mückenarmen. Wie Cleland und Mitarbeiter, weisen auch Goldsmid und Crosse weiterhin für Australien auf die epidemiologischen Verhältnisse, welche die Stegomyienlehre begünstigen, hin. 1917 erklärt Archibald bei einer sudanesischen Epidemie *St. fasciata* als einzige anwesende Mücke, und Stefko macht 1917 für die Epidemie in Trapezunt den gleichen Überträger verantwortlich. Derselben Ansicht schließen sich für die letzten Epidemien in den Südstaaten der Union Scott (1923, Louisiana) und Rice (1922, Texas) an, s. a. Chandler und Rice sowie Bonne (1923) für Surinam. Craig stellt 1920 die Übertragung durch *Stegomyia* als bewiesen, die durch *Culex* als problematisch hin. Ebenso Bishopp (1923) und Armstrong (1923). Diese Auffassung kann man in Rücksicht auf die alten Beobachtungen von Graham und Ashburn und Craig nur verstehen, wenn man bedenkt,

<sup>1)</sup> Zitiert nach Doerr und Russ. Es hat sich wohl um *C. fatigans* gehandelt.



daß in jener Zeit Diagnosen von Stechmücken etwas unvorsichtig gestellt sind. Immerhin wird man an der Feststellung von Koizumi und Mitarbeitern betreffend *Aedes obturbans* festhalten müssen, um so mehr, als man annehmen muß, daß auch die Mücken obengenannter älterer Autoren sicher keine *Stegomyia* gewesen sein dürften, die in der ganzen Welt ja genügend bekannt sind. Vielleicht übertragen auch noch andere *Aedes*-arten.

Arbeiten, welche nur auf Stechmücken als Überträger hinweisen, sind zahlreich (siehe Rouché, King, Clark, Adrien, Bridwell, Kraus und Rosenbusch, Loughnan, Stitt, McCoy). Besonders wird dieser Punkt beachtet, da die klinische Unterscheidung von Pappataci- und Denguefieber nicht immer leicht, in atypischen Fällen überhaupt unmöglich ist, sofern man nicht den Charakter der ganzen Epidemie heranzieht bzw. auf die in der Gegend vorkommenden Überträger achtet, siehe z. B. Birt (1913), Smith (1913). Immerhin gibt es einige Autoren, welche die beiden Krankheiten überhaupt nicht unterscheiden möchten, z. B. Megaw, Sarreilhé, oder auch an eine Übertragung der Dengue durch Phlebotomen denken, z. B. Couvy (s. a. Adrien). Doch beweist der ihm geglückte Versuch, durch Injektion zerriebener Phlebotomen das Fieber zu erzielen, nichts. Die Mehrzahl der Autoren hält aber Dengue und Pappataciefieber für getrennte nosologische Einheiten, so Doerr, Birt, Schilling, da Rocha-Lima<sup>1)</sup> u. a. Aravandinos stützt das noch durch die Beobachtung in Griechenland, daß das Pappataciefieber endemisch ist, die Dengue aber ab und an in den Hafentorten heftige Epidemien macht. Die Verschiedenheit der Überträger geht aus einem Bericht von Belille hervor. Von der Besatzung eines Kriegsschiffes erkrankten an Pappataciefieber nur diejenigen, welche auf Wache auf der Insel Suda gewesen waren, die arm an Stechmücken, aber reich an Phlebotomen war. Auf dem Schiff selbst wimmelte es von ersteren und fehlten letztere.

Während der Erreger unbekannt war, hat Couvy 1921 eine Spirochäte der Krankheit gefunden, ebenso Stocker 1923 und De Faria im gleichen Jahre, Chandler und Rice konnten aber diese Beobachtung nicht bestätigen. Dagegen haben Duval und Harris 1924 einen kleinen kokkenartigen filtrierbaren Organismus erhalten, mit dessen späteren Subkulturen sie bei Meeresschweinchen die gleichen Erscheinungen an Körperwärme und Blutbild hervorrufen konnten wie mit frischem Dengueblut. So muß zur Zeit die Frage nach dem Erreger der Dengue offenbleiben.

Hat auch als Überträger in erster Linie *Aedes (Stegomyia) fasciatus* zu gelten, so ist offenbar doch die Seuche vom gelben Fieber gut unterschieden. Die Epidemiologie erscheint durch diese Verhältnisse ebenso vollständig erklärt wie die des Gelbfiebers und ist ihr sehr ähnlich, wie sich auch in den wohl auf *Stegomyia fasciata* gestützten Schiffsepidemien ausspricht (Rouché). Bekämpfung der Dengue mit Mückenbekämpfung, womit E. H. Ross in Port Said sehr guten Erfolg hatte. Die sonst alljährliche Epidemie verschwand.

## 2. Pappataciefieber.

Erst 1886 wurde die vorliegende Erkrankung von Pick als eine nosologische Einheit *sui generis* erkannt. 1905 gab Taussig eine ausgezeichnete Beschreibung

<sup>1)</sup> In Prowazeks Handbuch.

des Fiebers und kam bereits auf Grund des Seuchenganges darauf, daß die Phlebotomen die Überträger sein müßten. 1908 hat sich dann eine österreichische Militärkommission im Adriagebiet näher mit dem „Papatasi“-Fieber beschäftigt, und vor allem ihr Mitglied Doerr hat vorbildliche Übertragungsversuche gemacht. Er hat nämlich Pappatacimücken (*Phlebotomus papatasii*) in dem Seuchengebiet infiziert und dann in die seuchenfreien, hohen Karstorte, andere nach Wien geschickt und dort an Versuchspersonen saugen lassen. Ein großer Teil der Versuche ergab Übertragung auch in den an sich seuchenfreien Plätzen. 1910 hat Birt eine gleiche Versendung des Fiebers in den Phlebotomen von Malta nach London vorgenommen. Das Fieber mit Wanzen zu übertragen mißlang. Tedeschi und Napolitani berichten ebenfalls von gelungenen Übertragungsversuchen mit Phlebotomen. Taussig stellte fest, daß epidemiologisch gute Übereinstimmung zwischen Vorkommen der Seuche und der Phlebotomen herrscht. Durch bloßes Zusammenlebenlassen von Kranken mit Gesunden kommt, sofern Phlebotomen fehlen, nach Doerrs Versuchen die Übertragung nicht zustande. Wenn trotzdem Hausepidemien häufig sind, liegt es an der geringen Flugweite der Überträger. Da diese nächtliche Tiere sind, wird die Krankheit nachts übertragen. Von italienischen Autoren: Sarlo - Bisogni, Gabbi, De Luca wird darauf hingewiesen, wie gern sich die Phlebotomen in verfallenen Häusern oder Schuttstätten einnisten und dort überhandnehmen und wie sich daraus der Pappataciefieberausbruch nach dem Erdbeben in Messina erklärt, der erst mit den Aufräumungsarbeiten allmählich zurückging. Eine große Anzahl weiterer Veröffentlichungen betont eigentlich stets nur das zeitliche und örtliche Zusammenstimmen der Epidemien mit der Phlebotomenhäufigkeit (Mollow, Sarrailhé, Brack, Hartley, Higgins, Lambert, Adelman, Delmege und Staddon, Schilling). Letztere fällt in die warmen Monate vom Mai bzw. Juni bis September. Auch die gute Wirkung eines engmaschigen Moskitonetzes gegen die Ansteckung ist sicher sehr beweisend. Immerhin gibt es auch Gegenden mit Phlebotomen ohne Pappataciefieber, so Frankreich, die höheren Orte Mazedoniens, wie Prilep u. a. Alle Übertragungsversuche sind bisher angeblich nur mit *P. papatasii* ausgeführt, so daß man behaupten könnte, er sei der einzige Überträger, doch berichtet für Georgien, also das mediterrane Gebiet, Kandéla ki von solchem Fieber, das aus epidemiologischen Gründen nur auf *P. perniciosus* zurückgehen kann, und Tonnoir meint sogar, sein *P. neglectus* sei wahrscheinlich ein wichtigerer Überträger als *papatasii*, da sein Verbreitungsgebiet östlich der Adria mit dem des Hundsfiebers besonders gut übereinstimme. Bis vor kurzem kannte man das Fieber nur aus der Mittelmeergegend, inzwischen ist es aber aus Indien (Graham, Houston, Suhr), Mittel- und Südamerika u. a. O. bekannt geworden. In letzteren Gebieten werden ebenfalls unzweifelhaft andere Phlebotomen die Missetäter sein. Man weiß, daß der Erreger filtrierbar ist, und hat lange eine Entwicklung in den Phlebotomen angenommen, die erst 6—8 Tage nach dem Stechen infektiös werden. Die Krankheit hat dann 2—7 Tage Inkubation (Cameron). Neuerdings glaubt Wittingham eine *Leptospira* als Erreger nachgewiesen zu haben. Damit würde die Analogie zu Gelbfieber und Dengue eine fast vollständige werden, wie sie ja auch epidemiologisch ist. Auch Pappataciefieber scheint nur eine sehr kurze Zeit ansteckungsfähig zu sein, nur in den ersten

2 Tagen, die Immunität scheint aber eine recht unvollkommene (Mollow, Cameron), und Rückfälle (oder Wiederinfektion) werden sehr oft in verschiedenen langen Abständen von der Ersterkrankung beobachtet. Daher ist auch die Frage der Durchwinterung der Seuche nicht als geklärt anzusehen. Wir wissen nicht sicher, ob nicht noch nach dem Winter Rückfälle möglich sind. Andererseits hat Wittingham (s. *Phlebotomus fever*) aus Eiern infizierter Phlebotomen, die er nach London schickte, die Mücken gezüchtet und mit ihnen Infektionen erhalten, so daß der Übergang des Virus von einer Generation auf die andere offenbar möglich ist entweder durch Infektion der Eier oder indem sich die Larven am Kot oder den Überresten der voraufgehenden Generation infizieren. Endlich haben Brack bei Pferden und Wakeling bei Rindern während der Epidemiezeit kurzfristige Fieber beobachtet. Auch die Frage, ob es ein Reservoir der Seuche gibt, wäre also noch zu lösen. Bekämpfung durch engmaschige Moskitonetze (s. O'Gorman), durch Vermeiden von Geröll, Schutt, sauberen Verputz der Wände usw., Siedelung an luftigen Orten, die den Überträgern nicht zusagen, hat zum Teil schon gute Erfolge gegeben (Higgins, Schilling, Mollow). (Über die Trennung des Pappataciefiebers von der Dengue siehe diese.)

### 3. Trachom und andere Augenerkrankungen.

Daß beim Trachom außer Gebrauchsgegenständen auch Fliegen als Vermittler der Ansteckung wirksam werden können, ist eine lange ausgesprochene Meinung [Budd (1862) und Howe (1888) für Ägypten, Laveran (1880) für Biskra, Berry (1892)]. Nuttal und Jepson (1909) schließen sich dieser Meinung an, ebenso Petit (1923) für Tunis, wenn auch Müller (1900) die Bedeutung der Fliegen für gering hielt. Nicolle und seine Mitarbeiter haben allein exakte Versuche in dieser Richtung gemacht und gefunden, daß Fliegen noch 24 Stunden nach ihrer Infektion die Seuche auf gesunde Affen übertragen können. So sieht denn auch Petit in der Fliegenbekämpfung ein wichtiges Mittel der Trachomverhütung, und die Tatsache, daß diese Seuche im Osten so ansteckend ist, in Deutschland aber, wo sie durch polnische Schnitter dauernd eingeführt wurde, so gut wie gar nicht ansteckte, läßt sich wohl auch in dieser Richtung verwenden.

Für die *Epitheliosis desquamativa*, eine Augenerkrankung der Südsee, entwickeln Leber und Prowazek ebenfalls die Fliegentheorie. Das gleiche nimmt Allen für die infektiöse Keratitis in Ägypten an. Die Auffassung von Schwarz und Hubbard, daß das „sore-eye“ in Florida besonders durch die Fliege *Hipelates punio* übertragen werde, hat anscheinend in neuerer Zeit keine weitere Erörterung gefunden. Steudel allerdings sieht in Benutzung desselben Tuches zum Augenauswischen den Hauptweg der Übertragung.

Welander berichtet von einem Fall von Hausinfektion in einer Klinik, wo eine Berührung od. dgl. ausgeschlossen war und lediglich Fliegen nach seiner Meinung die Übertragung vermittelt haben können. Es handelte sich um eine Gonokokkenconjunctivitis. Die Frage eines Zusammenhanges der Gonokokken und Trachomerreger, die eine Zeitlang lebhaft erörtert wurde, steht hier nicht zur Besprechung. Ebensowenig der Zusammenhang zwischen Influenzabacillen und Koch-Weekschen. Als Verbreiter der letzteren ist von Castellani und Chalmers besonders *Microneurum funicula* verdächtigt.

Bei der durch letztere hervorgerufenen Entzündung hat schon Koch die Fliegen als mitschuldig an der Übertragung verdächtigt. „Bei der Verbreitung der besprochenen ansteckenden Augenkrankheiten, welche ohne die unglaubliche Indolenz der ärmeren arabischen Bevölkerung wohl nie eine so große geworden wäre, dürfte die Fliege die Hauptrolle spielen. Es wird dieser Annahme jeder zustimmen, der es gesehen hat, wie die Gesichter der Kinder von jenen Tieren heimgesucht werden, vielfach mit Hautausschlag behaftet, mit den Überresten von Naschwerk beschmiert, verschwindet das Antlitz dieser im Sonnenschein vor den Hütten spielenden Kleinen nicht selten vollständig unter der schwarzen, von unzähligen Fliegen gebildeten Decke. Dabei ist die Plage so etwas Gewohntes, daß weder die Mütter noch die Kinder selbst irgendeinen, wie sie allerdings wissen, doch vergeblichen Versuch machen, die zudringliche Gesellschaft zu verscheuchen. Auch sind es ohne Zweifel gerade die Augen, welche die größte Anziehungskraft für die Fliegen besitzen, eine Wahrnehmung, welche sich auch den Mitgliedern der Kommission in Ägypten bald genug aufgedrängt hat. Die bessersituierten Europäer kennen die aus den geschilderten Verhältnissen entstehenden Gefahren und schützen ihre Kinder gegen die ansteckenden Augenkrankheiten nur dadurch, daß sie dieselben stets nur mit einem die Fliegen nicht durchlassenden Schleier versehen ins Freie führen lassen.“ Müller, Lakah und Khouri sprechen sich im gleichen Sinne aus. Müller meint allerdings, daß im Mai und Juni die Fliegen wegen der sehr großen Trockenheit die Krankheitskeime nicht virulent zu übertragen imstande seien. Später, im August und September, ist das aber eher denkbar. Erstere Zeit, Mai bis August, ist jedoch nach Lakah und Khouri gerade diejenige der Koch-Weeks-Conjunctivitis, August, September aber die der Blennorrhöe. Immerhin dürften auch in den trockenen Monaten die ersten Bakterien im Darm der Fliege recht ungefährdet von der Trockenheit sein, doch sind mir leider Versuche über ihre Haltbarkeit im Fliegendarm nicht bekannt geworden. Die von Axenfeld (Kolle-Wassermann) gebrachte Gegenüberstellung der Feuchtigkeitskurve und epidemiologischen Koch-Weeks-Kurve läßt gute Parallelität der Krankheit mit der Fliegenzahl vermuten.

Xerosebacillen hat Torrey von der Oberfläche von wilden Fliegen isoliert.

Elliot (in: Byam und Archibald) führt die Fliegen ganz allgemein als Conjunctivitisverbreiter auf und betont besonders ihre Leistung bei Besprechung des Trachoms.

#### 4. Pocken.

Bezüglich der Pocken gibt uns Hervieux (1904) eine Beobachtung von Laforque wieder, der glaube, daß die Fliegen in der Verbreitung dieser Seuche eine große Rolle spielen, weil er in Tamorno-Djedida in der Provinz Constantine das Vorkommen der Seuche während einer Epidemie auf den fliegenreichen Teil eines Dorfes beschränkt fand. Nach Ternis Versuchen nimmt das Pockenvirus in den Fliegen sogar an Wirksamkeit zu. Die Fliegen seien echte Zwischenwirte des Virus, Stomoxys könne es durch Stiche übertragen, dann entstehe eine Lokalerkrankung. Durch Verschlucken infizierter Fliegen könne eine allgemeine Erkrankung hervorgerufen werden. Die Versuche scheinen bisher keine Bestätigung gefunden zu haben. Neuerdings erwähnt Hunziker aus der Schweiz

Fliegen in Zusammenhang mit Pocken. Es traten Fälle in der Nähe des Krankenhauses auf, deren Entstehung durch Kontakt ausgeschlossen sei, so daß dem Autor nur die Fliegenlehre übrigzubleiben scheint.

### 5. Rheumatismus.

In den Transactions of the Society of trop. med. a. hyg. (Bd. 13, S. 83) 1920 spricht Charke die Vermutung aus, daß Ratten das Reservoir und Flöhe die Überträger des Rheumatismus seien. Daher fehle der Rheumatismus in den konföderierten Malaienstaaten und anderen tiefliegenden tropischen Ländern.

### 6. Verruga peruviana.

In dem westlichen Teile der Kordilleren kommt in Peru<sup>1)</sup> eine merkwürdige Seuche, die Carrionsche Krankheit, vor, zwei in manchen Punkten recht verschiedene Krankheitsbilder. Das Oroyafieber setzt nach 15—40 Tagen Inkubation mit meist hohem Fieber ein und führt unter dem Bilde einer perniziösen fieberhaften Anämie in 75% und mehr der Fälle zum Tode. Die andere, die Verruga, welche mehrere Monate bis 1 Jahr Inkubationszeit hat, zeigt als hervorstechendstes Symptom einen nodulösen oder papulös-miliaren Hautausschlag. Auch bei ihr entsteht Anämie und sind meist Fiebererscheinungen vorhanden. Noch andere gemeinsame Punkte kommen beiden Seuchen zu. Vor allem treten sie sehr viel vergesellschaftet auf, sie scheinen genau an die gleichen Gegenden gebunden. Meist geht das Oroyafieber den Verrugas voraus, beide können aber auch gleichzeitig vorhanden sein, ja, in seltenen Fällen können die Verrugas das Bild einleiten. Carrion, ein Peruaner Student, hat, um die Frage der Zusammengehörigkeit beider Seuchen zu klären, sich mit dem blutigen Saft einer Verruga geimpft und ist dann an Oroyafieber gestorben. Es ist aber die Möglichkeit einer Mischinfektion des Ausgangsfalles nicht ausgeschlossen. Fälle von reiner Verruga peruviana sind offenbar sehr selten. Die amerikanische Kommission (Strong und Mitarbeiter) fand unter 22 Fällen einen, den sie für nicht mit Oroyafieber infiziert hielt. Sie ist der Meinung, daß es sich um zwei verschiedene nosologische Einheiten handelt und das Oroyafieber auch jenseits des Verrugasgebietes verbreitet ist, während die Mehrzahl der älteren Autoren, aber auch heute noch Townsend und andere, beide Bilder als Erscheinungen derselben Krankheit auffassen.

Schon seit den Zeiten der Eroberung Perus durch die Spanier ist die Seuche bekannt und hat große Verluste an Menschenleben bereitet. Die gründlichste Beschreibung gab Odriozola. Die Krankheit beschränkt sich auf tief eingeschnittene Täler in 400—2000 m Höhe mit Felswänden aus Graniten und Dioriten und fruchtbarem Tonboden. Dadurch, daß die engen Felswände die Bergwinde nicht einlassen, herrscht tropisches Klima in diesen Quebradas. Die Krankheit ist zweifellos nicht ansteckend von einem Menschen auf den andern. Doch genügt eine Nacht im Seuchengebiet, um sie sich zu holen (Gomez), während Arbeiter, welche im Seuchengebiet arbeiten, aber außerhalb desselben nächtigten, nicht befallen wurden (Darling). Es finden sich also gewisse Analogien zu der Verbreitung von Malaria und Felsengebirgsfleckfieber, und dieselben

<sup>1)</sup> Über die Verbreitung siehe Gomez und da Rocha - Lima.

Momente lassen auch hier an Gliederfüßler als Überträger denken, und die Ansicht der Eingeborenen, die auch Tschudi teilte, daß das Wasser die Ursache sei, verwerfen. Tupper bringt zuerst die Miasmentheorie klar zum Ausdruck, die dann auch vorherrschte, bis die Erfolge der Lehre von der Insektenübertragung sich auf diesem Gebiete bemerklich machten. Plehn hat sie 1905 ausgesprochen, und Townsend hat die Insektenfauna der Gegend untersucht mit dem Ergebnis, daß nur eine auf die Quebradas beschränkte Phlebotomusart, *Phl. verrucarum*, der Überträger sein könne. Diese Tiere saugen nicht nur am Menschen, sondern daneben an anderen Warm- und Kaltblütern, so daß der Übergang der Erreger von solchen auf den Menschen möglich scheinen würde, um so mehr, als die ältere Literatur auch von allen möglichen Tieren denen des Menschen entsprechende Verrugas angibt. Leider sind diese noch nicht ausreichend untersucht. Odriozola konnte einen Hund infizieren, Jadassohn und Seiffert Affen, jedoch nur lokal und bis zur dritten Passage, ebenso Mayer, Rocha-Lima und Werner und die amerikanische Kommission, welche auch auf Kaninchenhoden überimpfen konnte. Der Erreger steht noch nicht fest. Beim Oroyafieber wird allgemein seit Biffi ein bacillenähnliches Gebilde beschrieben in den roten Blutkörperchen, das die amerikanische Kommission *Bartonia bacilliformis* getauft hat und als Erreger des Fiebers anspricht, während andere Autoren darin nur Degenerationserscheinungen der roten Blutkörperchen sehen. Die *Bartonia* wurde, wie gesagt, von der Kommission in einem Falle angeblich reiner Verruga vermißt. Schon Darling betont, daß die Einschlüsse mit dem Ausbruch der Warzen verschwinden, während Mayer, Rocha-Lima und Werner gerade bei diesem Stadium stronglyoplasmenartige Zelleinschlüsse fanden. Galli-Valerio hat in einem Falle anaplasmaähnliche Einschlüsse in den roten Blutkörperchen gesehen, während er in anderen Fällen offenbar, wie auch Bassett-Smith, die *Bartonia* vor sich hatte.

Townsend's Ergebnisse mit seinem Phlebotomus sind nun, abgesehen von der genauen Übereinstimmung in der Verbreitung, folgende 1913 berichtet er, daß er durch 20 zerriebene wilde Phlebotomen der Fiebergegend bei einem Hunde die Verruga erzeugt habe. Das Exanthem erschien allerdings schon am 6. Tage nach der Infektion. Auch ein zweiter Infektionsversuch am Hunde glückte. Ferner ließ er einen Affen, *Cebus copticinus*, tagelang an einer Stelle, wo abends viele Phlebotomen hervorkamen, 10. X. bis 6. XI. Der Affe ließ im Blut die *Bartonia* erkennen und erkrankte am 13. XI. mit Verruga. Er konnte ferner an einem Assistenten, der am 17. IX. 1913 im Verrugagebiet von Phlebotomen gestochen war, am 1. X. die Bartonien, am 25. X. Fieber bis zum 15. XI. und am 24. XII. die ersten Zeichen des Verrugaausbruches wahrnehmen. 1915 berichtet Townsend dann, daß als Reservoir eine Eidechse in Frage komme, *Tropidurus peruvianus*, deren Blut auf Meerschweinchen verimpft, dort die *Bartonia* erscheinen lasse. Spruchreif erscheint die Überträgerfrage heute noch nicht.

Die von anderer Seite verdächtige *Phalangomyia debilis* kommt in dem Seuchengebiet schon gar nicht vor.

### 7. Poliomyelitis.

Bei dieser Seuche hat sich vor allen Wickman auf Grund eingehender Untersuchungen der schwedischen Epidemie 1905 für die Kontagiosität aus-

gesprochen. 1912 vertreten Neustädter und Thro die Infektion mit Staub durch den Nasopharynx auf Grund von Versuchen mit dem Staub aus Krankenzimmern. Eine Ausscheidung des Virus durch die Nasenschleimhaut ist im Versuch von Flexner und Lewis dargetan. Es kann in den oberen Luftwegen 6 Monate lang nachgewiesen werden. An kranken Menschen und Leichen wiesen Kling, Wernstedt und Pettersson das Virus in den Sekreten von Mund, Nase, Rachen und Darm nach. Daß dasselbe sich auch in Milch oder Wasser lange hält, gibt Landsteiner nach seinen zusammen mit Levaditi ausgeführten Untersuchungen an. So scheinen also alle Vorbedingungen für Kontaktinfektionen gegebenenfalls mit gesunden Zwischenträgern und eine Erklärung der Epidemiologie aus ihnen gegeben. Als Eintrittspforte galt in erster Linie die Schleimhaut der oberen Luftwege nach Infektionsversuchen von Leiner und v. Wiesner, dann wohl auch die des Darmkanals.

Für das eigentümlich verstreute Auftreten der Fälle muß dann allerdings eine besondere Erklärung gesucht werden. Man hat dazu entweder das Vorkommen einer größeren Zahl leichtkranker oder gesunder Infizierter angenommen (Literatur s. Landsteiner, S. 451), wie dann auch Kling und Mitarbeiter sich von dem Vorhandensein des Virus in den Sekreten von typisch Kranken, abortiv Kranken und Gesunden überzeugten; dementsprechend geben die Berichte verschiedener Epidemien neben typischen Poliomyelitisfällen solche Landryscher Paralyse, solche mehr encephalitischen Charakters und abortive Fälle verschiedenen Grades (so z. B. Harbitz für Norwegen). Oder man setzt das Vorhandensein eines Reservoirs voraus, wofür sich das Auftreten ähnlicher Erkrankungen bei Hunden, Vieh, Hühnern anführen ließ, worauf besonders Lovett und Sheppard, Bruno, Bierring u. a. neuerdings hingewiesen haben. Lust und Rosenbergs sind aber durch ihre Versuche zur Annahme einer Verschiedenheit der tierischen und menschlichen Erkrankungen gekommen. Bisher konnte die menschliche Erkrankung nicht auf die gewöhnlichen Versuchstiere überführt, wohl aber in Affen in vielen Passagen fortgezüchtet werden. Merkwürdigerweise sind aber Kontaktinfektionen von solchen Versuchstieren selbst unter günstigen Bedingungen mindestens äußerst selten (Leiner und v. Wiesner). Nevin und Bittmann erhielten bei passageweiser Übertragung von Polyomyelitisvirus auf 38 junge Kaninchen (und einige Affen) nur zwei der menschlichen ähnliche Erkrankungen, aber auch ohne die charakteristischen Hirnbefunde. Die übrigen Kaninchen gingen ohne charakteristische Symptome ein. Wright und Craighead wollen die Kinderlähmung auf Meerschweinchen und Kaninchen übertragen haben. Bei einem Versuchskaninchen sei zufällig eine Lähmungserkrankung aufgetreten, die sich sowohl durch Flohstiche als durch Kontakt übertragen ließ. Der noch unbekannte Erreger komme im Urin und in den Organen vor.

Auch der Gedanke an eine Übertragung durch fliegende Insekten lag nahe, vor allem ließ das Auftreten der meisten Epidemien im Sommer und Herbst (s. Bokay für die ungarische Epidemie von 1911, Lovett und Sheppard für Massachusetts u. a.) an einen solchen Zusammenhang denken, sowie das merkwürdig sprungweise, oft ausgesprochen unfamiliäre Auftreten der Fälle. Nach Flexner und Clark können Fliegen, die mit infiziertem Mark in Berührung waren, mindestens ca. 48 Stunden lang Virus bei sich führen. Dagegen konnten

mit gefangenen Fliegen aus der Umgebung von Krankheitsfällen Josefson und ebenso wenig mit Flöhen King, Pettersson und Wernstedt Erfolge erreichen. Howard und Clark wiesen in Wanzen das Virus noch 7 Tage nach dem Saugen am Kranken nach und hatten mit Mücken und Läusen negative Ergebnisse. Rosenau<sup>1)</sup> hatte mit *Stomoxys* positive Übertragungsversuche gemacht, die von Anderson und Frost bestätigt wurden (1911) und zu lebhafter Erörterung der *Stomoxys*-theorie in der nächsten Zeit führten (vgl. auch „Infantile Paralysis in Massachusetts“). Dabei halten Rosenau und Brues den Wadenstecher für den echten Zwischenwirt. Daß Übertragung durch fliegende Insekten auch Fälle, wie die von Ibrahim berichteten, einer Hausinfektion im Isolierzimmer einer Klinik leicht erklären würden, liegt auf der Hand. Kling und seine Mitarbeiter halten dieser Theorie vor allem die Winterepidemien auch in kühleren Zonen entgegen, sie konnten in verschiedenen Insekten, darunter auch *Stomoxys* aus den Infektionsgebieten durch Emulgierung und Impfung keine Erkrankungen erzielen. (Auch Wernstedt führt in gleichem Sinne die Winterfälle ins Treffen, vgl. jedoch S. 447.) Demgegenüber zeigen Aycok und Eaton an einem amerikanischen Material von 54 000 Fällen aus den Jahren 1912—1922 einen ungeheuer überragenden Sommergipfel der Seuche und daneben noch eine ganz schwache und unregelmäßige Erhebung im Frühjahr. Bettwanzen kommen nach Kling nicht in Betracht, weil die Krankheit auch sprungweise von einem Haus zum andern gehe. Die Versuche der Autoren mit Wanzen waren negativ. Auch Läuse und Flöhe kommen aus epidemiologischen Gründen nicht in Frage. *Stomoxys* war bei der von Kling und Levaditi beobachteten Epidemie selten und matt wegen der späten Jahreszeit. Auch sie komme nicht in Frage. Zahlreiche Versuche mit diesen Fliegen schlugen den Autoren fehl. Bruno teilt 4 Fälle mit von Kindern, welche sich kaum außerhalb des Hauses angesteckt haben können. Gleichzeitig aber wurden Tierseuchen mit Lähmungen beobachtet. Francis hatte mit *Lyperosia* bei Übertragungsversuchen kein Ergebnis. Bei einer kleinen Epidemie aus 6 auf 5 Gemeinden verteilten Fällen kommt Roth aus epidemiologischen Gründen wieder auf die *Stomoxys*-lehre zurück, obwohl die Erklärung der Fälle auch auf diese Weise etwas gezwungen erscheint. Nach Cleland stimmt die Häufigkeit von *Stomoxys* unter ländlichen Verhältnissen schlecht zur Epidemiologie, immerhin stechen sie den Menschen nur selten und wenn man annehmen könne, das Vieh sei ein Reservoir der Seuche, so sei schon eher daran zu denken, daß die Wadenstecher eine Rolle spielen. Das Brit. med. Journ. 1917 faßt die Sachlage dann dahin zusammen, daß *Stomoxys* nur als mechanischer Überträger nachgewiesen sei, nicht aber als Zwischenwirt. Das sei auch für Stechmücken, Stuben- und Schmeißfliegen widerlegt. Noguchi und Kudo haben nämlich 1917 vergebliche Versuche mitgeteilt, durch Aufzucht von *Culex pipiens*-Larven und Fliegenmaden in stark virushaltiger Umgebung infizierte Insekten zu erhalten. Cox äußert sich über die derzeitige Stimmung in dieser Frage 1917 dahin, daß man allgemein an Kontaktinfektion glaube und Leake führt einen winterlichen Ausbruch der Seuche in Elkins, wo derzeit keine *Stomoxys* waren, (mit Recht?) gegen die *Stomoxys*-lehre ins Feld. Brues dagegen ist noch 1917 der Meinung, die

<sup>1)</sup> S. a. Harvard Alumni Bull.



Stomoxyslehre sei nicht widerlegt. Daneben stellt er jedoch die Hypothese auf, Ratten möchten als Reservoir und Flöhe als Überträger dienen. Stechmücken und Bremsen seien sicher unbeteiligt. Jedenfalls weist die Epidemiologie immer wieder auf Insekten als Überträger hin, aber die lange Inkubation, die milden, abortiven, oft ganz unkenntlichen Fälle, wahrscheinlich lang andauernde Infektiosität nach klinischer Heilung und endlich die Möglichkeit, daß andere Warmblüter als Reservoir dienen, mache die Epidemiologie sehr undurchsichtig. Von Renesse schließt sich auf Grund der Literatur und eines eigenen Falles der Stomoxyslehre an. Zur Ablehnung der Stomoxyslehre wurden durch den Versuch wieder Campbell, Cleland und Bradley geführt. Müller (1922) konnte weder einen Hinweis auf Verbreitung durch Nahrungs- oder Gebrauchsgegenstände, noch durch Fliegen oder anderes Ungeziefer finden. Auch er weist auf eine wahrscheinliche große Zahl von Keimträgern hin.

Saunders hatte schon 1912ff. die Schmeißfliegen (*Lucilia*) für Lähmungs-erkrankungen verantwortlich gemacht, welche bei Geflügel vorkommen (Limberneck).

1917 hatte Dickson Limberneck und Botulismus in Zusammenhang gebracht.

Wilkins und Dutcher fanden, daß Larven von *Lucilia*, die an einem Hühnerkadaver und andere, die an einem Schweinekadaver von an Lähmungen gestorbenen Tieren gefressen hatten, verfüttert an gesundes Geflügel, die Krankheit wieder erzeugten, während Larven, die auf gesundem Rindfleisch ernährt waren, keine Krankheitserscheinungen hervorriefen. *Musca domestica* und *Calliphora vomitoria* gaben negative Resultate. 1922 und 1923 hat dann Bengtson Untersuchungen veröffentlicht über einen anaeroben *Bacillus* aus den Larven von *Lucilia caesar*, welcher Toxine erzeugt und im Versuch ein Krankheitsbild ähnlich dem Botulismus liefert, er soll aber nach serologischen Reaktionen von den bekannten Stämmen des *Bac. botulinus* verschieden sein. Bishopp konnte die Versuche bestätigen, daß Fliegenlarven, *Chrysomya macellaria*, die an Limberneck-Kadavern gefressen haben, wenn an gesunde Hühner verfüttert, die Krankheit erzeugen, aber auch noch auf die Larven der nächsten Generation diese Fähigkeit vererben. Es scheint also ein richtiger Krankheitserreger des Limberneck vorhanden zu sein, der durch *Chrysomya* als echten Zwischenwirt übertragen wird. Ob derselbe mit dem *Bacillus botulinus* etwas zu tun hat, bleibt fraglich (s. dazu auch Doyle). 1923 haben dann auch Saunders und Mitarbeiter ganz entsprechende Beobachtungen veröffentlicht und ihre Meinung dahin geäußert, daß lähmungsartige Erkrankungen auch bei Säugtieren auf denselben Erreger zurückzuführen seien wie der Limberneck des Geflügels, und daß wahrscheinlich die Poliomyelitis weiter nichts sei als das durch eben denselben Krankheitserreger erzeugte Krankheitsbild beim Menschen.

Immerhin sind diese Schlüsse noch sehr problematisch und die ganze Epidemiologie kann als solche ungeklärt gelten, ähnlich wie die der Cerebrospinalmeningitis, mit der sie eine recht erhebliche Ähnlichkeit bietet.

Zur Verbreitung der Botulinusbakterien sei noch auf die Beobachtung von Knorr hingewiesen, daß der Geruch von Botulinuskulturen die Fliegen sehr stark anlocke.

### 8. Pellagra.

Während man die Pellagra lange Zeit für eine Intoxikation durch verdorbenen Mais hielt, hat zuerst Belmondo 1889 darauf hingewiesen, daß es Fälle gibt, die unter guter Ernährung im Laufe des Herbstes und Winters vollständig zu heilen scheinen, im Frühjahr aber, trotz der gleichen guten Ernährung zum Teil rezidivieren und noch tödlich endigen können. Diese Tatsache schließe eine Intoxikation als wesentlichsten Teil der Ätiologie aus und fördere die Annahme eines belebten Virus. Sein Schluß scheint mir auch heute noch zwingend. Sambon fand dann eine weitgehende Übereinstimmung zwischen der Verbreitung der Pellagra und der sogenannten Kribbelmücken (*Simulium*) und stellte daraufhin die Lehre auf, daß letztere die Überträger der Krankheit seien. Wenn dann Harris angibt, Pellagra durch Impfung mit Organfiltraten eines Pellagrösen erzeugt zu haben, was für Infektiosität spreche, Cantlie beobachtet haben will, daß die Seuche verschwunden sei an einem Platz, wo die Verunreinigung durch Fabrikabwässer die Kribbelmücken vernichtet habe, Hunter einen Affen mit Pellagra infiziert haben will, lassen alle diese Beobachtungen die Sambonsche Hypothese recht plausibel erscheinen. Meredith will sogar in einer nicht sehr überzeugend klingenden Mitteilung als Erreger der Pellagra einen Pilz festgestellt haben, der für Hühner und Affen pathogen sei und durch Insekten übertragen werde. Während Roberts eher Stech- als Kribbelmücken anschuldigen möchte, spricht Wood für Nordamerika und Stannus für Nyassaland die Epidemiologie zugunsten der *Simulium*lehre. Die Fälle, wo *Simulien* über große Gebiete verbreitet sind, Pellagra aber nur fleckweise vorkommt (Lustig und Franchetti, Jennings), kann man nicht allzu schwer werten. Dergleichen kommt auch bei Malaria vor (vgl. S. 310), und wenn Devoto und Alessandrini darauf hinweisen, daß die Pellagra bei den italienischen Bauern im Frühjahr der *Simulien*zeit schon voraufgeht, findet auch das bis zu einem gewissen Grade bei der Frühjahrstertiana eine Parallele. Hunter andererseits sieht in seinem Beobachtungsgebiet die Krankheit bald nach der *Simulium*zeit häufig werden. Selbst die Beobachtung, daß gute Ernährung in einer Bevölkerung in der Lage ist, das Leiden sehr einzuschränken, wäre nicht ohne Gleichnis bei den Infektionskrankheiten. Wohl aber konnten Jennings und King darauf hinweisen, daß eine ganze Anzahl anderer epidemiologischer Züge zur *Simulien*lehre nicht passen und vor allem, daß auf Barbados *Simulien* ganz fehlen und auch nach Art der dortigen Gewässer nicht vorkommen können und doch Pellagra reichlich sei. Die dortigen Bäche liegen nämlich eine ganze Zeit im Jahre trocken. Damit ist allerdings die *Simulien*lehre, insoweit sie in den *Simulien* den wesentlichsten Weg der Seuche sieht, widerlegt. Allerdings wird auch von *Simulien* berichtet, die die Auftrocknung ihrer Brutgewässer im Eistadium überdauern können. Jennings und King sehen sich daher nach anderen Überträgern um und finden, daß am besten noch *Stomoxys* und die Stubenfliege den Anforderungen der Epidemiologie entsprechen. Weiteres muß allerdings noch abgewartet werden. Der Schluß von Belmondo, daß das Wesentliche, der Krankheit ihre besondere Erscheinungsform gebende ein belebter Erreger sein müsse, wird aber natürlich durch den Streit um den Überträger, ja ganz allgemein den Infektionsmodus nicht berührt und bleibt nach wie vor

zu Recht bestehen, obwohl eine große Anzahl Autoren weiterhin die alte Mais-theorie vor der Infektionstheorie bevorzugen. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß Siler und Garrison Pellagrafälle feststellten, in deren Vorgeschichte Maisgenuß überhaupt fehlt. Den engen Zusammenhang von Diät und Pellagra hält auch Goldberger für erwiesen und kommt daher zu einer Ablehnung der Infektionslehre (s. über solche Einwände S. 444).

## VIII. Rickettsiosen.

### 1. Flecktyphus.

Beim echten oder Flecktyphus, Typhus der Engländer, Tarbadillo, Brill-sche Krankheit, war es schon länger bekannt, daß das Virus vornehmlich im Blute vorkommt, offenbar jedoch nicht in sehr großer Dichte, denn es sind 4—5 ccm Blut im allgemeinen nötig, um sicher die Krankheit zu übertragen. Solche Versuche sind vor allem durch die Entdeckung Nicolles ermöglicht, daß Affen und Meerschweinchen für die Seuche empfänglich sind.

Der Verdacht, daß blutsaugende Insekten die Überträger wären, engte sich bald auf die Läuse ein. Denn Flöhe und erst recht fliegende Blutsauger passen nicht zur stark kontagiösen Natur der Erkrankung. Auch Wanzen, an die Husband, Gotschlich und Sandwith gedacht haben, müßten als Überträger zu langdauerndem Haften an den infizierten Häusern führen und würden die Übertragung mit der Kleidung nur sehr ungenügend erklären. Die Flohlehre, für die Hay (zitiert nach Robinson und Potts) eintrat, ist außerdem durch Versuche von Toussaint und Ricketts und Wilder widerlegt, und Robinson und Potts betonen, daß in ihrem keineswegs floharmen Krankenhaus andernfalls von den 600 dort behandelten Fällen eine Übertragung auf das Pflegepersonal doch hätte vorkommen müssen, die Wanzenlehre widerlegt die epidemiologische Erfahrung von Neukirch und Zlocisti, daß in einem wanzereichen Saal nach Entfernung der Fleckfieberfälle von der Neuubelegung niemand erkrankte. Eine ganz parallele Beobachtung aus Rumänien teilt Cantacuzène mit. Nicolle, Comte und Conseil haben nicht nur die Läusetheorie mit zwingender Folgerichtigkeit aus den epidemiologischen Daten in Nordafrika abgeleitet, sondern auch durch Versuche mit Übertragung der Seuche von Affen auf Affen erwiesen. Außer diesen zwei sind entsprechende Versuche von Ricketts und Wilder, Goldberger und Anderson und andern ausgeführt, bei denen aber in der Regel eine Immunisierung gegen Impfung mit virulentem Blut als Beweis für die geglückte Infektion angesehen wurde. Die ersten Versuche von Nicolle und seinen Mitarbeitern bewiesen aber, daß der Läusestich die Übertragung bewirken kann. Immunisierung wurde auch einmal bei einem Affen erzielt mit Läusen, welche von einem infizierten Muttertier stammten (Ricketts und Wilder), ferner durch Sergent, Foley und Vialatte mit bei einem Fleckfieberfall gesammelten Nissen, welche zerrieben und auf scarifizierte Haut übertragen waren. Die Beweiskraft des letzten Versuchs wird von Nicolle bestritten. Eine äußerliche Infektiosität der Eier durch Läusefaeces ist in der Tat durchaus denkbar. Diese Möglichkeit haben Nicolle, Blanc und Conseil durch positive Versuche der Fleckfieberübertragung mit Kot infizierter Läuse nachgewiesen und Mueller und Urizio 1919 durch einen Laboratoriumsunfall

mit Läusekotemulsion. Doch dürfte infolge des Austrocknens die Virulenz des Kotes ziemlich rasch verschwinden. Immerhin fand Sikora lufttrockenen Läusekot bei 26° 3 Tage lang für Läuse bei Impfung in die Leibeshöhle infektiös. Da Rocha-Lima (1916) hat Sergents Versuch durch erfolgreiche Impfung eines Meerschweinchens mit Brei junger Läuse, von Infizierten abstammend, einwandfrei bestätigt. Eine weitere Möglichkeit der Infektion mag in dem Einkratzen von Teilen zerkratzter Läuse in die Haut bestehen. Doch sind die Verhältnisse dafür beim Fleckfieber wesentlich ungünstiger als bei Recurrens, da beim Fleckfieber die Erreger auf den Darmkanal der Läuse beschränkt sind.

Da nach von Prowazek eine einzige Laus und nach Wilder schon ganz kleine Mengen infizierten Läusebreies zur Immunisierung der Versuchstiere gegenüber Fleckfieber genügen, während vom Blut des Kranken viel größere Mengen erforderlich sind, mußte eine Vermehrung des Virus in der Laus angenommen werden. Das gleiche ergaben die Untersuchungen von da Rocha-Lima. Mit diesen Verhältnissen hängt es auch zusammen, daß nach Conseil und seinen Mitarbeitern die Läuse erst am 5. Tage nach dem infektiösen Mahl ansteckend werden. Da Rocha-Lima wies nach, daß die Infektiosität noch am 24. Tage vorhanden ist. Sie dauert also dann wohl das ganze Leben der Laus. Übertragungen mit Läusebrei sind sonst noch von verschiedenen Autoren ausgeführt (Landsteiner, Nicolle und Blaizot, Toepfer, Otto, Sergent, Foley und Vialatte). Epidemiologisch scheint nichts für eine Vererbung des Virus von einer Laus auf ihre Nachkommen zu sprechen. Auch daß der Staub, in dem ja getrockneter Läusekot vorkommen kann, in epidemiologisch bedeutungsvollem Maße infektiös sein könnte, ist nicht wahrscheinlich, trotz Hitzig.

Dagegen ergibt die Epidemiologie folgende zur Läuselehre gut stimmenden Tatsachen: Mangel der Ansteckungsfähigkeit unter reinen Leuten, unter Nackten, in läusearmen Gegenden, wie der mexikanischen Küstengegend (Michie, Wilder), Überhandnahme in Kriegen, in Notständen (vgl. Hirsch, Lammert, v. Linstow), wenn die Reinlichkeit leidet, bei enger Berührung unter unsauberen Leuten, im Winter, wenn die Läuse am zahlreichsten sind, besonders aber im Frühjahr (vgl. Mackenzie, Martini). Schon vor dem Weltkrieg konnte Nicolle eine Epidemie durch Läusebekämpfung unterdrücken. Dasselbe gelang Markl an Bord des Schiffes Vorwärts (1913). Die gleiche Erfahrung berichten Suleiman Numan Bey und Tewfik Salim aus der Zeit des Balkankrieges (nach da Rocha-Lima). Die Tatsache der völlig mangelnden Infektiosität des Fleckfiebers unter Läusefreien, sowohl bei engster Berührung der Familienmitglieder als unter im selben Zimmer oder gar Bett schlafenden Personen, als bei Pflegern, welche einer Tröpfcheninfektion durch hustende Kranke ausgesetzt sind, ist schon in Arbeiten von Gotschlich, Wilder, Goldberger und Anderson, Jochmann, Jürgens bestätigt. Die entsprechenden Mitteilungen aus neuerer Zeit, die erhärten, daß unter läusefreien Verhältnissen der Flecktyphus so wenig ansteckt wie eine Hernie, sind so zahlreich, daß sie nicht einzeln aufgeführt werden sollen.

Die ganze Epidemiologie wird natürlich nur dann verständlich, wenn man zu den besonderen Verhältnissen der Überträger auch die des Parasiten im Körper des Menschen nimmt, nämlich die lange Infektiosität des einzelnen

Falles, welche bis nach der Entfieberung andauert, dann aber auch die kräftige und langandauernde Immunität, endlich die Tatsache, daß die Erkrankung bei Kindern sehr leicht und oft atypisch verläuft und in endemischen Gegenden in diesem Lebensalter offenbar bereits von dem größten Teil der Bevölkerung Immunität erworben wird. Immerhin ist Martini (Marinegeneraloberarzt 1918) der Meinung, daß die von den leichten kindlichen Fällen ausgehende Immunität nur kurz sei. Abortive Erkrankungen scheinen nur einen ungenügenden Schutz zu verleihen nach Nicolle, so daß in solchen Fällen mit wiederholten Wiederansteckungen gerechnet werden muß. Das Fleckfieber kann auch von der Mutter auf den Foetus übergehen (Nicolle und Blaizot).

Bereits vor dem Kriege waren alle praktisch wichtigen Erkenntnisse beisammen, und sie mußten nur allmählich den Widerstand von Vorurteilen und Unkenntnissen überwinden, um zu den großartigen Fleckfieberverhütungen durch Entlausungen die Grundlage abzugeben, die dieser Krieg gebracht hat (s. Jürgens u. a.). An Neuentdeckungen aus der Kriegszeit ist in erster Linie der Nachweis des Erregers in der Laus, der *Rickettsia prowazeki*, durch da Rocha-Lima 1916, zu nennen. Sie dürfte mit schon früher von Ricketts und Wilder (1910) gesehenen, aber anders gedeuteten Bildungen gleichzusetzen sein. Sergent, Foley und Vialatte sahen sie wohl schon 1914 in den Läusen. Ähnliche Organismen haben aber auch in Läusen, welche mit Fleckfieber nichts zu tun hatten, bereits Nicolle, Blanc und Conseil 1915 festgestellt, aber als Beweis dafür angesehen, daß sie nicht die Erreger des Flecktyphus vor sich hatten. Dadurch ist auf 2 Jahre hier der Fortschritt gehemmt, obwohl ähnliche granulaartige Körperchen auch in den Fleckfieberkranken von verschiedenen Autoren (v. Prowazek u. a.) bemerkt waren. Nicolle, Blanc und Conseil hatten offenbar den später als *Rickettsia pediculi* beschriebenen Organismus gesehen (s. S. 376) und waren durch die Vermischung dieser beiden Rickettsienarten zu ihrem Fehlschluß gekommen. Die Möglichkeit, auf die übrigen als Erreger im Laufe der Zeit angesprochenen Organismen einzugehen, besteht an dieser Stelle nicht. Vgl. dazu Plotz, Olitzky und Baehr, Olitzky, Rabinowitsch, Weil und Felix, Friedberger, da Rocha-Lima, Toepfer u. a. Von den übrigen beschriebenen Erregern ist die Anwartschaft jedenfalls viel geringer, und auf die serologischen Reaktionen kann nicht viel gegeben werden, weil beim Fleckfieber alle möglichen Paraglutinationen bekannt sind.

Die Rickettsien vermehren sich stark in den Magenzellen des Insektes, diese schließlich ganz ausfüllend und durch ihren Zerfall in die Magenöhle und von da in die Ausscheidungen der Laus geratend. Die Mechanik der Stichübertragung ist nicht ganz klar, da eine Infektion der Speicheldrüsen nicht beobachtet ist. Nach Rocha-Lima reinigt sich die einmal infizierte Laus nicht durch Saugen an Gesunden oder Immunen. Künstlich lassen sich die Läuse auch per rectum mit Rickettsien infizieren (Bacot und Ségal, Sikora). Gerade auf dem Wege solcher Passagen durch eine ganze Anzahl Läuse läßt sich am besten die Vermehrung des Virus im Organismus der Läuse beweisen. Dabei will Weigl nach einer Anzahl Läusepassagen allerdings Stämme erhalten haben, welche zum Teil für Meerschweinchen nicht mehr virulent waren, wohl

aber noch die Fähigkeit hatten, gegen Flecktyphus zu immunisieren. Bestätigung hat diese Angabe meines Wissens bisher nicht gefunden.

Daß *R. prowazeki* für Läuse hochgradig pathogen sei, gibt Weigl an. Bei anderen Autoren finde ich diese Auffassung nicht bestätigt, wohl aber mündlich durch Sikora. Die Läuse starben nach Infektion mit Läusevirus in ungefähr 10 Tagen, bei geeigneter Wärme bei Infektion mit Meerschweinchenvirus gelegentlich später. Offenbar ist der Befall der Magen- und Darmzellen der *Laus* durch diesen Parasiten und ihre Zerstörung für die Tiere nicht gleichgültig, sondern ist ein pathologischer Vorgang, während ein Zerfall dieser Zellen bei normalen jungen und erwachsenen Läusen nicht beobachtet wird.

Die Anschauung Woodcocks, daß die Rickettsien nur Verdauungsprodukte seien, hat auf den ersten Blick einiges Bestechende (erklärt doch Rocha-Lima selbst, daß über die Frage der Infektion der Speicheldrüsen der Kleiderlaus zu einer Klarheit nicht zu kommen sei, weil die Sekretgranula derselben sich von Rickettsien nicht mit Sicherheit unterscheiden lassen. Auch die rickettsiaähnlichen, im Körper von Kranken gefundenen Gebilde lassen sich nicht mit Sicherheit von Granulis unterscheiden. Viel näher hätte es noch gelegen, die Rickettsien mit Sekretgranula gegebenenfalls bei pathologisch veränderten Sekretionsvorgängen zu vergleichen. Solche Auffassungen sind von Rocha-Lima zurückgewiesen, besonders mit dem Hinweis darauf, daß Rickettsien eben nur bei Läusen vorkommen, welche an den Kranken gesogen haben. Schon die Lage anderer Rickettsien (des wölnischen Fiebers) im Magenumen am Rande der Zellen, die wohlhalten und ohne jedes Zeichen der Degeneration sind, zeigt, daß von einer Ableitung dieser Gebilde aus zerfallenden Zellen und Kernen der *Laus* nicht die Rede sein kann, aber auch solche aus zerfallenden Blutkörperchen schwerlich denkbar ist. Auch die Erfahrungen von Wolbach und Mitarbeitern an ihren amerikanischen rickettsiafreien Läusen, welche sich auch in Polen dauernd frei hielten, gefüttert an gesunden Menschen, dürften Woodcocks Hypothese widerlegen. Wolbach und Mitarbeiter haben die Rickettsien übrigens auch in Gewebeskulturen gezüchtet. Arkwright hat vor kurzem sich die Mühe gemacht, Woodcocks Anschauungen eingehend zu widerlegen.

Breinl ist der Ansicht, daß *R. prowazeki* nur eine Form des Erregers ist, der sich in seiner pathogenen Form nicht kultivieren lasse. Sie müsse im Organismus in die Bacillenform (X 19) übergegangen sein, um kultivierbar zu werden. Weigl faßt sogar alle beschriebenen Formen von Fleckfiebererregern als eine einzige Art auf, die zu verschiedenen Abänderungen und Mutationen fähig sei. Die Versuche, die das beweisen sollen, lassen sich aber leicht auch in anderer Weise erklären.

Die Erfahrungen der letzten Jahre haben bewiesen, daß für die großen Epidemien allein die Kleiderlaus Bedeutung hat. Heymann hat für den deutschen Osten und Wilder für Mexiko dargetan, daß die Annahme einer erheblichen Beteiligung der Kopfläuse, mit denen im Versuch Anderson und Goldberger auch Übertragung durchführten, ein ganz anderes epidemiologisches Bild geben müsse als das wirklich vorhandene, z. B. sind diese auch an der warmen fleckfieberfreien Küste Mexikos vertreten. Offenbar gehen Kopfläuse doch nicht mit der Häufigkeit von Mensch zu Mensch über, wie die Ausbreitung und Er-

haltung des Fleckfiebers verlangt<sup>1)</sup>. Der Überlegung Zuckers (1916), daß auch Filzläuse ihrem Bau nach aus vergleichend anatomischen Gründen müßten übertragen können, ist entgegenzuhalten, daß die Überträgerverhältnisse nicht mit den morphologischen Übereinstimmungen genau parallel zu gehen pflegen und daher solche Vermutungen auf Gebieten nicht am Platze sind, wo Beobachtung entscheiden kann. Solche führten denn auch de Mello und Mitarbeiter zu dem Schluß, daß *Rickettsia prowazeki* im Darm der Filzläuse von Fleckfieberkranken vorkommt. Bei Affen übertragen auch deren *Pediculus*-Läuse (*Atkin* und *Bacot*). In Schweineläusen, die er an Fleckfieberkranken saugen ließ, erhielt Nöller keine *Rickettsien*-Entwicklung. Echter Typhus sind vielleicht auch die Krankheiten in Indien und Nigeria, von denen Megaw auf Grund ihres angeblich verstreuten Vorkommens Übertragung durch Waldzecken und Zusammengehörigkeit mit dem amerikanischen Felsengebirgsfleckfieber annahm. Sie dürften durch Läuse übertragen werden (s. Cragg).

Ausgezeichnete Untersuchungen über die Lebensweise der Läuse, welche ja in Rücksicht auf die Fleckfieberbekämpfung sehr wichtig sind, verdanken wir Hase und Nuttal, über ihren Bau Sikora und Vogel.

Daß wir die Möglichkeit haben, durch Entlausung jede Fleckfieberepidemie rasch zu unterdrücken, ist jetzt allgemein bekannt. Die einzelnen technischen Mittel sollen hier nicht besprochen werden (s. Nuttal, Hailer, mein Lehrbuch, Salazar u. a.). Die Wichtigkeit der Frühdiagnose sei aber betont, die durch rasches Einsetzen der Abwehrmittel manchem das Leben retten kann. Ferner müssen ja nach ihren Überträgern Rückfallfieber und Fleckfieber die gleichen Bahnen wandeln, und daher sind autochthone Rückfallfieberfälle ernste Zeichen dafür, daß eine Bevölkerungsgruppe auch fleckfieberfähig ist. Auf die Impfungen kann man sich bisher noch nicht verlassen.

Außer *R. prowazeki* gibt es nach Weigl noch eine zweite intracelluläre, trotzdem aber für die Läuse harmlose *Rickettsie*, die angeblich nicht auf Menschen und Tiere, sondern direkt von Laus zu Laus übergeht, auf eine, sagen wir ruhig, noch völlig rätselhafte Weise. Diese Art wird *R. rocha-limae* benannt.

## 2. Fünftagefieber.

Während des Weltkrieges konnte Werner im Januar 1916 die Entdeckung einer bisher unbekanntem fieberhaften Erkrankung mitteilen, die er wenig später als Fünftagefieber, *Febris quintana*, bezeichnete.

Dieselbe ist noch in demselben Jahre von mehreren anderen Autoren unter verschiedenen Namen (*Febris Wolhynica*, *His*; *Trench Fever*, *Hurst*) beschrieben. Schon 1915 war das Fieber an unserer Westfront als Maasfieber bekannt gewesen. Es ist ein langwieriges, leichtes, aus einer Reihe in ungefähr 4—6 Tagen sich wiederholender, kurzdauernder Fieberanfälle bestehendes Leiden, das an allen Teilen der Kriegsfronten nach und nach zur Beobachtung kam. Werner und Benzler sowie *Mc Nee*, *Renshaw* und *Brunt* zeigten noch in

<sup>1)</sup> Die Kleiderläuse werden noch dadurch besonders gefährlich, daß sie schon bei 28° ihre Lieblingswärme haben und wesentlich höhere Temperaturen meiden (*Martini*). Daher wandern sie vom Körper und der Innenseite des Hemdes hochfiebernder Kranker ab und erscheinen außen am Hemd, auf der Bettdecke usw., wo sie leicht auf pflegende Personen übergehen können.

demselben Jahre die Übertragbarkeit durch das Blut der Kranken. Letztere auch, daß das Virus nicht filtrierbar ist. Eine Beobachtung, welche später in den großen Arbeiten der Trench-fever-Kommissionen ihre Bestätigung fand. Ob das Virus an den Blutkörperchen haftet oder nur im Serum oder in beiden vorkommt, ist noch strittig. Auch in Sputum und Urin kommt das Virus nach da Rocha - Lima (s. Munk und Rocha - Lima) und der amerikanischen Fleckfieberkommission vor. Im Entdeckungsjahre haben auch schon Korbsch und Toepfer die Vermutung der Übertragung durch Läuse ausgesprochen, ersterer unter anderem schon auf die Tatsache gestützt, daß unter läusefreien Verhältnissen keine Übertragungen mehr vorkamen. Davies und Weldon haben dies dann 1917 durch den Versuch am Menschen bestätigt und 12 Tage nach dem Versuch die Erkrankung erhalten. Auch Werner und Benzler konnten 2 Fälle berichten von Läuseübertragung, und Jungmann und Kuczynski fanden einen Diplobacillus in den Läusen von Quintanakranken und benutzten die Untersuchung der Läuse auf diesen Organismus (den wir heute zu den Rickettsien stellen) als Frühdiagnosticum der sonst nicht immer gleich erkenntlichen Krankheit, nachdem schon vorher Werner und Benzler anaerobe Kulturen ähnlicher Organismen gefunden und Brasch und Korbsch diplokokkenartige Organismen im dicken Tropfen beschrieben hatten. Andere Autoren sahen die Krankheit als Spirochätose an, so Koch als abgeschwächtes Rückfallfieber. Riemer (hierher auch Hildebrandt [1919]), Jungmann, Müller, Mc Crea, Toepfer, Munk und Rocha - Lima äußerten sich zunächst rücksichtlich der Rickettsiaätiologie noch zurückhaltend. Während Werner Kochs Spirochätenbefunde zurückwies, sind später noch weitere mitgeteilt von Couvy und Duvarric, Nankivell und Sundell sowie Patterson, von letzteren im Urin. Allmählich gewann durch die geglückten Übertragungsversuche von Strisower (1918) und den großen Trench-Fever-Kommissionen (Bruce, Byam und Mitarbeiter, Strong und Mitarbeiter) die Lehre der Übertragung durch Läuse die allgemeine Anerkennung. Streitig ist noch, ob, wie die meisten deutschen Autoren wollen, die Übertragung durch den Läusestich selbst gelingt oder ob sie, wie die Kommissionen meinen, nur durch Einkratzen von Läusekot oder den Saft zerriebener Läuse in Hautschrunden zustande kommt. Letzterer Auffassung neigen auch Munk und Rocha - Lima und Korbsch zu. Bruce und seine Mitarbeiter konnten ferner feststellen, daß während des Fieberanfalles die Läuse die Kranken verlassen und der Fieberanfall dadurch zum Anlaß für die Ausbreitung der Krankheit wird. Wenn 1923 Fuchs auf epidemiologischer Grundlage annimmt, daß neben Übertragung durch Läuse eine solche auch durch (unbekannte) Stechmücken erfolge, so muß einstweilen abgewartet werden, ob er diese Vermutungen konkreter gestalten kann.

Daß die Laus erst nach ungefähr 8 Tagen nach der infektiösen Mahlzeit ansteckend wird, gibt die englische Kommission an, im Kot der Läuse fanden sie die Rickettsien erst am 5. Tage. In demselben hält sich das Virus bei Zimmerwärme 15 Tage lebend, so daß Staubansteckung möglich wäre. Übergang auf die Nachkommen infizierter Läuse kommt offenbar nicht vor (Rocha - Lima, die Kommissionen, Jungmann u. a.).

Das Vorhandensein von Rickettsien ist durch die Kommissionen ebenfalls bestätigt. Dieselben sind aber nach Rocha - Lima derber als die des Fleck-



typhus und liegen nicht, wie diese, in den Magenzellen der Läuse. Sie lassen sich nach Arkwright, Bacot und Duncan in jeder Laus nachweisen, die vor genügend langer Zeit an einem Quintanafall gesogen hat, ihrer Menge entspricht auch die Virulenz des betreffenden Tieres oder ihres Kotes. Byam und Lloyd fanden unter 12 Läusen von Fieberkranken eine frei von Rickettsien. Mit dieser allein ließ sich auch kein Fieber erzeugen. Nach solchen und ähnlichen Befunden muß man wohl die Pathogenität den gefundenen Rickettsien einräumen. Es ist jedoch die Beobachtung gemacht, daß auch anscheinend ganz gleichartige Formen bei Läusen vorkommen, die offenbar nie etwas mit Quintana zu tun hatten (Rocha-Lima). Diese Schwierigkeit läßt sich durch die Annahme beheben, daß neben den zahlreichen atypischen und abortiven Fällen auch ganz symptomlos verlaufende Infektionen vorkommen, daß daher bei der Indolenz mancher Bevölkerungskreise die Quintana bei ihnen endemisch sein kann, ohne daß sie bemerkt wird. Es scheint das auch die einzige Annahme, welche uns verständlich macht, daß die Entdeckung erst im Jahre 1916 zustande kam. Andererseits könnte hier noch eine völlig harmlose dritte Art vorliegen, über deren Verbreitung unter den Läusen wir allerdings dann noch vor einem Rätsel ständen.

Zum Verständnis des Seuchenganges ist ferner erforderlich die Tatsache, daß das Leiden sehr lange dauert, bis zum 446. Tage nach Beginn der Erkrankung. Noch 3 Monate nach Aufhören des Fiebers ist Infektiosität beobachtet, und die Immunität, welche zurückbleibt, ist nur von kurzer Dauer. Von symptomfreien Infektionen wird in der Tat berichtet (Byam und Mitarbeiter). Danach muß man allerdings annehmen, daß in einer lausigen Bevölkerung diese Seuche, wenn einmal eingeschleppt, schwerlich wieder aussterben kann, aber nur wenig hervortreten wird (Rocha-Lima, Wolbach). So erkrankte auch Bacot in einer Gegend in Polen bei seinen Versuchen mit Läusen, wo das Fieber angeblich nicht vorkam. Die Läuse, mit denen er experimentierte, waren zum großen Teil mit *R. pediculi* infiziert. Nach seiner Erkrankung trat auch in dem von ihm genährten rickettsienfreien amerikanischen Läusestamm die Rickettsie auf. Das spricht sehr gegen die Woodcocksche Auffassung der Rickettsien als Zersetzungserzeugnisse (s. S. 374), aber sehr dafür, daß die vielfach noch befürwortete Unterscheidung der Arten *R. pediculi* und *R. quintana* (s. Weigl) nicht zu Recht besteht, eine Annahme, der auch Sikora zuneigt. Inzwischen wollen auch Bradford, Bashford und Wilson das Virus auf Nährboden gezüchtet haben. Mindestens sind also 3 Rickettsien aus der Laus bekannt, 2 intrazelluläre, *R. prowazeki* und *rocha-limae*, und 1 extrazelluläre, *R. pediculi*, wenn man sie als spezifisch gleich mit *R. quintana* und der von Töpfer bei Kriegsnephrotikern in den Läusen gefundenen Rickettsien ansieht. Weigl neigt dazu, noch mehr Arten zu unterscheiden. Auf die Kulturformen der Rickettsien in per rectum, in Magen oder Magenzellen oder Leibeshöhle infizierten Läusen kann hier nicht eingegangen werden. S. dies bei Sikora.

Bekämpfung des fünftäglichen Fiebers ist kaum erforderlich, doch erledigt sie sich bei der Fleckfieberbekämpfung mit. Immerhin dürfte es viel zäher sein als dieses und bei baldiger Wiederverlausung wieder aufflammen.

Rickettsien sind auch in vielen anderen Insekten außer den Läusen gefunden (Sikora, Cowdry u. a.), sogar in nicht blutsaugenden, so daß man kaum alle diese Erscheinungen mit Schmarotzern von Warmblütern in Verbindung bringen

kann. Woodcock möchte die Rickettsien überhaupt als Zersetzungsprodukte der Nahrung ansehen. Daß sie mit manchen Abbildungen von Sekretionsstadien der Darmzellen oberflächliche Ähnlichkeit haben und man nicht alles, was so ähnlich aussieht, als Rickettsien deuten darf, ist sicher, wie es auch im menschlichen Gewebe schwer zu sagen ist, ob Zellgranula oder Rickettsien vorliegen. Für eine Anzahl Rickettsien erlaubt aber doch das gesamte vorliegende Beobachtungsmaterial mit Sicherheit auf Mikroorganismennatur den Schluß.

## IX. Bakterielle Erkrankungen.

### 1. Pest.

1897 war es Ogata gelungen, Mäuse durch Flöhe von Pestratten mit Pest zu infizieren, und Simond hat denselben Versuch gleichfalls wiederholt positiv durchgeführt. Ersterer spricht sich für Beteiligung der stechenden Insekten, wie Flöhe und Mücken, an der Pestverbreitung aus. Letzterer fand weiter, daß unter ungezieferfreien Ratten die Pest nicht ansteckt. Er, Tidswell und Zirolia konnten die Bacillen auch im Körper der Flöhe nachweisen, letzterer bis zum 7. Tage. Sticker meint 1898 auf Grund der Erfahrungen in Bombay, daß verschiedene Insekten die Pestbacillen aufnehmen und später gesunde stechen möchten, so Flöhe, Wanzen, Fliegen, Mücken, und daß gerade das Zerdrücken dieser Tiere auf der Haut gefährlich sei. 1904 hat Verjbitski der Universität Petersburg eine Dissertation vorgelegt, in der er auf Grund sorgfältiger Versuche über die Verbreitung der Pest unter Ratten durch Flöhe Schlüsse gezogen hat, von denen die wesentlichsten folgende sind: Flöhe und Wanzen, welche an pestkranken Ratten gesogen haben, enthalten Pestbacillen. Doch nur, wenn sie 12—26 Stunden vor dem Tode der Tiere gesogen haben, weil in dieser Zeit die Bacillen im Blute derselben vorhanden sind. Lebensfähigkeit und Virulenz bleiben im Insekt erhalten. Die Bacillen halten sich in Wanzen 3—9 Tage, bei Flöhen 4—6. Dabei nimmt die Zahl der Keime in den Insekten in den ersten Tagen noch zu. Solange der Insektendarm virulente Bakterien enthält, tut es auch der Kot. Flöhe, welche an mit schwachvirulenten Kulturen infizierten Tieren gesogen hatten, übertragen die Pest nicht, die Übertragung ist um so sicherer, je virulenter das Ausgangsmaterial war. Die lokale Reaktion auf den infektiösen Insektenstich ist meist sehr gering. Nur der primäre Bubo läßt auf dessen ungefähren Ort schließen. Infizierte Flöhe übertragen bis 3 Tage, Wanzen bis 5 Tage nach ihrer Infektion. Mit derselben Wanze konnten nicht mehr als 2 Tiere infiziert werden. Der Stichkanal dieser Insekten bildet eine ausreichende Eingangspforte für aufgebrachte Pestbacillen. In mit Pestmaterial beschmutzter Kleidung kann der Erreger unter günstigen Umständen mehr als 5 Monate virulent bleiben. Gewöhnliche chemische Desinfektion tötet die Pestbacillen in den Flöhen und Wanzen nicht. *Leptopsylla musculi* sticht den Menschen nicht, Menschenflöhe stechen Ratten, Hunde- und Katzenflöhe stechen Menschen und Ratten. Menschen-, Katzen- und Hundeflöhe können an Ratten leben und daher die Pest von Ratte auf Mensch und umgekehrt übertragen.

Wenn auch trotz der seit dem Altertum bekannten Beziehungen zwischen Menschen- und Rattenpest, die u. a. Koch für Ostafrika unterstrichen hatte, ein bedeutender Forscher sich noch viel später dahin geäußert hat, daß

die Übertragungswege der Pest zwischen den Ratten nur ein akademisches Interesse böten, so beruht heutzutage doch mindestens für die Beulenpest unsere epidemiologische Auffassung der Seuche auf diesen Sätzen Verjbitskis.

Immerhin sind es nicht Verjbitzkis Beobachtungen gewesen, welche die Klärung gebracht haben. Sie blieben, weil russisch mitgeteilt, zunächst unbeachtet. Die deutschen Forscher Kolle und Kister und Schumacher konnten solche Beobachtungen nicht bestätigen, Nuttal zweifelt ihre Bedeutung an und Galli-Valerio ebenso, besonders von der irrigen Meinung ausgehend, die Rattenflöhe gingen nicht auf den Menschen über. In dieser Hinsicht haben spätere Zeiten aufgeklärt, daß die einzelnen Floharten sich verschieden verhalten, vor allem gehen die Xenopsyllaarten, welche die Ratten in warmen Gegenden befallen, auch verhältnismäßig leicht auf den Menschen über. Die indische Pestkommission bestätigte in allen wesentlichen Punkten Verjbitskis Darstellung. Ratten, welche so gehalten wurden, daß ihre Flöhe nicht von einer zur andern gelangen konnten oder welche flohfrei waren, infizierten sich gegenseitig nicht, Ratten, die sonst nicht miteinander oder ihren Ausscheidungen usw. in Berührung kommen konnten, deren Flöhe aber herüber und hinüber wechseln konnten, steckten sich dagegen an. Ratten, welche zu den Flöhen von an Pest gestorbenen Artgenossen gesetzt wurden, erkrankten und ebenso ein größerer Teil der Meerschweinchen, welche man in Pesthäusern hatte frei laufen lassen und welche von Rattenflöhen zum Teil sehr heftig befallen waren. Der primäre Bubo saß meist in den Cervicaldrüsen, wie denn auch der Nacken der Lieblingssitz der Rattenflöhe ist. Meerschweinchen nur mit der Kleidung und den Ausscheidungen Pestkranker zusammengehalten, erkrankten nicht. Von an Pest erkrankten oder gestorbenen Ratten in den Häusern gesammelte Flöhe infizierten in 41% die Versuchstiere. Glen Liston nimmt an, daß die Infektiosität von Wäsche im wesentlichen auf Flöhe, welche sich in ihr halten, zurückzuführen sei. Die Kommission stellte auch fest, daß der tropische Rattenfloh *X. cheopis* nicht schwer auf den Menschen übergeht. Wenn auch nach Gauthier und Raybaud *Ceratophyllus* bei Eistemperatur gehalten noch nach 45 Tagen virulente Bacillen enthält, so verlieren die Flöhe doch unter normalen klimatischen Verhältnissen größtenteils rasch ihre Infektiosität. Von Flöhen, die an Pesttieren gesogen hatten, waren in den ersten 4 Tagen 50% pestbacillenhaltig, am 6. Tage noch 15%, am 12. 9% (Ind. Pestkommission). Diese Reinigung geht um so schneller, je höher die Wärme ist, und beruht wohl zum Teil auf Phagocytose durch die Leukocyten des aufgesogenen Blutes. Harrison gibt an, daß Flöhe (*X. cheopis*) bis zum 30. Tage, Swellengrebel bis zum 28. und Otten bis zum 43. Tage infektiös bleiben können unter natürlichen Verhältnissen. Steenis möchte jedoch unter natürlichen Verhältnissen so lange Infektiosität nicht gelten lassen und rechnet nur mit 12—22 Tagen Infektionstüchtigkeit von Flöhen. Bacot fand bei niedriger Temperatur und fehlender Möglichkeit, Blut zu saugen, bis zu 47 Tagen Pestbacillen in seinen Versuchsflöhen, wahrscheinlich dauern sie noch länger aus. Er meint, daß also während der kalten Jahreszeit die Pest sich lange in Flöhen halten könne, um dann später wieder Neuansteckungen zu machen. Durchwintern kann aber die Pest auch in Nagetieren, z. B. in Murneltieren, die ihren Winterschlaf halten (Dujardin und Mosny). Von den auf Ratten während der Epidemiezeit gefangenen Flöhen waren 43%

mit Pest infiziert. Daß die Übertragung unter den Ratten auch im Freien durch die Flöhe geschieht, erschloß die Pestkommission daraus, daß die Nager den primären Bubo meist im Nacken haben, wo man in der Regel bei weitem die Mehrzahl ihrer Flöhe vorfindet, während bei Freßpest die submaxillaren und mesenterialen Drüsen die erstbefallenen zu sein pflegen. Diese Ergebnisse werden von Wherry, Walker und Howell in San Francisco bestätigt. Hatte Hankin schon früher beobachtet, daß die Pest gleichzeitig mit einem Verschwinden der Flöhe erlosch, so fand die Kommission, daß der Ausbruch der Pest dem Maximum des durchschnittlichen Flohbesatzes der Ratten bald folgte. Bestätigt von Tidswell, Gauthier und Raybaud, Kitasato, Zetek, Thompson u. a. Über die Art, wie der Floh den Menschen infiziert, gehen die Meinungen stark auseinander. Bacot und Martin zeigten, daß auf die Haut gebrachte Pestbacillen aus infizierten Organen oder aus dem Flohmagen diese durchdringen und Pest erzeugen. Man könnte also in den Exkrementen der Flöhe, die ja beim Stechen entleert werden, das eigentlich Infektiöse vermuten, dagegen aber sollen nach demselben Autor die Bacillen in den Exkrementen nur wenig virulent sein, und Swellengrebel weist darauf hin, daß nur bei einzelnen Flöhen, z. B. Hunde- und Katzenflöhen, die Exkremente weich genug sind, um an der Haut zu haften. Er konnte aber Infektion auch feststellen unter Bedingungen, die Ansteckung durch Kot oder irgendeinen anderen Weg als den Stechrüssel ausschließen. Nach Takakis Angaben über Kuraokas Versuche tritt die Übertragung durch die Flöhe auch ein, wenn sicher keiner von der Ratte zerbissen oder verschluckt wird, so daß die Übertragung offenbar beim Stich zustande kommt. Die allgemeine Auffassung geht heute wohl dahin, daß die Pestbacillen sich stark im Vormagen der Flöhe vermehren und ihn verlegen. Der saugende Floh könne das Blut dann nicht durch den Vormagen pumpen und erbreche es wieder in die Wunde. Es erscheint aber fraglich, ob der Bakterienpfropf in der Tat so stark werden kann, daß er auch bei erschlaffter Vormagenmuskulatur kein Blut durchläßt. Martini ist auf Grund phylogenetischer Überlegungen der Meinung, daß der Floh wohl regelmäßig Magensaft in die Stichwunde entleert, wobei dann die im Vormagen angesammelten Bakterien zum Teil mitgerissen werden.

Die Bedeutung der Flöhe und die Tatsache, daß ihre verschiedenen Arten sehr verschieden leicht auf den Menschen übergehen, hat eine umfängliche Literatur über Flöhe erzeugt, besonders auch Statistiken über die an den Ratten und anderen Nagern gefundenen Floharten. Diese zeigen recht erhebliche Verschiedenheiten in der Flohbevölkerung, je nach dem Klima des untersuchten Ortes. Chick und Martin geben z. B. folgende Zusammenstellung (einschlägige Angaben bei Tidswell, Gauthier und Raybaud, der indischen Kommission, Verjbitzki, Billet, Blue, Schuberg und Manteufel, Kitasato, Robinson, Davies, Liston, Thompson u. a.):

| Für                | Xenopsylla | Ceratophyllus fasciatus | Ceratophyllus asinus | Leptopsylla muscui | Ctenophthalmus agyrtes | Verschiedenes |
|--------------------|------------|-------------------------|----------------------|--------------------|------------------------|---------------|
| Australien . . . . | 63         | 11                      | —                    | 24                 | —                      | 2             |
| San Francisco . .  | 28         | 58                      | —                    | 8                  | —                      | 6             |
| Japan . . . . .    | 18         | —                       | 46                   | 24                 | —                      | 12            |
| Mittelmeergebiet . | 58         | 25                      | —                    | 11                 | —                      | 6             |
| England . . . . .  | —          | 48                      | —                    | —                  | 52                     | —             |

Auch im Magen des Menschenflohes (*Pulex irritans*) erfolgt Vermehrung des Pestbacillus, er kann also auch, da er auf Ratten übergeht, die Pest von Ratten auf Menschen oder unter Menschen verbreiten. Außer durch *X. cheopis* und *P. irritans* gelangen der indischen Pestkommission noch Pestübertragungen durch *Ceratophyllus fasciatus*, die von Verjbitzki bezogen sich auf *Lept. musculi*, *Ctenocephalus felis* und *canis* und *P. irritans*. Mc Coy teilt die Übertragungstüchtigkeit von *Ceratophyllus acutus* und Otten in Niederl. Indien von *Pygiopsylla ahalae* mit. Noc fand in Dakar den Hühnerfloh *Echidnophaga gallinacea* auf Ratten und pestinfiziert, da aber die Weibchen dauernd angesogen sind, ist seine Bedeutung wohl gering. Es ist also wahrscheinlich, daß an sich alle Floharten übertragen können. Immerhin ist die Gefahr durch den Menschenfloh nicht so groß, weil die Grade der Pestsepticämie beim Menschen meist wesentlich geringer bleiben als bei den Nagern, so daß die Aussicht, sich zu infizieren, für die Flöhe beim Saugen an Menschen wesentlich geringer ist. Dem entspricht auch, daß die Beulenpest keinen deutlich kontagiösen Charakter zeigt, also nicht gerade von einem Hausbewohner auf eine andere Person desselben Hausstandes überzugehen scheint, wenn es auch gewisse Pesthäuser gibt (Pestkommission, Lamb). Pestfälle in demselben Haus treten vielfach nicht nacheinander, sondern gleichzeitig auf.

Es wird jetzt wohl von bei weitem der Mehrzahl der Autoren die Meinung vertreten, daß mindestens in Indien die Mehrzahl der Pestfälle bei Menschen von Rattenpestfällen herrühren, die Menschenpest also gewissermaßen von Ausläufern der Rattenpest zusammengesetzt wird. Die Tatsache, daß man oft zu Pestzeiten keine lebenden Pestratten finden kann, darf gegen die Rattenpesttheorie deswegen nicht verwendet werden, weil sich die schwerkranken Ratten zu verkriechen pflegen, die weniger kranken aber mindestens keine Freßlust haben und daher nicht in Fallen gehen. Nur ganz leicht erkrankte, deren Zustand dann meist nicht erkannt werden wird, lassen sich unter den gefangenen erwarten. (Weil so die Feststellung der Rattenpest geradeswegs nicht immer glückt, hat man Verfahren zu ihrer mittelbaren Bestimmung erdacht, die auf den Beziehungen zu ihren Flöhen und dieser wieder zu den Rattentrypanosomen beruhen; s. dazu Hoesen.) Ferner wandern die Ratten angeblich gern vom Herd der Seuche weg, sie verbreiten natürlich diese damit erst recht. Man findet dann im Menschenpestherd manchmal nur wenig Ratten, aber die Scharen von Rattenflöhen können, wie in den von Monziols und Collignon in Konstantinopel beobachteten Fällen, den Beweis früher zahlreicherer Ratten erbringen. Olga Schereschewsky-Portnoff hat, offenbar unter dem Einfluß Galli-Valerios, entgegengesetzte Anschauungen entwickelt und den Flöhen nur eine geringe Rolle in der Epidemiologie der Pest zuschreiben wollen. Und Toyama glaubt sogar nach einem Versuch, daß die Pest unter den Ratten durch Auffressen der toten Artgenossen in erster Linie ausgebreitet werde, obwohl die Versuchsergebnisse der Indischen Kommission für diese Anschauung nicht günstig waren. Hata weist darauf hin, daß dann Mesenterialdrüsen bei den Ratten viel häufiger befallen sein müßten. Pearse und Hossack meinen, daß es während der Pestepidemie in Kalkutta gar nicht genug Flöhe auf den Ratten gegeben habe, um die Ausbreitung der Epidemie unter diesen zu erklären, erst recht werde der Mensch viel zu selten von Rattenflöhen angegangen, als

daß auf diesem Wege eine Epidemie von Menschenpest zustande kommen könne. Petrie und Mitarbeiter fingen dagegen täglich durchschnittlich mehr als 400 Rattenflöhe, die aus dem unterirdischen Rattenreich aus feinen Spalten zwischen Fußboden und Wänden in die Wohnung emporstiegen. Andere nehmen einen mehr vermittelnden Standpunkt ein, indem sie in erster Linie in den Flöhen die Verbreiter der Pest sehen, daneben aber einen recht hohen Prozentsatz menschlicher Fälle auch auf andere Übertragungswege zurückführen möchten. So Kitasato, Kuraoka. Besonders sind neuerdings auch Zweifel aufgetaucht, ob bei den Pestepidemien in gemäßigttem Klima, z. B. in Paris, die Vorstellung, Rattenpest werde durch Rattenflöhe verbreitet und von ihr ausgehend Menschenpest durch Rattenflöhe erzeugt, Stich halte, da man in Paris von pestkranken Ratten nichts gehört habe. Hylkema möchte für solche Epidemien dem Menschen und dem Menschenfloh doch die größte Wirksamkeit zuerkennen. Aber da man in Paris die Pest verheimlichen wollte, wird man auch wohl die Nachforschungen nach Pestratten, die ja nicht geheim bleiben könnte, wie van Steenis bemerkt, unterlassen haben. Eine gewisse Ausnahmestellung nimmt Piccininni ein, der bei einer Epidemie annehmen zu müssen glaubt, das Virus habe an Korn und Mehl gehaftet und Flöhe hätten keine Rolle gespielt. Immerhin scheint heute die Mehrzahl der Autoren die überragende Bedeutung der Rattenflöhe als Überträger der Infektion anzuerkennen, so Heiser auf Grund seiner Beobachtungen und Versuche bei der Epidemie auf den Philippinen, auch Kunhardt und Taylor sowie ihrer Mitarbeiter Untersuchungen über die Pest in Madras bestätigen im wesentlichen die Abhängigkeit der Pest von der Dichte des Flohbesatzes auf den Ratten. Cadet weist für Assam *Xenopsylla cheopis* die Hauptrolle, *Pulex irritans* höchstens eine ganz untergeordnete zu. Van Loghem führt die günstigeren Verhältnisse im niederländischen gegenüber dem englischen Indien darauf zurück, daß in ersterem die Ratten weniger stark verflöht sind.

In der klassischen Bearbeitung der Pest durch Flu bei Mense finden wir als abschließendes Urteil der Frage nach der Pestübertragung: daß zwar der direkte Beweis der Übertragung von Pest von der Ratte auf den Menschen durch den Stich von mit Pestbacillen infizierten Flöhen nicht geliefert ist, daß man aber auf Grund von indirekten Tatsachen, aus Erfahrungen mit Meerschweinchen und auch auf Grund von epidemiologischen Beobachtungen sowie von den Resultaten von der Bekämpfung der Pest den Analogieschluß ziehen kann, daß auch der Mensch, genau so wie das Meerschweinchen, in Häusern, wo Ratten an der Pest verendet sind, durch herumspringende Rattenflöhe gestochen und infiziert wird.

Es mag noch darauf hingewiesen werden, wie gerade die neuesten Berichte über Pest in Ägypten (Petrie und Mitarbeiter) eine sehr starke Rattenbevölkerung in den Pestquartieren zeigen und erkennen lassen, wie es kommt, daß die kranken und sterbenden Ratten so selten zu Gesicht kommen, oft nicht eher, als bis man die Häuser abgerissen und den Grund unter ihnen untersucht hat.

Einzelne Autoren haben in letzter Zeit versucht, mit Hilfe der Flohtheorie noch allerlei Schwierigkeiten und Einzelheiten der Epidemiologie zu klären. So ist ein besonders schwieriges Problem, warum in Indien einzelne Gegenden hochgradig geneigt zu Pestausbrüchen sind, andere dagegen Pestepidemien

wenig zugänglich sind. Cragg hat hier vor allem die Theorie ausgebildet, daß die verschiedenen *Xenopsylla*-arten verschieden gute Pestüberträger seien und daß Gegenden mit reichlich echter *X. cheopis* hochgradig pestfähig, solche mit überwiegend *astia*-Bevölkerung auf den Ratten wenig pestfähig seien. Die Verteilung der Flöhe und der Pestherde stimmt nach seinen Schriften zu dieser Theorie in der Tat, wenn auch natürlich nicht ganz genau, doch so gut, wie man bei derartigen biologischen Angelegenheiten nur erwarten kann. Hirst glaubt feststellen zu können, daß in der Tat *X. cheopis* für Pestinfektion empfänglicher sei als *X. astia*. Dagegen geben neuerdings Taylor und Chitre an, daß ihre Versuche die Hirstschen nicht bestätigen. Beide Pestflöhe seien gleich empfänglich, wohl aber sei *astia* die härtere Art und überwiege daher in Gegenden, die für Flöhe weniger geeignet, also im ganzen floharm sind, prozentual. Diese floharmen oder *astia*-Gegenden seien naturgemäß auch die pestarmen. Jedenfalls üben Witterung und Bodenverhältnisse auf die Vermehrung der Flöhe eine große Wirkung und daher sicher auch auf diesem Umweg auf den Seuchengang der Pest.

Auch Petrie und Todd halten in ihrem (1923) Bericht über die Pest in Ägypten daran fest, daß neben den Flöhen alle anderen Verbreitungswege zurücktreten. Durch die günstige Einwirkung auf sie, welchen Wärme von 20–25° und ein Sättigungsdefizit von 1–10 Millibar am nützlichsten ist, wirken sich klimatische Verhältnisse an der Epidemie aus. Eingehender haben Bacot und Martin diese Dinge behandelt. Da die Lebenslänge der von den Ratten abgesprungenen Flöhen für die Pestepidemie von ungeheurer Bedeutung ist (vgl. auch die gleichartigen Verhältnisse bei Mücken und Malaria), diese Lebenslänge aber von den äußeren Bedingungen abhängt, vor allem von Wärme und Sättigungsdefizit der Luft, haben sie den Einfluß letzterer Faktoren auf die Flöhe untersucht. Sie fanden, daß bei gleichem Sättigungsdefizit die Lebensdauer bei 21° ungefähr die 1,78fache ist wie bei 32°. Das entspricht wohl nur ganz allgemein geltenden Regeln unter den poikilothermen Tieren. Eine erhebliche Erhöhung des Sättigungsdefizits verkürzt das Leben der wirtslosen Flöhe um ein Vielfaches. Die Autoren glauben, manche Eigentümlichkeiten der Epidemie auf diese Weise erklären zu können. Wie gut das zuzutreffen scheint, ergibt eine kleine graphische Darstellung, die Bodenheimer bringt, in der Wärme- und Sättigungsdefizit eingetragen sind und der pestfähige Teil durch Strichelung bezeichnet, sowie die Monate als Punkte eingetragen sind. Die daraus sich ergebenden Urteile für die Pestfähigkeit der einzelnen Monate sollen recht genau zu den wirklichen Zahlen stimmen. Hier liegt ein übersichtliches Verfahren zur Bearbeitung mancher epidemologischer Fragen vor, das weiteren Ausbau verdient.

Während in den Epidemien in erster Linie die Pest der Hausratten zugrunde liegt, beruhen die endemischen Herde vielfach auf der Pest der Feldratten und anderer Nagetiere, unter denen auch, so gut wie bei den Ratten, die Pest in chronischer Form vorkommen kann. Vor allem sind es die Steppenmurmeltiere, *Arctomys bobac*, auch Tarbogan genannt, die Ziesel (Berdnikow), in Nordamerika die Erdhörnchen, in Südamerika *Cavia aperea* (Uriate und Gonzalez), verschiedene Feldratten in Afrika (Mitchell). Selbst die Spitzmäuse haben sich gelegentlich in größerer Zahl von Pest befallen gezeigt

(Leger und Baurý, Kerandel, Mathis); auch von ihnen gehen einige Arten oft in die Häuser. Philip und Hirst konnten dagegen während der Pest in Colombo unter sehr zahlreichen *Crocidura coerulea* keine infizierten finden. Sogar dem Kamel wird von Nikanorov und Zabolotny eine Rolle in der Pestgeschichte zugeschrieben. Während nach der Absicht des Artikels natürlich auf die Nagetiere und ihre Bedeutung für die Pest nicht eingegangen werden kann, ist von ihrem Ungeziefer zu sagen, daß es sehr verschieden leicht auf den Menschen oder auf die Hausnagetiere übergeht. Bei Spitzmäusen, *Crocidura murina*, in Cambodja ist von Mathis und Kerandel *X. cheopis* als Hauptfloh gefunden, ebenso für *Cr. stampflii* in Dakar durch Leger und Baurý, so daß von ihnen also die Übersiedelung von Pestflöhen auf Menschen leicht wäre. *Ceratophyllus silvanti* des Tarbagan geht aber nach Tuck und Wu Lien Teh nur schwer auf den Menschen über. Damit stehen in einem gewissen Widerspruch Dudschenko, Petrie, Tiraboschi, Iettmar, aus deren Beobachtungen folgt, daß dieser Floh sich zwar nur vorübergehend auf dem Menschen hält, aber, wenn hungrig, ihn leicht sticht, 1924 stimmt dem auch Wu-Lien-Teh bei. Dazu paßt folgendes: Wu-Lien-Teh stellte fest, daß bei den Steppennurmeltieren Sibiriens im Mai der Flohbesatz gering, unter 1,0 pro Tier durchschnittlich, im August und September hoch, über 10 durchschnittlich, sei. Die Pestepidemien in Sibirien beginnen in der Tat meist im Hochsommer oder Herbst. Petrie fand auf jungen Tarbaganen fast bis 100 Flöhe. Die Gefährlichkeit des Hantierens mit kranken Tarbaganen ist nach Sticker und ihm den Steppenvölkern wohl bekannt. In des ersteren Geschichte der Pest findet sich eine sehr anziehende Schilderung dieser Verhältnisse. In Niederl. Indien spielt *Pygiopsylla ahalae*, der besonders in den Wäldern sich vermehrt, unter den Feldratten nach Otten die Hauptrolle, wird aber, wenn diese in die Wohnungen eindringen, allmählich durch die *X. cheopis* ersetzt. *Pygiop. ahalae* greift nach Swellengrebel den Menschen nicht leicht an, ist also direkt nur ziemlich harmlos. Dagegen nimmt van Steenis an, daß die weitere Ausbreitung in erster Linie durch die Feldratten und ihre *Pygiopsyllen* geschehe, während Otten ebenso wie van Loghem nach wie vor das Vordringen der Pest in Java vor allem auf die menschlichen Verkehrsmittel zurückführt. Der Floh des Erdhörnchens in Californien, *Ceratophyllus acutus*, überträgt die Pest unter den Erdhörnchen und von ihnen auf andere Nager. Von den Feldnagern geht dann die Endemie auf die Hausnager unter günstigen Bedingungen über, die Rattenpestepidemie und gegebenenfalls in ihrem Gefolge die Menschenpest erzeugend. Besonders wo, wie in Panama und nach de Raadt auch in Java, die Hausratte ins Gelände geht und sich unter die wilden Nager mischt, ist diese Gefahr groß. Näher auf die Rollen der verschiedenen Nager usw. kann hier nicht eingegangen werden.

Auch bei der Pest kann natürlich die Flohtheorie nicht alle Einzelheiten der Epidemiologie erklären, sie erklärt ganz gut das Vorwiegen der Bubonenpest in bestimmten Jahreszeiten, in bestimmten Gegenden, die entweder infolge ihres Wohnungsbaues besonders rattenreich sind bzw. die Ratten in enge Berührung mit dem Menschen bringen oder infolge ihrer klimatischen Verhältnisse besonders flohreich sind; sie erklärt die sporadischen Fälle in Gegenden mit endemischer Nagerpest. Hierher Brooks, Creel, Mitchell. Weiter muß aber noch



das Verhalten der Pest im Warmblüter herangezogen werden, die verschiedenen Reservoirs und vor allem die mitigierten oder chronischen Formen, welche bei Nagetieren gefunden sind. So bei Tarbaganen von Wu Lien Teh, bei Ratten von Swellengrebel und Otten. Auch bei Menschen will Kitasato noch wochenlang nach der Heilung Pesterreger aus dem Blute gezüchtet haben. Über latente Pest bei Menschen siehe Zusammenstellung bei Ilvento. Nach Zabolotny kommt Pest dauernd bei den Tarbaganen vor, von denen sie im Sommer direkt oder durch Insekten auf den Menschen übergeht. Im Winter sind es die in den Wohnungen konzentrierten Mäuse, die in erster Linie die Menschenpest verursachen. In den Murmeltieren hält sich nach Dujardin und Mosny die Pest während des ganzen Winterschlafes. Den langsameren Verlauf der Krankheit in überwinternden Tieren konnte Wu-Lien-Teh bestätigen.

Eine bemerkenswerte Frage der Pestepidemiologie scheint dagegen kaum mit den Flöhen zusammenzuhängen. Nämlich, warum die früher so pestempfindlichen Länder des mittleren und nördlichen Europas es heute nicht mehr sind und meist nach Einschleppung nur kleine, kurz dauernde Epidemien bekommen. Hier weisen die Autoren in erster Linie darauf hin, daß der moderne Hausbau die Zahl der Ratten sehr vermindert habe und ihr Zusammenleben mit dem Menschen lange nicht mehr so eng sei, wie unter primitiven Verhältnissen, besonders auch im Mittelalter (Creel). Daß unter solchen Verhältnissen zwischen den wenigen Pestfällen die durch *P. irritans* von Mensch zu Mensch übertragenen einen etwas höheren Prozentsatz bilden als in den warmen Ländern, kann wohl sein.

Robertson ist der Meinung, daß in den kühleren Ländern der Flohbesatz winters so niedrig auf den Ratten wird, daß Übertragungen nicht mehr vorkommen, der Kreislauf unterbrochen sei und die Pest aussterben müsse. Diese Auffassung würde den Vorteil haben, daß sie nicht nur den Mangel der Menschenpest, sondern auch die anscheinend geringe Rattenpestfähigkeit der nördlichen Länder erklären würde. Immerhin ist aber, wie oben gesagt, chronische Nagetierpest bekannt, die ein Leben der Seuche über Winter ermöglichen würde, andererseits müßte man dann für frühere Zeiten ein wärmeres Klima annehmen, wenn man nicht annehmen will, daß die Ratten damals gerade weit mehr als heute die geheizten und daher vielleicht auch winters nicht wirklich flohfreien Teile der Häuser bewohnt hatten. Auch die absolute Zahl der Ratten mag bei der Pestfähigkeit erheblich ins Gewicht fallen.

Ob für die Verbreitung der Pest auf größere Strecken die Flöhe eine wesentliche Rolle spielen, ist fraglich. Daß sie in Zeug, Rattenflöhe aber auch in Getreidesäcken usw. selbst ohne den Wirt auf weite Strecken verschleppt werden können, mit Schiffen, Eisenbahnen, ist sicher (Flu). Nach Lamb kann die Pest auch von einem Ort zum andern durch gesunde Personen, also Zwischenträger, verbreitet werden, wenn sie in ihrer Kleidung infizierte Rattenflöhe verschleppen. Elkington weist für Java neuerdings nur den Ratten, nicht dem Menschen Bedeutung für die Pestverbreitung zu. Weitaus die meisten Verschleppungen, besonders zur See, dürften sicher durch die pestkranken Ratten oder die an Bord der Schiffe sich fortpflanzende Pestepidemie der Schiffsratten, auf dem Lande ebenfalls durch verschleppte Ratten oder durch

kranke Menschen, ferner durch die den Pestherd fliehenden Ratten veranlaßt werden.

Ungeklärt durch die Ratten-Flotheorie bleibt bisher noch die Epidemiologie der Lungenpest. Bei ihr werden von den meisten Autoren ganz andere Verbreitungswege, entweder Inhalation oder Eindringen durch die Schleimhäute angenommen. Hostalrich hält es allerdings für möglich, daß Fliegen die Bacillen auf die Schleimhäute gesunder Personen bringen. Die vorwiegende Meinung scheint zu sein, daß die ersten Fälle stets von den Nagetieren ausgehende Bubonenfälle sind; daß unter den so entstandenen Fällen solche mit vorwiegender Lungenaffektion auftreten und von diesen dann mit anderem Übertragungsmodus (Inhalation) die Lungenpest sich ausbreitet. So hat sich die internationale Pestkommission dahin ausgesprochen, daß die Tarbaganenpest mit der Lungenpest in nahem ursächlichen Zusammenhang steht, und Wu - Lien - Teh und Jettmar sind der gleichen Meinung. Siehe jedoch S. 434! Zabolotny weist darauf hin, daß um die Zeit, wenn sich die gemischte (Lungen- und Bubonenfälle) Pestepidemie entwickelt, die Tarbaganen schon im Winterschlaf seien. Daß die Ratten-Floh-Lehre hier durchaus unzulänglich ist, ergibt sich aus einer Arbeit von Barret - Heggs, der eine kleine Epidemie im Irak von Fall zu Fall verfolgt hat und zeigen konnte, daß jeder Fall sich als Kontaktfall auf einen anderen beziehen läßt.

Der Verbreitung der Pest ist auch anderes Ungeziefer angeklagt. Nach Philip möchten unter den Ratten vielleicht auch deren Läuse die Pest verbreiten. Hunter fand in Küchenschaben von pestinfizierten Orten Pestbacillen, und Pound teilt einen Fall mit, wo ein wohlgeschütztes Meerschweinchen nur durch ihre Vermittlung infiziert sein könne. Doch sind diese Mitteilungen vereinzelt geblieben. Nach Cao und Küster passiert der Bacillus lebend den Darm von *Blatta orientalis*. Yersin, Wilm, Abel, Hankin und Nuttal wiesen virulente Bakterien in den Ausscheidungen von Insekten (Fliegen, Ameisen) nach, welche Pestmaterial aufgenommen hatten. Sticker erwähnte 1898 noch stechende und beißende Läuse, Milben und Ameisen als Überträger der Pest von den Ratten auf den Menschen. Hunter fand in pestinfizierter Umgebung 5—75% der Fliegen mit Pestbacillen beladen. Heiser berichtet über Infektion von Meerschweinchen durch Fliegen, welche sich im Bett eines Pestkranken infiziert hatten. Ogata erwähnt schon die Stechmücken als mögliche Überträger. In ihrem Saugrüssel und Magen wiesen, kurz nachdem sie gesogen hatten, Bonnardiere und *Xanthopulides* Pestbacillen nach, die englische Pestkommission konnte mit *Stegomyia fasciata* Pest übertragen. Den Mücken scheinen aber Flus ausgedehnte Versuche keine Rolle in der Epidemie zuzuweisen, der Bacillus vermehrt sich zwar in ihnen, Meerschweinchen konnten aber nicht durch Stiche infiziert werden. Hunters Versuche, die Bacillen bei Stechmücken *Culex* und *Anopheles*, die an Pestkranken gesogen hatten, zu finden, schlugen fehl, er kann ihnen in Übereinstimmung mit den meisten Autoren keine epidemiologische Bedeutung beimessen. Verjbitzki arbeitete neben Flöhen mit Wanzen und kam zu positiven Ergebnissen bei Versuchen mit Meerschweinchen. Nach Klodnitzky und Jordansky tritt auch im Darm der Wanzen erhebliche Vermehrung der Pestbacillen ein, die noch bis zum 83. Tage virulent vorhanden sein können. Durch Zerquetschen solcher

Wanzen auf der Haut von Versuchstieren ist Infektion derselben möglich. Manning und Hunter hatten ähnliche Erfolge. Wanzenkot enthält nach ersterem noch nach 10 Tagen virulente Pestbacillen. Während er und Walker, der einen hohen Prozentsatz der Wanzen aus den Eingeborenenhütten infiziert fand, an eine Bedeutung der Wanzen für die Pestverbreitung glauben, lehnt Hunter dies, gestützt auf negativ verlaufene Übertragungsversuche Nuttals, ab, das gleiche tut Tidswell. Albrecht und Ghon fanden, daß der Pestbacillus, eingerieben, auch durch die intakte Haut infiziert. Philip und Hirst vermuten in der Epidemie 1914—1916 in Colombo Beteiligung von *Pulex irritans*, *Cimex rotundatus* und *Pediculus humanus*. Bacot jedoch fand 1915, daß die Wanzen nicht durch den Rüssel (wie die Flöhe), sondern nur mit dem Kot Pestbacillen ausscheiden. Und da sie den Kot meist in ihren Schlupfwinkeln absetzen, dürfte ihre Tüchtigkeit zur Übertragung nur mäßig sein. Die meisten Wanzen erliegen der Infektion, einige bleiben 48 Tage infektiös. Schöbl konnte bei einer Pestepidemie in Manila keine Yersinschen Bacillen in den Wanzen aus den Betten der Pestkranken nachweisen. Heiser dagegen vermutet, daß sie bei der Einschleppung der Pest nach Manila doch beteiligt gewesen seien. Skinner fand Pestbacillen in den Zecken einer Ratte, die im Septicämie stadium war. Auch Ameisen und Schaben können die Bacillen aufnehmen, verschleppen und virulent ausscheiden (Hankin, Küster.) Swellengrebel und Otten gelang Übertragung durch Läusebreiinjektion, nicht aber durch Wanzen. Diese Tatsache und die, daß sich in Kopfläusen eines an Pest gestorbenen Kindes in Manila Pestbacillen fanden (Herzog, zitiert nach Lavier), oder der Versuch Raadts, der mit Emulsion von Kopfläusen Pestkranker Pest hervorrufen konnte, beweisen für die Epidemiologie nichts. Cornwall und Menon konnten durch Wanzenstiche<sup>1)</sup> keine Übertragungen bekommen, wenn auch die Bacillen in den Wanzen sich über 5 Wochen hielten. Dagegen übertrugen in Balfours Versuchen (zitiert nach Flu) Wanzen die Pest von Meerschweinchen auf Meerschweinchen, und zwar sowohl *Cimex lectularis* als *rotundatus*, und Fox glaubt eine Epidemie, wo er Rattenpest nicht beobachten konnte, auf die Wanzen als Überträger beziehen zu sollen. Todd nimmt sogar an, daß die Wanzen, da sie auch in Rattennestern vorkämen, wahrscheinlich die wichtigsten Überträger der Pest von Ratten auf Menschen seien. Abgesehen von den letzten Autoren wird aber zur Zeit wohl kaum ernstlich an die Bedeutung solchen Ungeziefers für die Beulenpestverbreitung geglaubt.

Swellengrebel meint, in den Tropen spiele doch die Ratte und ihr Floh die Hauptrolle. Im gemäßigten Klima sei das nicht in dem Maße nachgewiesen, hier müsse man sehr mit Übertragungen von Mensch auf Mensch, also mit dem Menschenfloh (vielleicht auch mit Wanzen) rechnen.

In der Bekämpfung der Pest tritt der Floh ganz hinter die Ratte zurück, vollständig, sofern die Maßnahmen Vorbeugungen gegen Ratten bedeuten. Handelt es sich dagegen um Rattenvernichtung, so ist bei dem Abtöten der Tiere Sorge zu tragen, daß ihre ja möglicherweise infizierten Flöhe nicht abwandern und Unheil anrichten können.

<sup>1)</sup> *Cimex rotundatus* (auch andere in tropischen Gegenden gemachten Versuche mit „*Cimex lectularius*“, „Bettwanzen“ beziehen sich vielleicht in Wirklichkeit auf diese Art. *C. rotundatus* heißt jetzt auch vielfach *C. hemipterus*.)

## 2. Tularämie.

1912 entdeckte Mc Coy und Chapin bei einer pestartigen Epidemie unter den Nagetieren einen neuen Bacillus, *B. tularensis*. Wherry und Lamb fanden die gleiche Erkrankung auch bei Menschen. Um ihre weitere Erforschung erwarben sich besonders Francis und seine Mitarbeiter Verdienste. Sie stellten fest, daß Erkrankungen durch diesen Bacillus, Tularämie genannt, auch bei Menschen vorkommen, ferner, daß alle möglichen verschiedenen Insekten den Keim übertragen können. Unter den Insekten dürften vor allem die Läuse *Haemodipsus* und *Polyplax* die Schuldigen für die Ausbreitung der Seuche unter den Nagetieren sein, aber auch Wanzen, Flöhe, Milben, der Wadenstecher und eine Bremsenart „*Chrysops discalis*“ wurden als geeignete Verbreiter erkannt. Letztere soll es vor allem sein, die in der Natur das Virus von den Nagetieren, hauptsächlich handelt es sich um wilde Kaninchen, auf den Menschen überträgt. Es trifft auch das Auftreten menschlicher Fälle mit der Flugzeit dieser Bremse zusammen. Bei den Wanzen wurde der genaue Infektionsweg in den Versuchen mit weißen Mäusen nicht festgestellt, ob wirklich der Stich als solcher oder die Faeces der Wanze oder diese selbst, welche von den Mäusen gern verzehrt wird, das Übertragungsmittel ist. Die Keime halten sich in den Wanzen wenigstens 100 Tage lang, in den Faeces konnten die Organismen noch bis zum 120. Tage nachgewiesen werden. Entsprechend ist auch die Infektiosität der Rattenläuse eine lange, über 40 Tage. Wie bei der Bubonepest vereitern die der Einstichstelle zugeordneten regionären Lymphdrüsen. Durch Fliegen, die mit infizierten Eingeweiden von Versuchstieren in Berührung gekommen waren, konnte Wayson bei anderen Versuchstieren eine tödlich endende Conjunctivitis erzeugen. Die Krankheit hat unter den Menschen im ganzen keine hohe Mortalität. Laboratoriumsinfektionen sind häufig (s. a. Malley). Es dienen ihr also die Nagetiere als Reservoir, ähnlich wie bei der Pest, durch die große Zahl der Überträger aber, welche auch epidemiologisch ins Gewicht fallen dürfte, erscheint ihre Epidemiologie noch weit reicher als die der Pest.

## 3. Abdominaltyphus<sup>1)</sup>.

Wie die Bacillen der Pest und Tularämie werden noch andere durch Insekten einfach verschleppt, ohne daß in letzteren eine Entwicklung besonderer Art stattfindet. Dabei sind dann die Verbreitungswege manchmal offenbar noch viel vielseitiger und die Bedeutung, welche unter ihnen der Übertragung durch Insekten zukommt, ist noch viel weniger abzuschätzen.

Vor allem spielen bei diesen Krankheitserregern die Fliegen eine Rolle. Auf die große Eignung des Fliegenrüssels und der Füße zum Transport zahlloser Keime haben Graham-Smith, Howard, Göldi, Martini hingewiesen. Natürlich sind der Darmkanal und seine Ausscheidungen aber in diesem Zusammenhang noch wichtiger. Auch über diese Verhältnisse sind einschlägige Beobachtungen schon vor langer Zeit gemacht. So hat nach Graham-Smith Sydenham bereits 1666 darauf hingewiesen, daß Jahre mit viel Fliegen ungesunde Jahre zu sein pflegten, dasselbe glaubte Hölscher (zitiert nach Marp-

<sup>1)</sup> Allgemeineres über Fliegen ist in diesem Abschnitt und seinem Literaturverzeichnis untergebracht.

mann). In den Cholerajahren Mitte des vorigen Jahrhunderts brachte man die Seuche in Mecklenburg mit kleinen Fliegen in Zusammenhang, deren Häufigkeit ein Anzeichen für das Entstehen einer Choleraepidemie geben sollte (Aphiochäte?). Im Kriege 1870/71 ist schon auf die Gefahr der Wundinfektion durch Fliegen und die Notwendigkeit ihrer Verhinderung durch Fernhalten der Fliegen aus dem Krankensaal hingewiesen. 1884 und 1897 stellte Marpmann Betrachtungen und Versuche mit Fliegen an und stellte fest, daß sie durch Füße und Leib pathogene Keime aus Auswurf, Kot, Eiter aufnehmen und verbreiten können, auch auf Speisen. Aber erst an der Jahrhundertwende sind, vor allem seit 1895 infolge der Studien von L. O. Howard, die Stubenfliegen gründlicher untersucht und energischer als bisher in ihren Beziehungen zu Seuchen beachtet worden. 1908 fordert Baginsky, ihnen mehr Beachtung zu schenken. Heute geschieht das wohl von allen Seiten, und Arbeiten wie die von Celli, Nuttal, Graham-Smith, Testi, Dwight Pierce geben ein langes Verzeichnis ihrer Schandtaten.

Bis zum Beginn des Weltkrieges lagen schon zahlreiche Beobachtungen vor, die 1913 von Graham-Smith zusammengefaßt sind. Der Autor hat seinerseits einen besonders leicht wiedererkennlichen Bacillus, den *B. prodigosus*, untersucht und gefunden, daß er lebensfähig sich außen an den Fliegen (Beine, Flügel) bis 18 Stunden, selten länger, hält. Aus dem Kropf und Darmkanal kann er in großer Zahl bis zum 4. und 5. Tage, einzeln bis zum 18. Tage isoliert werden. Er vermehrt sich dabei aber anscheinend nicht. Bis zum 7. Tage wurden von infizierten Fliegen auf Agarplatten Kolonien erzeugt, Zucker wurde bis zum 2. Tage infiziert. Die Zeitdauer der Infektiosität der Faeces richtet sich nach dem Futter, sie ist bei Milchdiät lang, 7 Tage, bei Sputumdiät kurz, 2 Tage, Zuckerdiät steht dazwischen. An den Ausscheidungen infizierter Fliegen können sich reine Fliegen infizieren. Milch infizieren sie oft durch Trinken oder Hineinfallen. Wie außerordentlich reich die wilden Fliegen an Bakterien sind, haben Torrey sowie Cox, Lewis und Glunn, ferner Esten und Mason, Jakson, Nicoll und Graham-Smith gezeigt. Dabei sind die Schwankungen des Bakteriengehalts sehr bedeutend. So fand Torrey oberflächlich 570 bis 4 400 000 Keime, im Darm 16 000 bis 28 000 000. Die Bakterienzahlen ändern auch nach dem Stadtteil sehr ab; in unsauberen gehen nach Cox, Lewis und Glunn die Zahlen bis  $\frac{1}{2}$  Milliarde pro Fliege. Natürlich sind solche Ermittlungen nicht ohne weiteres auf die pathogenen Bakterien zu übertragen, deren Widerstandsfähigkeit ja sehr verschieden ist. Folgende Keime bakterieller Natur sind von der Oberfläche oder aus dem Darm sog. wilder Fliegen nachgewiesen (nach Dwight Pierce): *Streptococcus equinus* (Torrey, oberflächlich), *fecalis* (Scott; Cox, Lewis und Glynn; Torrey), *pyogenes* (Scott), *salinarius* (Torrey; Cox, Lewis und Glynn); *Diplococcus gonorrhoeae* (äußerlich, Welander); *Micrococcus flavus* (innen und außen, Torrey), *tetragenus* (Scott); *Staphylococcus pyogenes aureus* (Torrey, Scott; von den Eiern Cao), *citreus* (Scott), *albus* (Scott; von den Eiern Cao); *A. Ledingham* (Tebhutt); Morgan (Nicoll; Morgan und Ledingham; Cox, Lewis und Glynn; Graham-Smith); *aerogenes capsulatus* (außen und innen, Torrey); *anthracis* (Cao); *cloacae* (im Darm Nicoll), *Colistämme* (innen und außen Scott; Torrey; Nicoll; Cox, Lewis und Glynn; an den Eiern Cao); *cuniculicida* (Scott);

dysenteriae Flexner (Dugeon, ders. auch Shiga und Parabacillen); enteritidis-ähnlicher Stamm (Cox, Lewis und Glynn); faecalis alcaligenes (im Darm Torrey); Grünthal (Nicoll); lactis acidi (Torrey); lactis aerogenes (Cox, Lewis und Glynn); oxytocus perniciosus (im Innern Nicoll); paracoli (innen und außen Torrey); paratyphosus A (innen Torrey); paratyphosus B (innen und außen Nicoll); proteus vulgaris (Scott); pyocyaneus (Cox, Lewis und Glynn); schafferi (Nicoll, innen und außen); similcarbonchio (Cao); suipestifer (Scott); vesiculosus (Nicoll); xerosis (Torrey); leprae (Leboeuf).

Daß Bacillen lebend und virulent den Darm von Fliegenlarven passieren können, ist nicht wunderbar. Cao zeigte das für *B. anthracis*, *proteus*, *radiciformis*, *ruber kielensis*, „*similcarbonchio*“ Cao, *subtilis* und „*tifosimile*“ Cao. Eine wichtige Frage ist, ob diejenigen Fliegen, welche ihre Jugend im Kot durchleben, die dort aufgenommenen Keime in das erwachsene Leben mit hinübernehmen können. Die ersten positiven Versuche in dieser Richtung rührten von Cao mit *Staphylococcus pyogenes citreus*, *Sarcina aurantiaca*, *B. fluorescens liquefaciens* und *nonliquefaciens*, *prodigosus*, *anthracis* und von Faichnie mit dem *Typhusbacillus* und *Paratyphus* her, doch ist eine Besudelung der frischgeschlüpften Fliegen dabei nicht ganz ausgeschlossen gewesen. Bacot konnte dagegen mit Sicherheit den von der Larve aufgenommenen *Pyocyaneus* in wohl sterilisierten Puppen und Imagines wiederfinden. Der Versuch wurde von Ledingham bestätigt. *Typhusbacillen* dagegen gingen nicht in die erwachsene *Musca domestica* über. Die umfänglichen Versuche von Graham-Smith gaben negative Versuche mit *B. typhosus*, *dysenteriae enteritidis*, auch mit vegetativen Milzbrandbacillen. Sporenmaterial letzterer Art geht dagegen von der *Calliphoralarve* in die Fliege über. Tebbutt hat Graham-Smiths negative Beobachtungen durchaus bestätigt mit unter natürlichen Verhältnissen gehaltenen Larven, und Krontowsky kam zu dem gleichen negativen Ergebnis, ebenso Nicholls, der mit *Sarcophagula* und *B. typhosus*, *prodigosus* und *Staphylococcus pyogenes aureus* experimentierte. Wollman, der Fliegen zunächst aseptisch züchtete, fand, daß weder Tuberkel-, noch der Milzbrand-, noch der Typhus-, noch *Shigabacillus* aus der Larve in die erwachsene Fliege übergehe. (Auf die Frage, welche Fliegenarten sich in Fäkalien entwickeln, soll hier nicht eingegangen werden.) Immerhin gelang es bei solchen steril aufgezogenen Stubenfliegen Tebbutt in einzelnen Fällen Kolonien des „Y“ aus den erwachsenen Fliegen nach Infektion auf dem Larvenstadium zu erhalten. Wesentlich reichlicher war das mit dem nicht pathogenen *Bac. A. Ledingham*. Vielleicht sind die Eitererreger widerstandsfähiger als die pathogenen Bakterien der Darmflora.

Außerdem lebt aber in den Eingeweiden der Fliegen noch eine besondere Bakterienflora, die oft das Isolieren der pathogenen Organismen sehr erschwert. Diese Bakterien gehen auch aus dem Larvenzustand in die Fliege über. (Über ihre Beziehungen zur Fliege s. a. Glaser.) Ledingham betont die Schwierigkeit, die für die Untersuchung auf pathogene Organismen daraus erwächst, daß solche typhusartige Kolonien bildende Keime anscheinend zu den regelmäßigen Bewohnern der Fliege gehören. Diese nicht Lactose vergärenden Organismen sind also praktisch recht wichtig. Immerhin sah Nicholls die Bakterienflora in *Sarcophagula* so stark abnehmen, daß die 4 Tage alte Puppe nur noch 4<sup>0/00</sup>

der Keime der Larve enthielt und der größere Teil der Imagines von *Sarcophaga* bakterienfrei war. Untersuchungen von Glaser zeigen einwandfrei, daß selbst, wenn die Puppenhülle sorgfältig sterilisiert wird, die frischgeschlüpften Fliegen bereits eine Bakterienvegetation haben, welche aus der Larve übernommen ist.

Reinstorf fand in gefangenen Fliegen *B. proteus*, Staphylokokken, Streptokokken, Heubacillen, Sarcinen, nur einmal *B. coli*, ferner *Mucor mucedo* und *Penicillium glaucum*. Beresoff findet endlich, daß sogar überwinternde Fliegen, ja selbst ihre Leichen lange infektiös bleiben können. Das hängt vielleicht mit der niederen Temperatur im Winter zusammen. Für alle folgenden Bemerkungen über die Dauer der Infektiosität der Fliegen gilt, daß sie an dem Mangel exakter Temperaturangaben leiden. Rücksichtlich der Häufigkeit, mit der Fliegen sich mit Fäkalbakterien beladen können, ist Buxtons Angabe von Wert, der in Niedermesopotamien in 60% der Fliegen Reste aus menschlichem Kot nachgewiesen haben will (?). Die in Frage kommenden Fliegen sind vor allem die Stubenfliege, *Musca domestica*, ferner *Fannia*-, *Sarcophaga*- und *Lucilia*-arten. Sturtevant weist auf *Drosophila*-arten hin, deren Larven im Kot leben.

Die Mechanik der Keimübertragung durch nichtstechende Fliegen kann sein Infektion des Essens und Trinkens oder von Wunden oder der Schleimhäute. Endlich können natürlich Keime auf die Haut verbracht werden und von dort entweder allein oder unterstützt durch besondere Verhältnisse den Weg in den Körper finden.

Über die hygienische Wichtigkeit der Fliegen wird sich Allgemeingültiges schwer sagen lassen. Ist doch ihre Zahl in verschiedenen Gegenden äußerst verschieden. Man vergleiche nur das spärliche Vorkommen in manchen Teilen der Städte mit dem auf dem Lande, besonders im Osten, oder gar mit Schilderungen wie der S. 364 gegebenen.

Colibakterien und Eitererreger beherbergt nach Longfellow sowie Herms und Nelson auch gelegentlich die Küchenschabe innerlich und äußerlich.

Allgemein die Verbreitung von Bakterien durch Insekten zu untersuchen, ist auch die Absicht einiger Arbeiten von Cao, von denen nur die von 1898 hier kurz angezogen werden soll. Cao untersuchte die Käfer *Tentyria sardoa*, *Blaps mucronata*, *Pimelia bifurcata* und die Schabe *Periplaneta orientalis* zunächst auf die ihnen eigentümliche Flora. Er fand: *Bacterium coli*, einen typhusähnlichen *Bacillus*, einen *Bacillus fluorescens liquefaciens*, einen milzbrand- und einen proteusähnlichen *Bacillus* (alle drei letzteren pathogen), Bacillen des malignen Ödems und eine pathogene *Sarcina alba*.

Bei Versuchen durchwanderten den Darm lebend und virulent *Vibrio cholerae* und Metschnikoff, Pneumonie-, Pest-, Tuberkel-, Rotz-, Rauschbrand-, Tetanusbacillen und solche des malignen Ödems. Lebend erschienen ferner in den Faeces: *B. prodigiosus*, *subtilis*, *megatherium*, *radiciformis*, *fluorescens lique- et nonliquefaciens*, *Oidium lactis*, Sarcinen, *Aspergillus niger*.

Nicht ausgeschieden wurden *Diplobacillus Fraenkel*, Diphtherie- und Pseudodiphtheriebacillen, *Actinomyces*, *Streptothrix*, *Staphylococcus pyogenes aureus*, *citreus*, *albus*, *cereoflavus* und Streptokokken.

Da die sehr beweglichen Schaben fast alle organischen Substanzen neben unseren Nahrungsmitteln benagen, ist die Möglichkeit, daß sie gelegentlich zu Ansteckungen Anlaß geben, nicht von der Hand zu weisen.

Versuche, Fliegen mit Typhus zu infizieren und festzustellen, wie lange sie infektiös bleiben, wurden zuerst von Celli sowie von Firth und Horrocks unternommen, doch fehlen bei ihnen die unbedingt erforderlichen Agglutinationsproben an den wieder herausgezüchteten Kolonien. Solche sind von Ficker gemacht, der auch die Flaschen, in denen er die Fliegen hielt, alle paar Tage wechselte. Er fand im Inhalt der Fliegen den Bacillus 5—23 Tage lang wieder, Faichnie 16 Tage lang. Graham-Smith wies ihn in den Faeces der Fliegen bis 48 Stunden nach.

Die Untersuchungen von Manning, Nuttal, Kleine ergaben ferner, daß durch Fliegen, die mit Bouillonkulturen infiziert waren, die Typhusbacillen sich auf sterile Platten übertragen ließen. In Wollmans aseptisch aufgezogenen Fliegen hielt sich der Typhusbacillus bei regelmäßigem Wechsel des Glasgefäßes 8—10 Tage, ohne solchen Wechsel, wenn also Wiederinfektion an den eigenen Faeces nicht ausgeschlossen war, bis 22 Tage. Die natürlichen Verhältnisse liegen wohl stets zwischen denen der beiden Versuche, doch den ersteren wesentlich näher. Gegenüber der langen Zeit, welche sich nach Puntoni die Typhusbacillen in geeigneten organischen Substanzen halten können, erscheint ihre Lebensdauer in Insekten nicht eben lang.

Auch aus wilden Fliegen ist der Typhusbacillus wiederholt isoliert (Hamilton, Ficker, Kleine, Odlum, Bertarelli, Faichnie, Cochrane), teils unter zivilen, teils unter kriegerischen Verhältnissen, teils in nächster Nähe von Fällen gastrischen Fiebers, teils in weniger naher Beziehung, doch selbstverständlich alle während einer Epidemiezeit. Hierher auch Nuttal, Trembur, Quill, Bormans.

Die Möglichkeit einer Übertragung der Bakterien durch die Fliegen auf die Nahrungsmittel muß also zugegeben werden.

Die immerhin noch kleinen Zahlen, welche in diesen Versuchen vorliegen, zeigen eine prozentuale Höhe der Infektion, welche etwa mit der infektiösetüchtiger Glossinen im Schlafkrankheitsgebiet gleicher Ordnung ist und wenigstens gleicher Ordnung mit der infektiösetüchtiger Anophelen unter malarischen Verhältnissen. Da bei Typhus auch Keimträger vorkommen und reiche Gelegenheit zur Infektion von Fliegen an ihrem Urin und Stuhl bieten, muß die Möglichkeit zugegeben werden, daß Fliegen in erheblichem Umfange als Überträger der gastrischen Fieber in Frage kommen könnten. Ob das aber wirklich der Fall ist, darüber sind die Meinungen noch sehr verschieden. In gut kanalisiertem Städten mit Spülaborten werden im ganzen wenig Fliegen Gelegenheit haben, sich an menschlichen Fäkalien zu infizieren, immerhin entleeren sich doch einzelne Personen nachts, Kinder auch tags in Höfen, Anlagen, Straßenecken. Im ganzen ist anscheinend ein enger Zusammenhang der großstädtischen Typhusfieber mit der Fliegenzahl nicht festzustellen (s. Rosenau, Lumsden und Kastle). Niven kommt für Manchester zu dem Schluß, daß wohl der Anstieg der Typhusfälle im Hochsommer mit der größeren Fliegenzahl zusammenhänge und Howard ist der Meinung, daß sich unter ländlichen Verhältnissen ein Zusammenhang deutlich bemerkbar macht. Hamilton fand, daß Stadtteile mit mangelhafter Abfallbeseitigung besonders typhusreich waren. Für Indien spricht sich Ainsworth für eine gute Übereinstimmung der Epidemiekurve des Typhus und der Fliegenkurve aus. Für Nasirabad sind Odlum, Jones



und Faichnie der Meinung, daß durch die dortige Fliegenbekämpfung die Typhusverhältnisse sehr verbessert wurden. Es wird auch darauf hingewiesen, daß nicht nur die Zahl der Fliegen, sondern auch die Möglichkeit, sich zu infizieren, dafür verantwortlich sei, daß ein Ort typhusreich, der andere typhusarm sei. Aldridge und Woodhouse sprechen sich ähnlich aus, ebenso Wanhill für Bermuda, und ziehen daraus die entsprechenden Konsequenzen für die Typhusbekämpfung. Während des Spanisch-Amerikanischen Krieges haben nach Howard Wasserinfektionen nur wenig Typhus hervorgerufen, dagegen glauben Reed, Vaughan und Shakespeare eine enge Korrelation zwischen Fliegenhäufigkeit und Typhus zu finden und in den Fliegen die wichtigsten Typhusverbreiter sehen zu müssen. Nach Anderson hält Whippel die Fliegen für schuldig an etwa 30% der Typhusfälle, ähnlich auch Hamilton, Jackson, Aldridge und Nash. Tooth und Calverley wollen sogar eine besonders große Anziehungskraft der Typhuskranken auf Fliegen beobachtet haben. Dale führt einen Typhusausbruch in einem Knabeninternat auf die unzulängliche Versorgung der Fäkalien einer benachbarten Ortschaft zurück, durch die ungeheuren Fliegenmengen Entwicklungsmöglichkeit geboten wurde. Sedgwick und Winslow sind der Meinung, daß weder die Übertragung durch Kontakt noch durch Nahrungsmittel an sich die jahreszeitliche Typhuskurve erklärt, während die Fliegen dies leisten. Turner glaubt allerdings, daß in Südafrika gerade die schlimmste fliegen- und staubreiche Zeit die wenigsten Typhusfälle aufweise, dieser also mit den Fliegen nichts zu tun haben könne. Tooth und Calverley sind für Südafrika der entgegengesetzten Meinung, daß Typhus und Fliegenhäufigkeit gut parallel gehen und sie sowie Austen weisen für den Südafrikanischen Krieg auf die günstigen Verhältnisse hin, die das Feldleben für Fliegenwanderung und Seuchenübertragung durch solche schaffe. Hierher auch Simpson. Für den Spanisch-Amerikanischen Krieg werden die gleichen Beobachtungen von Reed und Mitarbeitern und Veeder mitgeteilt.

Messerschmidt hatte auf Grund von Versuchen mit Typhuskaninchen und Fliegen in Uhlenhuths Ställen, in denen er keine Typhusübertragungen erzielen konnte, den Schluß gezogen, daß Fliegen so wenig wie Staub eine Rolle bei der Typhusübertragung spielen, Snyders weist aber darauf hin, daß diese Versuchsbedingungen ganz einseitige waren und man aus ihnen keine allgemeinen Schlüsse ziehen könne. Die neuen Versuche von Wollmann (s. o.) entkräften wohl Messerschmidts Ergebnisse endgültig.

Daß sich der Typhusbacillus auch in anderen Insekten eine Zeitlang halten kann, ist sicher. Macfie fand allerdings, daß Typhus- und Paratyphusbacillen den Darm der Küchenschabe nicht lebend passieren. Dagegen wies Abe lebende Typhusbacillen in Läusen von Typhuskranken nach und spricht Läuse und Flöhe als mögliche Überträger der Seuche an. Ebenso weist Dutton auf Wanzen und Flöhe, Purdy auf Flöhe und Marie auf Wanzen hin. Diese Auffassungen gewinnen durch die Beobachtungen von Hébert und Bloch an Gewicht, die zu der Auffassung kommen, der Bacillus müsse sich in den inneren Organen irgendwo vermehren, benutze das Blut nur als Transportmittel und werde in den lymphoiden Organen vernichtet, ebenso durch Besredkas Befunde, daß selbst, subcutan injiziert, die Bacillen der Typhus- und Paratyphusgruppe

doch stets im Darm zur Ausscheidung gelangen. Cornwalls Untersuchungen haben diese Anschauung bestätigt. Es kann daher auch nicht wundernehmen, wenn Uchimura unter Versuchsmäusen, die mit Wanzen zusammengehalten wurden, eine Übertragung der Krankheit fand, die bei wanzenfrei gehaltenen Tieren nicht zustande kam, auch nicht durch Fütterung mit Typhuskulturen gelang. Auf die hier vorliegenden Probleme wird Seite 430 im Zusammenhang zurückgekommen.

Ich glaube, wir können die Typhusepidemiologie als heute noch völlig ungeklärt ansprechen. Wie sehr sich die Dinge noch im Fluß befinden, zeigt Stickers Gegenüberstellung von Kochs Anschauungen 1901 (90% Wasserepidemien) und denen Hertels 1913 (72% Kontaktepidemien).

Rücksichtlich Paratyphus-A-Bacillen ist Faichnie in seinem oben erwähnten Versuch (S. 390) auch zu positiven Ergebnissen gekommen, daß der Bacillus aus der Larve in die Fliege übergehen könne. Doch ist der Versuch, wie wir sahen, nicht ganz einwandfrei und nach Analogie mit *B. typhosus* und *Enteritidis* das Ergebnis sehr fraglich. Torrey konnte denselben Bacillus in Neuyork von wilden Fliegen isolieren, ebenso Nicoll aus dem Innern und von der Außenseite der Fliegen den paratyphosus *B.* Borchert wies Keime dieser Gruppe im Darmkanal gesunder Bienen nach.

Den Gaertnerschen *B. enteritidis* hat Graham-Smith bis zum 7. Tage aus experimentell infizierten Fliegen wiedergewinnen können. Einen enteritidisähnlichen Bacillus fanden Cox, Lewis und Glynn bei wilden Fliegen.

Über Botulismus siehe bei Poliomyelitis.

Colibacillen sind von Scott, Reinstorf u. a. in wilden Fliegen nachgewiesen. Nach Longfellow findet sich der Bacillus auch in und an Küchenschaben und passiert nach Cao auch deren Darm, dabei unter Umständen Virulenz gewinnend.

#### 4. Cholera.

Auf die Übertragungsmöglichkeit der Cholera durch Fliegen ist früher wiederholt hingewiesen, so bei der Cholera des Kriegsschiffes Superb. Ferner bei der Cholera 1853 in Newcastle on Tyne, 1873 wieder von Nicholas bei seiner Erörterung der Malteser Cholera von 1849.

Maddox, Tizzoni und Cattani, Celli, Ranvier (nach Küster), Sawtschenko, Simmonds, Uffelmann haben auf Grund von Versuchen, Flügge, Ganon, Macrae, Buchanan, Mac Kaig u. a. nach epidemiologischen Tatsachen die Möglichkeit einer Choleraübertragung durch Fliegen anerkannt, die auch Ryder erörtert. Während der hamburgischen Choleraepidemie wurden in einer Fliege im Sektionssaal von Simmonds Cholera-vibrionen gefunden, und Tsuzuki hat den *Vibrio* aus Fliegen aus einem Cholerahaus isolieren können. Besonders die Beobachtungen von Macrae in einem indischen Gefängnis lassen kaum eine andere Deutung zu, als die, daß die Fliegenplage die Grundlage der Epidemiologie bildete. Somit muß wohl die Möglichkeit einer Choleraausbreitung durch die Fliegen zugegeben werden. Roberg verdächtigt insbesondere *Aphiochäte*arten. Im ganzen hat aber doch die Hamburger Epidemie, die wirklich eine Infektion der Wasserleitung als Grundlage gehabt zu haben scheint, dazu geführt, daß

man im Wasser das Hauptverbreitungsmittel der Cholera sieht. Ein längeres Ausdauern des Bacillus im oder am Fliegenkörper bestreitet Flu.

Demgegenüber hat Stockvis vor kurzem auf Grund einer historischen Untersuchung den Satz ausgesprochen, daß die Hamburger Cholera durchaus eine Ausnahmestellung einnehme, daß man in den meisten Epidemien in den Niederlanden von Wasserinfektion keine Spur nachweisen könne (epidemiologisch). Dagegen scheine die Kontaktinfektion die Hauptrolle zu spielen, und die Seuche folge vor allen Dingen den dürftigsten Wohnungsverhältnissen. Auch von Flu wird der Satz aufgestellt, daß der Choleravibrio zu saprophytischem Leben im Flußwasser nicht fähig sei. Immerhin dürfte diese Auffassung von anderer Seite nicht unwidersprochen bleiben. Eine neue russische Arbeit von Barikin und Zacharoff weist denn auch wieder neben Kontakt auf das Flußwasser als Hauptträger der Epidemie in Archangel hin, während Mutermilch in Polen bei Zivil und Militär nur Kontakt sah!

Hier fragt man wieder, wie geschieht die Kontaktinfektion? Nur durch wirkliche Berührung und Gebrauchsgegenstände oder auch durch Fliegen usw.? Sehr wichtig ist in dieser Hinsicht die Beobachtung von Sanarelli, daß der Magensaft der Versuchskaninchen die Vibrionen töte, daß dagegen bei Infektion der Schleimhäute, des Unterhautbindegewebes oder der Bauchhöhle sie ins Blut dringen und von da aus in den Darm gelangen. Auch die Tatsache, daß sich junge Kaninchen von der Ohrvene aus selbst mit geringen Mengen von Virus quantitativ infizieren lassen, während bei dem gleichen Versuchsmaterial die Infektion per os, selbst wenn die Magensäure künstlich neutralisiert wird, nur in 30% glückt, zeigt, daß unsere Anschauungen über den Infektionsweg der Cholera vielleicht gründlich zu revidieren sind. Nach Flu sind es auch bei der Cholera die Därme der Menschen, in denen der Vibrio sich in der epidemiefreien Zeit erhält. Die dann auftretenden sporadischen und leichten Fälle sind Ausdruck dieser Verbindung von Epidemie zu Epidemie.

Der Vollständigkeit halber seien die Beobachtungen von Toda erwähnt, daß auch Küchenschaben (*Blatta germanica*), welche im Versuche Choleravibrionen aufgenommen haben, zum Teil später lebensfähige Vibrionen ausscheiden, wenn auch nur eine ziemlich kurze Zeit. Dasselbe beobachtete Barber, und ebenso verhielten sich in seinen Versuchen gewisse rote Ameisen, in denen er Monomorium latinode vermutet.

### 5. Bacilläre Ruhr.

Daß auch die Dysenterie mit Fliegen in engem Zusammenhang stehen kann, ist von verschiedenen Seiten angenommen worden. Gerade hier liegt aber eine Schwierigkeit vor in der Empfindlichkeit der Dysenteriebacillen, welche sehr häufig ihren Nachweis erschwert oder unmöglich macht. Wer im Sommer 1915 die pandemische Ausbreitung schleimig-blutiger Diarrhöen „Colitis haemorrhagica“ auf dem östlichen Kriegsschauplatz beobachtete, von ganz leichten zu sehr hartnäckigen, schweren oder hoch fieberhaften Fällen alle Übergänge sah und bemerkte, wie die bakteriologische Diagnose „Dysenterie“ ganz sporadisch und wahllos bald auf leichte und fieberfreie, mit blutarmem Stuhl, bald auf fiebernde oder sehr heruntergekommene Fälle oder solche mit blut- und schleimreichem Stuhl fiel, wird sich das Bild davon machen, daß die Dysenteriefälle in bei weitem

der Mehrzahl bakteriologisch nicht erkannt werden (Flu konnte z. B. in einem Fall den Flexner im Blut, nicht aber im Stuhl finden) und daß die Erkrankung in der Mehrzahl der Fälle ein keineswegs schweres Krankheitsbild liefert. Ambulante Fälle und Keimträger dürften ungeheuer häufig sein. Über die Ruhrübertragung durch Fliegen hat zuerst Auché 1906 Versuche gemacht mit positivem Erfolg. 1913 konnte Krontowski an den Beinen und Sauggrüsseln der Fliegen am 2. Tage, im Darm am 2., im Kot am 3. Tage Dysenteriebacillen nachweisen. Den Übergang von Dysenteriebacillen aus der Larve in die Fliege hat Tebbutt nachgewiesen. Es handelte sich dabei um sonst steril aufgezogenes Fliegenmaterial. Doch kommt Wollman bei ganz entsprechenden Zuchten zu negativen Ergebnissen. In den letzten Jahren ist noch von Paraf eine Untersuchung mitgeteilt über Fliegen aus der Nähe von Dysenteriedejektionen, von denen aus 12 unter 30 der Shiga-Kruse isoliert werden konnten. Ferner waren 7 Kulturen von 36 im Dysenteriesaal gefangenen Fliegen positiv, von offenstehenden Lebensmitteln wurde er 6 mal unter 20 Versuchen gewonnen, der Hauptsitz in der Fliege scheint der Darmkanal zu sein. Schürmann berichtet einen Fall aus dem Laboratorium, wo eine Fliege, die über eine Agarplatte gelaufen war, Flexner-Bakterien zurückließ, die von einer Mindestentfernung von 50 m her stammen mußten. Eine ähnliche Mitteilung machte schon 1911 Boehncke. Bahr fand unter zahlreichen untersuchten Fliegen in Suva auf den Fijiinseln nur 2 mal den Shiga-Kruse. Im Versuch hielt derselbe sich in den Fliegen bis zum 5. Tage. Vermehrung konnte nicht beobachtet werden. Cowan und Mackie vermißten in den Fliegen vom Abort des Dysenteriepavillons in Alexandria die Bacillen, was wohl nur eine einwandfreie Latrinenanlage beweist, hatten dagegen mit Übertragungsversuchen von Bakterien mit Fliegen auf Essen und Trinken Erfolg. Nach Manson-Bahr ist der Bacillus in der Wüste 3 km fern von Menschen oder Fäkalien gefunden. Im Fliegendarm kann sich der Keim 4 Tage halten, während er der südlichen Sonne sonst in wenigen Stunden erliegen würde. Paraf macht auch Angaben über die Dauer der experimentellen Infektion der Fliegen. Nach Krontowski werden die Erreger bis zum 4. Tage im Fliegenkot ausgeschieden. Dudgeon berichtet aus Mazedonien von Versuchen Taylors, die zeigten, daß mit ruhrbacillenhaltigem Material gefütterte Fliegen wenigstens 24 Stunden lang die Bacillen ausscheiden. Auch konnten in der Umgebung von Ruhrstühlen infizierte Fliegen gefunden werden. Vor allem weist Taylor darauf hin, daß nach 24 Stunden die Fliegen zum Teil modifizierte Bacillen ausscheiden, auf die noch keineswegs genügend geachtet sei. Die Frage nach der Haltbarkeit der Ruhrbakterien in den Fliegen ist besonders eingehend mit modernster Technik von Reinstorf studiert. Er fand, daß Shiga-Kruse-Bakterien bis 66 Stunden, Pseudodysenterie A und D bis 6 Tage an den Füßen der Fliegen lebensfähig und durch Kultur und Agglutination nachweisbar sind. Bei täglicher Überführung in sterile Gefäße gelang dies nur bis zum 2. Tag. Im Darm ließen sich die Stämme bis zum 7. bzw. 9. Tage nachweisen, im Rüssel bis zum 3. bei Shiga-Kruse und Pseudodysenterie D in sehr großen Mengen, bei A noch am 6. Tage. In allen diesen Fällen wurden zur Infektion Drigalski-Platten verwendet. Bei Infektion mit Stuhl gelang der Nachweis an den Füßen bei Shiga noch am 2. Tage, aus dem Darm 6 Tage lang. Das sind also Fristen, welche durchaus Übertragung auf die Schleimhäute

oder Nahrungsmittel unter natürlichen Verhältnissen möglich erscheinen lassen. In Wollmans Versuchen hielt sich der Shiga 8–10 Tage bzw., wenn die Gläser nicht gewechselt wurden, bis 22 Tage in den sonst aseptischen Fliegen.

Epidemiologisch spricht für Beteiligung der Fliegen, daß die Dysenterie sich in der warmen Jahreszeit häuft. Ledingham findet in Mesopotamien mit der Frühjahrs- und Herbstepidemie der Ruhr die Frühjahrs- und Herbstmaxima der Fliegen in bester Übereinstimmung, und das gleiche gibt Davison für die Sommer- und Herbstepidemie unter den Kindern in kühlerem Klima an (Nordstaaten der Vereinigten Staaten). Brau fand in Saigon die Ruhr-epidemie parallel mit der Zunahme der Fliegen und ihrem Verschwinden durch die Bekämpfung. Auch Dudgeon betont für Mazedonien den Parallelismus zwischen Fliegen und Ruhrhäufigkeit. Hillenberg führt eine Ruhr-epidemie in Nordrußland auf die gleichzeitige Fliegenplage zurück. Übereinstimmung der Fliegen- und Ruhrvermehrung für Ägypten gibt Manson-Bahr an. Die gleichen Fliegen- und Ruhrzeiten, wie Ledingham sie angibt, bestätigt Taylor für das wohl unter annähernd gleichen klimatischen Bedingungen gelegene Mazedonien, während Kreuser in seinen neuen Kurven für das Saargebiet auch eine vollständige Übereinstimmung nachweist. Bahr sah auf den Fijiinseln die Ruhr in allen Kreisen und Rassen, so verschieden ihre Sauberkeitsbegriffe auch waren, verbreitet, so daß Übertragung durch Kontakt nicht sehr wahrscheinlich sei, es müssen offenbar die Fliegen die Überträger sein, die gerade in der feuchten, warmen Jahreszeit, die auch die Epidemie bringt, eine ungeheure Plage bedeuten. Die Wasserversorgung ist einwandfrei. Ferner tritt Ruhr auf dem Lande oder auf Truppenübungsplätzen, wo Fliegen sehr reichlich sind, oft stark auf (Koch 1916). Auch Kruse und Döpner nehmen für die warmen Länder einen Transport von Ruhrbakterien durch Fliegen an. Besonders lehrreich ist die Mitteilung bei Ruge im Mense, daß in Tsingtau wohl nach Anlage der Wasserleitung der Typhus, nicht aber die Ruhr aufgehört habe, also genau das Verhalten der Ruhr hier, das seinerzeit in Habana beim gelben Fieber so auffällig war und zur Entdeckung der Übertragung des Gelbfiebers durch die Stegomyien führte. Die Epidemien der Ruhr fielen in Tsingtau mit der Fliegenplage zusammen. Es muß jedoch bedacht werden für die Epidemiologie, daß offenbar viele leichte Erkrankungen vorkommen und die Seuche daher weiter verbreitet ist, als man gemeinlich bemerkt, daß ferner Keimträger und Dauerausscheider vorkommen (Lentz, Kruse, Küster, Boehncke, Simon) und daß die Erkrankungen im Winter leichter oder latent sind (siehe Kollé-Wassermann, Kreuser, Ruge im Mense), so daß die Häufung im Sommer zum Teil eine scheinbare sein möchte, eine Epidemie aus Rückfällen und Neuansteckungen. Vieles spricht dafür, daß erst besondere Störungen und Schädigungen der Lebensweise die Krankheit bösartig machen, Anstrengungen, Erkältungen, schlechte Ernährung (siehe Dorendorf und Kollé). Beachtenswert ist auch, daß die Korrelation von Luftwärme und Todesfällen an Darmkrankheiten, welche Brownlee und Young nachweisen, nicht bloß indirekt durch die Wirkung auf die Fliegenhäufigkeit, sondern auch direkt, durch Einwirkung des Klimas oder der sommerlichen Lebensweise auf den menschlichen Körper zustande kommen könnte. Eine volle Übereinstimmung der Ruhr-epidemie mit

den Fliegenzahlen ergibt sich in vielen Gegenden nicht (Morison und Keyworth [1916]), obgleich in anderen gute Übereinstimmung herrscht, z. B. Dansauer für Afrika. Im Balkanfeldzug war nach Martini das Jahr 1918, das relativ wenig Fliegen brachte, auch arm an Darmkrankheiten im Vergleich zu den fliegenreichen Vorjahren. Wenn die heutige Anschauung die Übertragung größtenteils durch Kontakt, d. h. vom Menschen zum in nächster Nähe befindlichen Menschen geschehen läßt und die Wasserübertragung weniger in den Vordergrund stellt, so darf da nicht vergessen werden, daß auch dieser Übergang von Mensch zu Mensch so gut wie durch direkte Berührung und Gebrauchsgegenstände durch Fliegen geschehen kann.

Natürlich sind aber auch im Falle der Ruhr nach heutigem Stande unserer Kenntnisse manche andere Verbreitungswege vorhanden. Davison hebt in seiner großen Ruhrmonographie besonders die „Oslersche Trias“ „Futter, Finger, Fliegen“ hervor. Für die Übertragung durch Milch habe er kaum sichere Nachweise gefunden (doch sind ja von anderer Seite solche Mitteilungen nicht selten gemacht). Für die Übertragung durch Fliegen führt er außer schon besprochenen Arbeiten noch Mc. Leod, Vaughan, Stokes und Bigger, Woodcock als Gewährsmänner auf.

Für die Erhaltung der Ruhr von einem Sommer zum anderen dürften die Insekten ausscheiden und, obgleich eine große Haltbarkeit der Erreger in Erde und ähnlichen Substanzen von mehreren Autoren angegeben wird, der Mensch selbst, der Keimträger, am wichtigsten sein.

Jedenfalls hat man in letzter Zeit die Fliegenbekämpfung in weiten ärztlichen Kreisen zu den Aufgaben der Ruhrprophylaxe gezählt, auf dieselbe weist auch Kruse 1915 hin sowie die „Gemeinverständliche Belehrung über die Ruhr“ des preußischen Ministeriums des Innern von 1917. In dieser Richtung gibt auch Harrison praktisch sehr wichtige Hinweise für Kriegszeiten.

#### Sommerdiarrhöen.

Von der Mehrzahl der Autoren werden die Sommerdiarrhöen wohl nicht nur für abweichende Dysenteriefälle, sondern für eine Seuche sui generis gehalten. Auf ihre Bakteriologie soll hier nicht eingegangen werden. Niven hat auf Grund epidemiologischer Untersuchungen gefunden, daß eigentlich nur die Stubenfliege das übertragende Agens sein kann und das durch Kurven über die Häufigkeit der Fliegen und der Todesfälle an Diarrhöe in Manchester illustriert. Hamers entsprechende Beobachtung in London führt zu den gleichen Ergebnissen. Wenn vielfach allerdings die Epidemie abklingt, bevor die Fliegen viel seltener werden, so liegt das vielleicht einmal an der Durchseuchung (s. S. 438) und daran, daß gegen den Herbst die Fliegen träger werden. Auch die von Willim zusammengebrachten Tatsachen vertragen sich trotz seiner recht anfechtbaren Deduktionen gut mit der Fliegentheorie.

Er zeigt, daß die starke Sommersterblichkeit besonders den ärmeren Schichten zukommt, in den wohlhabenden fehlt, daß sie aber bei Brustkindern so gut wie bei Flaschenkindern auftritt, wenn auch im ganzen die Sterblichkeit der Brustkinder proportional viel niedriger ist. Eine Kurve für München 1895—1904 zeigt einen Höhepunkt im August, September, der Lufttemperatur folgend. Der Autor führt dann Übersichten an von Jahren mit abnorm gelegenen Wärmegipfeln und zeigt, daß hier auch die Sterblichkeit der Wärme folgt, und zwar auch bei wöchentlichen Durchschnitten. Dann werden Kurven für Woh-

nungstemperatur und Bodentemperatur gegeben. Die Sterblichkeitskurve folgt der Kurve der Wohnungstemperatur. Eine günstige Wirkung der Luftfeuchtigkeit wurde dabei nicht beobachtet. Merkwürdigerweise wird gegenübergestellt, daß Prausnitz in Brünn eine ansteigende Diarrhöekurve auch für die Brustkinder fand und daß durchschnittlich die Sterblichkeit der Brustkinder sehr viel geringer ist an solchen Krankheiten, als die der Flaschenkinder, worin doch nicht der mindeste Widerspruch liegt. Die behauptete Wirkungslosigkeit der hohen Temperaturen, sobald die Kinder an der Brust genährt werden, ist nach dem Vorhergehenden ein offener Irrtum. Ebenso ihre Wirkungslosigkeit in den Häusern der Wohlhabenden.

Auch Peters (1910) führt viele Gründe für dieselbe Annahme an. In gleicher Richtung haben sich Fraser, Nash, Copeman, Sandilands, Newsholme, Lewis, Ainsworth, Trembur ausgesprochen. Die Frage nach der Erregerschaft dieser Seuche ist ja noch nicht geklärt. Die in Betracht gezogenen, nicht Lactose vergärenden Keime des Morgantypus sind nach den sorgfältigen Beobachtungen von Graham-Smith in Fliegen aus Diarrhöehäusern 9mal so häufig wie in anderen Fliegen, und Morgan und Ledingham erhielten ähnliche Ergebnisse. Ehe die Ätiologie geklärt ist, wird hier ja kaum weiterzukommen sein.

Botulismus s. unter Poliomyelitis.

Koch-Weeksche Bacillen s. unter Conjunctivitiden.

## 6. Milzbrand.

Auf die zahlreichen Stellen der älteren Literatur, welche den Milzbrand auf Insektenstiche zurückführen, ohne dabei die erforderliche Kritik walten zu lassen, soll hier nicht eingegangen werden; sie finden sich sorgfältig zusammengestellt bei Nuttal. Nach älteren, weniger gründlichen Studien von Raimbert, Davaine, Bollinger, Alessi<sup>1)</sup> und Celli, Mégnin, Sangree, Buchanan führte Graham-Smith mit dem B. anthracis Versuche aus, welche zeigten, daß sich vegetative Formen bis zum 5. Tage im Innern in Fliegen halten, an deren äußeren Teilen bis über 24 Stunden, und daß Sporen an letzteren bis zu 10 Tagen, im Innern bis zu 16 Tagen gefunden wurden und dort wohl noch länger sich halten. Bei Fütterung von Larven mit sporenhaltigem Material enthält die Fliege Sporen und scheidet sie noch tagelang aus. Auch Morries glaubt, daß nichtstechende Fliegen Milzbrand übertragen können. Larven, an einem Milzbrandkadaver genährt, ergaben nur dann infektiöse Fliegen, wenn Sporenbildung eingetreten war. Auch Hetsch in Rußland sieht Fliegen als Verbreiter der Krankheit an auf Entfernungen von 2—3 km. Auf die Möglichkeit, daß in tropischen Ländern *Chrysomya macellaria* von besonderer Wichtigkeit ist, weist Dunn hin.

Im allgemeinen sind jedoch in erster Linie blutsaugende Fliegen, vor allem Bremsen und der Wadenstecher als Überträger des Milzbrandes angesprochen. So *Stomoxys* schon von Hetsch. Für sie ist die Möglichkeit rein mechanischer Übertragung durch infizierten Rüssel nachgewiesen für *Stomoxys* (Kuhn, Schuberg und Böing) und *Tabanus striatus* (Mitzmain).

---

<sup>1)</sup> Zitiert nach Celli.

Morries hat 1918 Versuche mitgeteilt, in denen gezeigt wird, daß *Lyperosia irritans*, eine *Tabanus*-art und zwei Stechmücken der *Aedes*-gruppe vom künstlich infizierten Meerschweinchen auf gesunde mechanisch den Milzbrand übertragen können. Am gefährlichsten waren für diese indirekten Übertragungen die Meerschweinchen kurz vor dem Tode, wenn ihr Blut von den Bacillen überschwemmt war. Chun berichtet von 3 menschlichen Fällen, die durch Bremsenstiche hervorgerufen seien. Die *Tabaniden* hatten sich wahrscheinlich von anthraxkranken Pferden die Bacillen geholt. Auch Frey sieht in *Tabanus* den wichtigsten Verbreiter der Seuche. Kehoe erörtert dann für Südafrika die Frage und teilt mit, daß dort an die Schuld der *Tabaniden*, aber auch der *Hippobosciden* geglaubt werde. Auf die Möglichkeit, daß unter dem Vieh auch die zu den letzteren gehörige Schaflausfliege eine Rolle spielen mag, weist Bongert hin.

Daß ferner Speckkäfer (*Dermeestiden*) und ihre Larven aus dem Fell an Anthrax gefallener Tiere mit Anthraxsporen beladen sein können, haben Proust und Heim gezeigt. Die Keime finden sich außen an den Käfern oder auch in deren Ausscheidungen (Proust, Nocard, zitiert nach Küster). Cao und Küster zeigten, daß diese Keime auch den Darm der Küchenschabe lebend passieren. Ersterer gibt dasselbe für einen anthraxähnlichen *Bacillus* an, letzterer isolierte *B. anthracis* noch nach 1 Monat aus den Schabenfaeces. Übertragungsversuche mit Wanzen von Nuttal und Joly sind negativ verlaufen, ebenso Nuttals Versuche mit Flöhen. In letzteren sollen die Bacillen schnell zugrunde gehen.

Nach dem heutigen Stande unseres Wissens ist also bei dieser Seuche eine erhebliche Beteiligung der stechenden und eine geringere der nichtstechenden Fliegen nicht unwahrscheinlich.

### 7. Lepra.

Da diese Seuche epidemiologisch recht ungeklärt ist, ist es nicht überraschend, daß auch Theorien einer Übertragung durch Insekten aufgetaucht sind, zumal der Rückgang der Infektiosität der Seuche in Europa und anderen Ländern an eine Übertragung durch Ungeziefer denken ließ. Besonders die Mücken sind anfangs sehr in Verdacht geraten, doch geben die meisten älteren Arbeiten nur Vermutungen (s. Nuttal und Küster). Vor allem wird darauf hingewiesen, wo Mücken häufig seien, sei es auch Lepra, besonders in den feuchten Strichen warmer Länder (Sommer). Untersuchungen von Mücken auf Leprabacillen bringen folgende Autoren:

Arning fand in Hunderten Stechmücken, die er an Leprösen gefangen hatte, niemals die Erreger, Noc dagegen will unter 150 Mücken unbekannter Art, die schwer Lepröse gestochen hatten, in der Hälfte den Hansenschen *Bacillus* gefunden haben. Goodhue konnte denselben nach vielen Mühen nur einmal bei einem *Culex*-weibchen finden. Nach Brinckerhoff könnten die *Culiciden* den *Bacillus* nur durch ihre Faeces übertragen. In der Tat stößt ja die Mücke beim Stechen meist 3 Tropfen heller Flüssigkeit aus dem After aus, die meist auf die Haut fallen. Da aber Serum (etwa von Geschwüren), soviel bekannt, in den Saugmagen kommt und bei erneutem Stich Saugmageninhalt in die Stichwunde entleert wird, ist Brinckerhoff nicht unbedingt recht zu geben. Duque erhielt von Agramonte ein Mückenpräparat mit Leprabacillen demonstriert.



Unter einer recht kleinen Zahl Mücken aus der Umgebung Lepräser konnte Bourret keine infizierten finden, Currie sogar nicht bei 493 Mücken, welche an Aussätzigen gesogen hatten. Römer hatte bei kleinen Mückenzahlen das gleiche negative Ergebnis. Ehlers, Bourret und With trafen unter 12 Stegomyien eine infiziert, und Sandes fand im Versuch bei einer unter 80 Mücken 3 säurefeste Bacillen. Auf die Menge lediglich auf epidemiologischer Grundlage beruhender Vermutungen brauchen wir nicht einzugehen (s. bei Jadassohn). Ein Vergleich mit der Malaria zeigt scheinbar ohne weiteres, wie unwahrscheinlich es ist, daß sich die Lepra wesentlich auf Stechmücken stützen sollte. Auch Leboeuf findet nur unter 18 Mücken eine mit säurefesten Stäbchen. Er weist mit Recht darauf hin, daß für die Infektion der Stechmücken nur die im Blute kreisenden Bacillen in Frage kommen. Daher sind nur, und das beweisen auch seine Versuche, im Stadium der Bacillämie die Aussichten, sich zu infizieren, für Mücken einigermaßen groß. Marchoux und Bourret wenden gegen die Mückenlehre ein, daß in St. Dalmas in den Alpen, wo zweifellos autochthone Lepra vorkomme, keine Stechmücken vorhanden seien, ein Satz, der neuerdings angezweifelt ist. Dagegen sind Simulien ihnen verdächtig. Doch genügt ein Hinweis auf die familiäre Verbreitungsweise (s. u.) und den Abscheu der Simulien vor geschlossenen Räumen, um die Ungereimtheit dieser Vermutung darzutun.

Bei Wanzen haben Goodhue und etwas unsicher Ehlers, Bourret und With die Bacillen nach dem Saugen an Lepräsen gefunden. Long fand sie regelmäßig in den Wanzen aus Leprabetten, Lindsay - Sandes in 20 unter 75 an Kranken gefütterten Cimex, in einem Falle sollen sich die Bacillen 16 Tage gehalten haben. In Paldrocks Versuch wurden sie jedoch schon in 12 Stunden in körnig zerfallene Formen übergeführt. Leboeuf fand, daß auch die Wanzen sich in größerer Zahl nur an den Fällen deutlicher Bacillämie mit Bakterien beladen. Ein Bakterienwachstum in den Wanzen findet aber nicht statt. Demgegenüber erhielt Thomson in zahlreichen Versuchen nur negative Ergebnisse, und Skelton und Parham in Zanzibar konnten bei Hunderten von Wanzen aus den Betten des Lepraasyls nur zwei verdächtige Ausstriche erhalten. Sie halten Übertragung durch Wanzen für unwahrscheinlich. Gomez weist auf Wien hin, wo es von Wanzen wimmele, Lepra aber fehle. Ähnlich ist auch Paris herangezogen, doch ist dort neuerdings ein autochthoner Leprafall bekannt geworden (Jeanselme). Flöhe sind nach ihm völlig ungeeignet, wie vorher auch schon Bourret, Ehlers und With angegeben haben. Letztere Autoren haben auch unter Kopfläusen einmal eine mit Leprabacillen gefunden. Da eben ganz allgemein Blutsauger nur bei Septicämien (vgl. Malaria, Trypanosomiasen, Pest usw.) gute Aussicht haben, sich zu infizieren, sagen in der Tat die Mehrzahl der bisherigen Untersuchungen wenig.

Borrel vermutete in Demodex den Überträger, doch ist nicht mehr festgestellt, als daß Hansensche Bacillen und Demodex in denselben Haarfollikeln vorkommen können. Babes meint (zitiert nach Jadassohn), die Leprome gingen meist von Haarbälgen aus. Dagegen konnten weder Lefebvre noch Bertarelli und Paranhos bei ihren Lepräsen eine entsprechende Häufigkeit von Demodex bzw. Comedonen finden. Majocchi glaubt (nach Serra), daß Demodices geeignet sind, von kranken Menschen die Bacillen durch die Haarbälge gesunder einzuschleppen und eine leichte Entzündung in der Umgebung

zu erregen, durch die das Eindringen der Leprabacillen erleichtert werde. Die Versuche von Serra gaben weder eine klare Bestätigung, noch eine Widerlegung der Beteiligung von Haarbalgmilben an der Lepraübertragung.

Aus Norwegen ist ja längst eine besonders schwere Form der Krätze, die sogenannte norwegische Krätze, bei Leprösen bekannt. Der Gedanke eines Zusammenhanges von Krätze und Lepra lag daher nahe. Er wird auf Grund epidemiologischer Verhältnisse von Mugliston, Boeck<sup>1)</sup>, Feindlang angenommen. Von Bassewitz will sogar einen bestimmten Leprafall auf die gleichzeitige Krätzeinfektion zurückführen. Dagegen glauben Lefebvre und Currie Krätzmilben nach ihren Erfahrungen als Überträger ausschließen zu können.

Paldrock fand noch 14 Tage nach Verfütterung leprösen Materials in Küchenschaben neben Körnchen intakte Bacillen im Kot. Die Schabe kann das Material also verstreuen. Anschuldigungen gegen sie auf epidemiologischer Grundlage liegen aber nicht vor.

Später sagt Lebœuf, daß die Bedeutung der Stechmücken in der Lepraepidemiologie äußerst fragwürdig sei, daß aber Stubenfliegen riesige Mengen des Hansenschen Bacillus aufnehmen können und ihn auch anscheinend ungeschädigt wieder ausscheiden. Schon Linné und Rolande (zitiert nach Blanchard, Zool. med. II, S. 497) haben eine bestimmte Fliege, *Chlorops leprae*, verdächtigt. Während Corredor, Joly, Tucker, Clift, Duque über die diesbezügliche Rolle der Fliegen widerstreitende Vermutungen ausgesprochen hatten, hatte die englische Kommission in Indien keine Bacillen in Versuchsfiegen gefunden, wohl aber Wherry, Currie und Lindsay-Sandes. Ferner hatte Römer infizierte Fliegen in den Schlafräumen Lepröser nachgewiesen. Die Keime vermehren sich nach Leboeuf in den Fliegen nicht. 2 Jahre später kommt letzterer, nachdem er Mücken, Wanzen, Flöhe und Läuse studiert hat, zu dem Schluß, daß sie keine Rolle in der Epidemiologie der Seuche spielen. Nur die Stubenfliege scheint gefährlich. In 19 von 36 in einem Krankenzimmer gefangenen Fliegen wies er die Hansenschen Bacillen nach, während in 150 m Entfernung gefangene frei waren. Danach kann die Infektion nur in nächster Nähe des Kranken stattfinden. Doch sind leichte Hautverletzungen immer die Voraussetzung einer Infektion. In einer späteren Mitteilung betont der Autor aber in erster Linie die Kontaktübertragung. Auch Bayon meint, daß die Übertragung durch Kontakt so offenbar sei, daß das Aufsuchen eines übertragenden Insektes etwas weit hergeholt sei, wenn auch die Möglichkeit einer Übertragung durch die Stubenfliege an sich gegeben sei. Man muß aber bedenken, daß eine so klassisch kontagiöse Krankheit wie Flecktyphus auch ihren Überträger hat. Honeij betont, daß das häufige Vorkommen der Bacillen in den Ausscheidungen nicht bedeutungslos sei, ihr Vorkommen im Blut aber auch die Möglichkeit einer Übertragung durch stechende Insekten gebe. Derselbe Autor zeigte mit Parker zusammen 1915 in Versuchen eine Infektion, sowohl bei *Musca* als bei *Stomoxys*. Nach Marchoux können die Bacillen wenigstens 4 Tage im Fliegendarm leben. Doch gelang die Übertragung nur innerhalb der ersten 24 Stunden. Auch Sugai und Kawabada rechnen damit, daß die Leprabacillen eine Zeitlang im Fliegendarm virulent bleiben. Mit Recht betont Kraus, daß die lange Inkubationszeit der Lepra ein Verständnis der Epidemiologie sehr erschwert.

<sup>1)</sup> Nach Yoly.

Neuerdings tritt Per yassú wieder stark für die Mückentheorie ein, selbst gegen die Kontagionisten. An Stellen in Para ließen sich außer *Culex quinquefasciatus* keine stechenden Insekten auffinden, und diese sehr häuslichen Mücken zeigten fast stets in den Schlafzimmern Lepröser Rüssel und Darmkanal mit dem Hansenschen Bacillus infiziert. Ihm schließt sich Gomes an, der meint, die Mückenfreiheit von St. Delmas sei nicht ausreichend bewiesen. Er weist auf einen Fall hin, eine Dame, die nie mit Aussätzigen in Berührung gekommen sei (doch muß das Mißliche solcher Feststellungen betont werden. Etwas Genaueres über den Verkehr der Geschlechter miteinander läßt sich sehr selten aussagen, und es ist daher bei einer Seuche, die so überwiegend infolge intimer Beziehungen übergeht, aus ganz vereinzelt, anscheinenden Ausnahmefällen nichts Sicheres zu schließen). Rogers weist auf Grund sehr reichen epidemiologischen Materials nach, daß nahes Zusammenleben, in sehr vielen Fällen der Geschlechtsverkehr, die Grundlage der Übertragungen abzugeben scheint und man in Nigeria, China und auf Madagaskar die Lepra als Folge sexuellen Verkehrs ansehe. Dieser Punkt tritt in fast allen gründlicheren Berichten hervor. Mit einem solchen mehr kontagiösen Habitus der Seuche, scheint mir, läßt sich aber niemals eine Mückentheorie, kaum (s. S. 436) die Annahme von Fliegen als Überträger zusammenreimen, unwahrscheinlich ist auch die durch Küchenschaben, die der Bacillus nach Macfie ungeschädigt wieder verläßt.

Der starken Häuslichkeit der Lepraübertragungen und dem Mangel an Streufällen in der Umgebung der Leprosorien würde wohl am ehesten eine Übertragung durch Hausungeziefer, Wanzen, Flöhe, oder noch mehr durch Körperungeziefer, Krätze, Läuse, vor allem Filzlaus, gerecht. In der Tat haben außer Bourret, Ehlers und With auch McCoy und Clegg den Bacillus in den Kopfläusen Lepröser gefunden, die Leprome nahe an der Haargrenze hatten. Auch die leichte Möglichkeit für den Erreger, beim Zerkratzen der Läuse Kratzschrunden zu erreichen, läßt diesen Übertragungsweg gangbar erscheinen. Er würde auch die Zurückdrängung der Seuche durch die Kultur erklären. Daß die Kontagiosität aber eigenartige Begrenzungen hat, geht aus Mac Leods Bericht über Mangel der Infektiosität an dem Pflegepersonal trotz größter Unvorsichtigkeit hervor. Gegen die Krätze sprechen zahlreiche Anamnesen, wenn man ihnen Glauben schenken will. Honeij spricht sich für die Möglichkeit einer Übertragung durch Stechinsekten aus. Rogers selbst lehnt eine Übertragung durch Insekten nicht ganz ab. Vielleicht geben gerade die Kratzschrunden an Insektenstichen und diese selbst brauchbare Eintrittspforten für das Virus, dessen Haltbarkeit außerhalb des menschlichen Körpers durch feuchtwarmes Klima befördert wird. Das häufige Zusammentreffen von Aussatz und Mücken wäre danach durch eine gemeinsame Ursache bedingt. Im ganzen fehlt uns heute noch jeder Einblick in die Wege der Lepra. Fast alles ist Vermutung.

Wir sind noch nicht weiter als zu jener Zeit, wo Armauer Hansen der indischen Pestkommission vorwarf, sie bemäntele ihr und unser aller Unwissen reichlich stark, und das ignoramus unterstrich (1893). Der Grund dafür liegt nach ihm größtenteils in der sehr langen Inkubation. Nach 8—10 Jahren könne man die epidemiologisch wichtigen Dinge aus der Umgebung nicht mehr erinnern. Diese lange Inkubation gibt auch Rogers an. Von Leuten, die aus dem Seuchengebiet fortgehen, erkrankten im ersten Jahre 4, im zweiten 7, im dritten 9, im

vierten und fünften 7, in späteren Jahren 10. Die übrigen wichtigen Daten aus Rogers Veröffentlichung können leider im Rahmen vorliegender Arbeit keine Besprechung finden (vgl. auch S. 431).

Sticker (bei Mense) weist auf die Rattenlepra als mögliche Quelle der Menschenlepra hin. In diesem Zusammenhang werden Marchoux' Beobachtungen wichtig, der die Ratte nicht von der Nase aus infizieren konnte, wohl aber dadurch, daß er Fliegen Gelegenheit gab, auf den Geschwüren kranker und Hautwunden gesunder Ratten herumzulaufen und zu lecken. (Ratten, welche kranke Ratten verzehrt hatten, bekamen eine lepröse Pneumonie.) Dabei machte die reine Leprainfektion nur eine leichte Drüsenschwellung. Lepröse Veränderungen und Knotenbildungen in Haut und Muskeln traten erst bei Mischinfektion mit Eitererregern ein. Die Drüsenlepra heilt oft aus. Sie kommt bei ungefähr 5% der Kanalaratten in Paris vor. Uchida konnte Menschenlepra nicht auf Ratten übertragen. Auf Lepraratten bei Flöhen gefundene säurefeste Bacillen ergaben verschiedene Stämme, die keine typische Rattenlepra hervorriefen.

NB. Mit Duvals Bacillus konnten Smith, Lynch und Rivas weder Entwicklung in Wanzen noch Übertragung durch dieselben erhalten.

### 8. Tuberkulose.

Die älteren Versuche von Dewèvre mit Bettwanzen bedeuten epidemiologisch wohl wenig. Ebenso ist die von Buchanan festgestellte Tatsache, daß Fliegen in Berührung mit tuberkulösem Sputum sich mit den Bacillen beladen, eigentlich selbstverständlich. Alessi wies nach, daß Tuberkelbacillen virulent den Fliegendarm passieren. Eine gewisse Haltbarkeit derselben im Fliegenkörper zeigten Spillman und Haushalter, Hofmann, Celli. Lord fand sogar eine Vermehrung der mit Sputum aufgenommenen Keime im Fliegendarm und virulente Keime in den Ausscheidungen der Fliegen bis zum 15. Tage.

Hayward (1904) kam zu ähnlichen Ergebnissen, auch Cobb gibt positive Befunde in dieser Richtung an. Graham-Smith erhielt bei Infektion der Fliegen mit Kulturen bis zum 16. Tage positive Ergebnisse, bei Sputumfütterung bis zum 7. Tag. Sugay und Kawabada (1918) bestätigen dasselbe. Die Beobachtungen (Hofmann) über Tb.-Bacillen in wilden Fliegen, so wahrscheinlich sie an sich sind, sind nicht ganz einwandfrei in Rücksicht auf die anderen säurefesten Bakterien, mit denen eine Verwechslung nicht ausgeschlossen scheint.

Auch den Darm von Küchenschaben, *Periplaneta americana*, passiert der Tuberkelbacillus anscheinend ungeschädigt (Macfie, Küster).

### 9. Diphtherie.

Bezüglich der Diphtherie fand Graham-Smith, daß sie unter besonderen Umständen wohl einmal durch eine Fliege verschleppt werden kann, daß aber offenbar in der Epidemiologie derselben die Fliegen keine Rolle spielen.

### 10. Rotz.

Nach Dwight Pierce hat sich Rosenau 1916 in *Preventive Medicine and Hygiene*, S. 206—252, für Übertragungsmöglichkeit des Rotz durch Fliegen ausgesprochen.

### 11. Gasbrand.

Gasbrandbacillen hat Torrey bei wilden Fliegen von der Oberfläche und aus dem Darm isolieren können.

### 12. Maltafieber.

E. H. Ross hatte von *Micrococcus melitensis* vermutet, daß er durch eine Stechmücke, *Aedes Zammitii*, übertragen werde, doch konnten das die Versuche weder von Ross und Murray Levick noch von Horrocks oder Kennedy bestätigen. Auch die Übertragungsversuche ersterer Autoren mit Wanzen sind negativ geblieben.

Eyre, McNaught, Kennedy und Zammit fanden die Bacillen im Magen bis zu 4mal 24 Stunden nach der Fütterung in *Aedes Zammitii* wieder, wobei für eine gewisse Zeit eine Vermehrung eintrat. Sowohl diese Bacillen wie die in den Faeces zeigten sich virulent. In den Speicheldrüsen fanden sich keine Mikrokokken, nur in einem Fall gelang es, durch Stiche dieser Mücken 48 Stunden nach deren Infektion einem Affen eine milde Infektion beizubringen.

In *Stegomyia fasciata* hielt sich das Virus 48 Stunden. Versuche mit *C. pipiens* blieben negativ. Aus *Stomoxys calcitrans* konnten noch 5 Tage, nachdem sie an einem kranken Meerschweinchen gesogen hatten, die Bacillen wieder gewonnen werden. Übertragungen gelangen nicht. Versuche, Flöhe oder mit Flöhen zu infizieren, schlugen fehl. Wanzen aus Maltafieberlokalitäten waren frei vom Mikrokokkus. Die Autoren betonen, daß bei Mückenstichen leicht infektiöse Keime mit den Faeces der Mücken auf die Haut gelangen und dann eingekratzt werden können. Eyre bei Kolle-Wassermann ist der Meinung, daß der Übertragung durch stechende Mücken, wenn überhaupt, nur eine durchaus untergeordnete Rolle zukommen. In der Tat scheinen andere Mittel der Verbreitung genügend vorhanden zu sein, um die Epidemiologie des Maltafiebers ausreichend zu erklären.

Daß der im Blut kreisende Erreger auch in Stechmücken übergeht, ist nicht wundersam, eher daß das so selten nachweisbar ist. Es ist umgekehrt auffällig, daß dies Horrocks und Kennedy nur bei 2 *Stegomyien* und 4 *Culex pipiens* unter fast 900 vollgesogenen Mücken gelang. Einen Fall von Laboratoriumsinfektion führen dieselben Autoren auf Stechmückenübertragung zurück, doch ohne ausreichende Sicherheit. Ebenso wenig schlüssig sind die Vermutungen auf epidemiologischer Grundlage, wie sie Kennedy, Horrocks und Zammit ausführen.

Pringault teilt einen Befund Mikrokokken in *Theobaldia spathipalpis* (= *longiareolata*) von Malta mit. Später hat man davon aber nichts mehr gehört.

### 13. Epidemische Cerebrospinalmeningitis.

Von dieser Seuche vermutet Pizzini auf Grund epidemiologischer Überlegungen, daß sie von Läusen übertragen werde. Experimentelle Beweise dafür liegen nicht vor. Wohl aber zeigt eine Reihe neuerer Arbeiten die Neigung, in der Cerebrospinalmeningitis eine allgemeine Infektion, Septicämie, zu sehen

(Pontano und Trenti, Thomsen und Wulff, Sudeck, Zaleski u. a., die in *Medical science* Bd. 6, S. 100. 1922 zitierten Autoren), welche in vielen Fällen symptomlos verläuft, aber eine Neigung zur Erzeugung einer Erkrankung der Meningen besitzt. Ist das Leiden stets an eine voraufgehende Septicämie gebunden, so spricht allerdings wenig dafür, daß, wie man vielfach meinte, die Nasenschleimhaut die Eingangspforte ist, diese müßte vielmehr überall da gegeben sein, wo Keimen der Eintritt in die Blutbahn ermöglicht ist. Danach erscheint theoretisch Kausalität zwischen Ungeziefer und Genickstarre durchaus möglich. Andere Autoren weisen aber auf weite Verbreitung des Organismus auf den Schleimhäuten gesunder Menschen hin (Kondo, Ponder, Stévenin; Mayer, Waldmann, Fürst und Gruber, Kutscher, Glover u. a.). Dadurch würde der Organismus epidemiologisch in eine Reihe mit den Eiterkokken einrücken. Von größtem Belang ist aber der Nachweis von Austrian, daß sich experimentell die Meningitis auf dem Blutwege erzielen läßt, sich also auf Grundlage einer Septicämie entwickelt, daß eine Infektion durch die Nase aber nicht glückt. Der Verfasser sieht daher umgekehrt das Vorhandensein der Meningokokken im Nasenschleim als Folge der Allgemeinerkrankung an.

#### 14. Eitererreger.

Über die älteren Mitteilungen von Marpmann, Manning, Joly, Testi, Cao siehe bei Galli-Valerio und bei Nuttal.

Von den Eitererregern konnte Celli mitteilen, daß *Staphylococcus pyogenes aureus*, wenn an Fliegen verfüttert, in deren Entleerungen wieder aufgefunden werden kann, und Graham-Smith wies nach, daß Fliegen ihre Umgebung mit *B. pyocyaneus* bis zum 28. Tag nach der Fütterung damit infizierten, und Bacot, daß sie (*B. pyocyaneus* und *Staphylococcus albus* und *aureus*) aus der infizierten Larve in die Fliege übergehen können, bei Flöhen kommt das aber nicht vor (nach demselben Autor 1914). Herms zeigte im Versuch die Fähigkeit der Fliegen, *St. pyogenes aureus* an den Füßen zu verschleppen. Scott isolierte *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus pyogenes albus*, *citreus* und *aureus* von wilden Fliegen, letzteren auch Torrey. Das gleiche gelang Cox, Lewis und Glynn mit *B. pyocyaneus*. Ferner zeigte Reinstorf (s. o.), daß die wilden Fliegen häufig mit *Staphylokokken* und *Streptokokken* beladen sind. Genauere Untersuchungen über die Bedeutung dieser Befunde liegen aber bisher nicht vor. Scott fand in den Fliegen aus dichtbevölkerten Stadtteilen mehr pathogene Keime als in solchen mit dünnerer Bevölkerung und unter diesen Keimen auch Eitererreger. Küchenschaben verschleppen an ihren Füßen *Staphylococcus aureus* und *citreus* (Longfellow, Herms). Auch mit den Faeces scheiden sie nach Longfellow diese Organismen aus, sind also geeignet, zu deren Ausbreitung beizutragen. Trotzdem kommen praktisch als Verbreiter von Wundkrankheiten wohl nur die Fliegen in Betracht, und auch bei ihnen ist der Grad der Bedeutung ungeklärt. Immerhin ist schon 1870/71 darauf hingewiesen, daß zur aseptischen Wundbehandlung auch Fliegenabwehr gehört. Eine ganze Anzahl kasuistischer Angaben über die Entwicklung von Eiterungen und zum Teil tödlichen Septicämien im Anschluß an Insektenstiche stellt Nuttal zusammen. Im Versuch mit *Stomoxys* erhielten Schuberg und Böing mechanische Übertragung von *Streptokokken*, einmal sogar noch nach 24 Stunden.

Das beweist, daß giftige Fliegenstiche in der Tat vorkommen werden. Hier mögen auch Dewèvres Versuche erwähnt werden, aus denen er schließt, daß Läuse leicht imstande seien, Impetigo zu übertragen. Widmann fand dagegen, daß schon nach 60 Stunden in Läusefaeces keine Staphylokokken mehr nachweisbar waren. Die Möglichkeit, daß auf der Haut vorhandene Eitererreger durch die Stichwunden Eingang finden oder durch die Kratzschunden, oder daß solche vom kratzenden Finger eingebracht werden, ist zweifellos allgemein gegeben, und Lambert weist besonders auf die Möglichkeit hin, daß Phlebotomenstiche so zu Staphylokokkeninfektionen führen. Sobel meint nach seinen langjährigen Erfahrungen, daß bei Kindern die Verlausung in erster Linie Eitererregern Eingang verschaffe und so zu Ekzem, Furunkulose, Impetigo, zu Drüenschwellungen und Vereiterungen führe.

### 15. Pneumokokken.

Nach Widmann wird der Pneumokokkus von Läusen 24 Stunden noch nach der Aufnahme virulent wieder ausgeschieden. Vermehrung findet nicht statt. Nach 60 Stunden ist der Kot frei. Versuche, durch Läusestich zu übertragen, glückten nicht. Andrés Versuche mit Wanzen fielen negativ aus. Nach Pereira da Silva gedeiht der Pneumokokkus im Menschenfloh gut. Er fand ihn einmal, als er an einem Kala-Azar-Kind seit 2 $\frac{1}{2}$  Monaten Flöhe fütterte und täglich ihren Kot untersuchte, am Tage vor dem Ausbruch der Pneumonie bei dem Kinde im Flohkot.

## X. Verschiedene Hautkrankheiten.

Aubert (1879) ist der Meinung, daß Läuse die Verbreitung des Favus fördern. Die Tatsache, daß Favus in den Kulturländern selten geworden ist, so daß ihn in Deutschland mancher Arzt überhaupt nicht mehr sieht, während er früher bei uns häufig war, würde dadurch gut ihre Erklärung finden, analog den gleichen Verhältnissen des Fleckfiebers. Wie für Achorion Schoenleini beschuldigt Aubert auch für Malassezia als Erreger der Pityriasis Fliegen der Verbreitung.

Ausreichende, vor allem experimentelle Untersuchungen liegen über diese so wenig wie über andere menschliche Mykosen vor.

Im allgemeinen scheint es gerade bei Hautkrankheiten besonders einleuchtend, daß fliegende Insekten, vor allem Fliegen, in der Lage sein sollten, die Keime von den erkrankten Hautstellen auf die Haut Gesunder zu verstreuen, wo sie dann vielleicht gelegentlich geeignete Bedingungen zum Vorwärtskommen antreffen. Von der Sharabeule meint Plehn, daß nach der Epidemiologie über Tag fliegende Insekten wohl die Überträger sein müßten. Derselbe Autor erwähnt (bei Mense) Läuse, Fliegen, Krätzmilben und Sandflöhe als Wegmacher des tropischen Phagedaenismus und zitiert de Beurman für die Anschauung, daß das Sporotrichum beurmani vielleicht auf Fliegen und anderen Insekten vorkommen möge. Auch beim Mal de Pinto nennt er Moskitos, Wanzen und Flöhe als Angeklagte. Zur Zeit ist jedenfalls die Rolle, welche Insekten bei der Verbreitung der Mykosen spielen, noch ganz ungenügend untersucht.

## B. Allgemeiner Teil.

Im folgenden sollen eine Anzahl Gesichtspunkte allgemeiner Art besprochen werden, welche sich aus dem vorher gegebenen Material entwickeln lassen unter Berücksichtigung auch solcher Erkrankungen, welche keine Insekten als Überträger haben. Es wird auffallend sein, daß eine große Anzahl der oben besprochenen Seuchen exotisch ist, und gerade sie gehören zu den epidemiologisch bestbekanntesten. Laien fragen häufig: Warum ist in Deutschland überhaupt noch eine Tropenmedizin nötig, wenn wir doch keine tropischen Kolonien haben? Aber jeder Arzt ist sich bewußt, daß die einheimischen Krankheiten des Menschen nur ein Ausschnitt aus einem viel größeren Gebiet sind, das nicht auf das gemäßigte Klima und ein Kulturland beschränkt ist, daß man eine Sache aber nur wissenschaftlich treiben kann unter vergleichenden Gesichtspunkten und unter Berücksichtigung möglichst reichen Tatsachenmaterials. So ist eine medizinische Wissenschaft ohne Tropenmedizin unmöglich, ja man sollte sagen, ohne Kenntnis der Tiermedizin auch unmöglich<sup>1)</sup>. Unter der reichen Fauna und Flora von Krankheitserregern in den warmen Ländern sind einige, die die Beziehungen verhältnismäßig klar übersehen lassen, die an unseren einheimischen Leiden nur wenig deutlich zu bemerken waren. Zu diesen wurde der Zugang vielmehr erst möglich, nachdem uns die Tropenkrankheiten gewissermaßen den Schlüssel in die Hand gegeben hatten. Die Reihe solcher Erkenntnisse ist offenbar noch keineswegs abgeschlossen.

Es kommt hinzu, daß infolge ihrer geschichtlichen Entwicklung die einheimische Medizin auch, als sie allmählich aus den Ursachen der Krankheiten das belebte Virus herauschälte und dann als solches zunächst Bakterien feststellte, diese als etwas Besonderes, etwa mit höheren Parasiten schlecht Vergleichbares behandelt hat. Sie hat sie weit mehr unter dem Gesichtspunkt der menschlichen Leiden betrachtet, deren Erreger sie sind, als von dem selbständiger Lebewesen, die, wie auch höher organisierte Schmarotzer, ihren Verbreitungsweg, ihre Anpassungen an den Wirt und schließlich ja auch gewisse Wirkungen auf ihn haben müssen. Der Erfolg ist klar. Man hat lange weder bei den höheren Parasiten die Erscheinungen aufgesucht, welche man von den Bakterien als Krankheitserreger kannte, noch bei letzteren die, welche von ersteren bekannt waren, und so sind viele wichtige Anregungen lange zurückgestellt worden. Den Experimenten gibt vielfach die Tatsache, daß die Krankheit im Mittelpunkt des Denkens steht und nicht der Parasit als solcher, eine eigentümliche Richtung. Das Versuchstier soll unbedingt krank gemacht werden. Es wird nicht geprüft, ob ein Mikroorganismus ein höheres Tier als Wirt brauchen kann und wie lange er sich in ihm hält, sondern unter welchen Bedingungen man das Versuchstier mit dem lebenden Krankheitsgift ermorden kann, d. h. ob und in welchem Maße der Erreger „virulent“<sup>2)</sup> für das Versuchstier wird.

<sup>1)</sup> Selbst die Lehre von den parasitären Erkrankungen der Pflanzen sollte, wie Nicolle richtig bemerkt, dem theoretisch forschenden Mediziner in ihren Grundlagen bekannt sein.

<sup>2)</sup> Nicolle und Magrou möchten gerade den Ausdruck Virulenz im Sinne von Lebensfähigkeit im Lebenden verwendet wissen und nicht im Sinne pathogenen Vermögens; offenbar zu Unrecht, denn Virus heißt Gift, und Virulenz kann daher nur Giftigkeit, Pathogenität bedeuten. Für den Begriff der Lebensfähigkeit in den verschiedenen Wirten müßte daher ein neuer Fachausdruck gebildet werden.



Im folgenden soll nun unter Betonung des Charakters der Krankheitserreger als Tier- und Pflanzenarten ihre Epidemiologie unter dem Gesichtspunkt eines Ausschnittes aus der Lehre von der Ausbreitung, Vermehrung und Siedelung der Organismen behandelt werden und die Frage, warum und unter welchen Bedingungen solche Organismen für den Menschen pathogen werden, in die zweite Reihe rücken. Es ergeben sich dabei eine Reihe Parallelen, deren Nützlichkeit sich hoffentlich in Zukunft bewähren wird. Es soll besonders solchen Fragen Raum gegönnt werden, die in der deutschen medizinischen Literatur bisher offenbar weniger Interesse erregen. Daß die folgenden Betrachtungen vielfach nur andere mögliche Auffassungen als die zur Zeit vorwiegenden aufzeigen und daher für viele Gebiete eine stärkere Betonung des Ignoramus anstreben sollen, bringt ihr größtenteils stark hypothetischer Charakter mit sich. Derselbe sei hier deshalb dick unterstrichen<sup>1)</sup>.

### I. Technik des Auffindens der Überträger.

Verdacht, daß ein Insekt Überträger einer Krankheit ist, entsteht auf Grund gleicher geographischer und lokaler Verbreitung und hervorragender Häufigkeit beider in der gleichen Jahreszeit resp. in bestimmten Jahren. Auf solchen Beobachtungen gründen sich offenbar auch die Volksanschauungen, welche der wissenschaftlichen Forschung verschiedentlich den Schlüssel in die Hand gegeben haben. Sie ruhen sicher oft auf der Erfahrung, daß sich der einzelne Krankheitsfall an ein Zerstoehenwerden von dem betreffenden Blutsauger usw. anschließt. Will man bei Krankheiten mit unbekannter Übertragungsweise untersuchen, ob bzw. welches Insekt als Überträger in Frage kommt, so untersucht man die Fauna nach geographischer und lokaler Verbreitung der einzelnen, mit den Menschen sich berührenden Arten, ihre Häufigkeit in den verschiedenen Jahreszeiten und vergleicht sie mit der Epidemiekurve; man nimmt dann an, auf das Maximum der übertragenden Art müsse etwa um einige Tage mehr als die Inkubationszeit später das Maximum der Epidemie folgen. Findet man keine Insekten, welche diesen Forderungen entsprechen, so glaubt man keinen Anhaltspunkt für Verdacht zu haben.

NB. Da das Maximum der Neuerkrankungen nicht nur von der Zahl der Überträger, sondern auch von der der Infizierten und gegebenenfalls der Immunen abhängt, liegen in Wirklichkeit die Dinge doch komplizierter.

Hat man ein Insekt in Verdacht, so folgt der Übertragungsversuch.

**Versuch.** Die bloße Untersuchung der frei gefangenen Insekten, ob sie den Parasiten enthalten, ist aus verschiedenen Gründen nur mäßig fördernd; vor allem kann der gesuchte Erreger, wie etwa die Malariaplasmodien, im Zwischenwirt ein ganz abweichendes Aussehen von dem im Wirbeltier haben, und dann kommen auch vielfach in Insekten ganz ähnliche Formen wie in den Wirbeltieren vor, welche offenbar mit jenen doch nicht in genetischem Zusammenhang

<sup>1)</sup> Auch für den Zoologen und Botaniker bietet die Behandlung der Seuchen als Kapitel aus der Lehre von der Verbreitung der Organismen ein besonderes Interesse, denn Begriffe wie geeigneter Siedelungsort und andere sind bei den Parasiten genau begrenzt und die geeigneten Plätze, die Wirte lassen sich zahlenmäßig erfassen. So liegt hier also ein Spezialgebiet vor, auf dem, wie so manchmal in spezialisierten Verhältnissen, vielerlei leichter zu erkennen und schärfer zu formulieren ist, als in niedriger differenzierten.

stehen. (Über die natürliche Biocönose im Darm der Bettwanze hat Thomson, über die der Stubenfliegen Glaser (s. Typhus) gearbeitet. Ersterer hat regelmäßig Hefen, oft Mycelfäden, dann gewisse Bakterien gefunden. Karlinski fand bei seinen Recurrensuntersuchungen nichtpathogene Bacillen und Kokken und Arkwright, Atkin und Bacot Rickettsien. Daß diese Formen doch mit mehr oder weniger harmlosen Parasiten eines Wirtes zusammenhängen, ist natürlich nicht widerlegt. Daß man ferner die bei vielen Insekten, z. B. Küchenschaben, Ameisen, Läusen, Glossinen, beobachteten erblichen Symbionten nicht mit pathogenen, aus dem Wirt stammenden Keimen verwechseln darf, liegt auf der Hand.) Der Versuch ist bei stechenden Insekten natürlich der, daß man das Tier an einem Kranken saugen läßt und dann ein für die Seuche empfängliches Tier oder in dessen Ermangelung einen Freiwilligen stechen läßt. Bei diesen Versuchen muß die Zwischenzeit zwischen beiden Stichen variiert werden. Gelingt die Übertragung nur ganz kurze Zeit nach dem ersten Stich (6—24 Stunden), so nimmt man an, daß es sich um rein mechanische Übertragung handelt, bei der die Mundwerkzeuge etwa wie eine unreine Kanüle wirken mögen. Andernfalls kann auch eine Vermehrung oder sogar eine Entwicklung des Virus im Überträger vor sich gegangen sein.

**Virulenzhaltung.** Glückt die Übertragung nicht, so sieht man wenigstens nach — und ebenso verfährt man mit nichtstechenden Insekten —, wie lange sich in (bzw. auch an) ihnen das Virus lebend erhält und prüft gegebenenfalls durch Injektion zerriebener Insekten verschiedene Zeit nach gebotener Infektionsgelegenheit, wie lange der Krankheitserreger in ihnen infektionstüchtig bleibt, ferner, ob er mit dem Kot, Speichel usw. ausgeschieden wird, also die Möglichkeit hat, mit einem neuen Wirt in Berührung zu kommen. Positive Versuche in dieser Richtung ermutigen zu neuen Versuchen und lassen daran denken, daß deren Fehlschlagen nur auf äußeren Verhältnissen beruhen möge, welche in der Natur nicht oder nicht immer verwirklicht sind. Auch die Tatsache, daß man im vermuteten Überträger, der in der Nähe entsprechender Krankheitsfälle wild gefangen ist, den Erreger nachweist, wird für dessen Überträgerschaft verwendet. Es muß aber in allen diesen Fällen bedacht werden, daß mit aufgesogenem Blut jeder Blutparasit, der klein genug ist, den vorderen Abschnitt des Nahrungskanals des Blutsaugers zu durchschlüpfen, in dessen Magen gelangen muß, und daß es eine große Wahrscheinlichkeit für sich hat, daß er dort eine Zeitlang am Leben bleibt, ja, unter Umständen sich wie in einer Blutkultur vermehren wird, besonders, wenn die Außentemperatur entsprechend hoch ist. Der Mageninhalt der Insekten ist ja keineswegs so sauer wie der des Menschen, vielfach umgekehrt alkalisch. Selbst Entwicklungserscheinungen, wie die Geißelung der Malaria Plasmodien, können wohl in den meisten Blutsaugern vor sich gehen, da die Reifung der Mikro- und Makrogameten ja schon durch die Abkühlung des Blutes ausgelöst wird. Man sollte also äußerst vorsichtig mit Schlüssen auf Überträgerschaft sein, lediglich auf Grund der Tatsache, daß der Erreger sich in einem blutsaugenden Insekt eine Zeitlang virulent und zahlreich erhält. Siehe auch oben das über die Wanzen Seite 342 Gesagte. Der immer wiederkehrende Versuch, ein Insekt Virus enthaltendes Blut oder Kultur aufzusaugen zu lassen und dann es nach ein oder wenigen Tagen zu zerreiben und einem empfänglichen Laboratoriumstier zu injizieren, beweist im Grunde doch nur,

daß die Krankheit sich mit virushaltigem Blut oder mit Kulturen verimpfen läßt, und daß die Magensäfte des betreffenden Insektes kein brauchbares Desinfektionsmittel sind, z. B. dem Sublimat oder Kresol keine Konkurrenz machen können.

Das gleiche gilt natürlich auch für nichtstechende, z. B. kotfressende Insekten. Auch bei ihnen erscheint es selbstverständlich, daß pathogene Keime z. B. aus dem Kot mit diesem aufgenommen und eine mehr oder weniger kurze Zeit im Magen lebend und virulent bleiben werden und daher eine Zeitlang in Kulturen oder Tierversuchen mit Mageninhalt nachweisbar sein müssen. Die Arbeiten über Lepra geben für solche Verhältnisse ein interessantes Beispiel. Unter den zahlreichen meist negativen Versuchen mit blutsaugenden Insekten sind die wenigsten im Stadium der Bacillämie gemacht. Wenn aber im Blut keine Bacillen sind, ist nicht wunderbar, daß sie nur sehr ausnahmsweise in die Stechwerkzeuge und den Darm der Blutsauger kommen. Sind sie aber im Blut und finden sich in diesem nachher auch im Insektendarm, wie bei den Versuchen mit Bacillämiefällen, so ist das eigentlich selbstverständlich, und nur das negative Ergebnis wäre bemerkenswert und ein Problem. Die Mehrzahl der zahlreichen Untersuchungen über Lepraübertragung erscheint danach recht zwecklos. Selbst gewisse Fortschritte in der Entwicklung von Krankheitskeimen sind vorsichtig zu werten. Parasiten können in einem dem wirklichen Wirt oder Zwischenwirt nahestehenden Organismus gelegentlich die ersten Stufen weiterer Entwicklung durchlaufen, dann aber absterben. Solche Vorkommnisse sprechen also höchstens dafür, daß der Überträger unter der Verwandtschaft des experimental untersuchten Insektes zu suchen ist. Unter diesen Gesichtspunkt fallen noch durchaus Breinls Versuche mit Flöhen und Filarien (s. S. 413), Pringaults Versuch mit Fledermauswanzen u. a.

**Ausscheidung.** Erst wenn sich Anhaltspunkte ergeben, wie der Erreger wieder den Überträger verlassen und in den endgültigen Wirt eindringen kann, gewinnen solche Indizienbeweise einiges Gewicht.

**Ausschluß anderer Wege.** Gelingt der Übertragungsversuch, welcher möglichst in einer Gegend ausgeführt werden soll, die von Natur von der betreffenden Seuche frei ist, zum mindesten aber an Versuchspersonen oder Tieren, die von dem betreffenden Erreger ursprünglich sicher rein sind (siehe sekundäre Erkrankungen S. 441), so wird das experimentum crucis gemacht, daß unter sorgfältigem Ausschluß der Überträger Kranke und Empfängliche zusammengebracht werden. Tritt dann eine Übertragung nicht ein, auch bei wiederholten Versuchen nicht, so ergibt sich, daß ohne den betreffenden Überträger Ansteckung nicht oder doch nur ausnahmsweise möglich ist. In letzterem Falle, wo die ausschlaggebende Bedeutung des Überträgers bereits gesichert ist, sind Fragen nach der Art der Übertragung, ob mit dem Speichel, Kot usw. desselben für den Epidemiologen durchaus zweiten Ranges, ebenso Untersuchungen, ob und was für ein Entwicklungszyklus im Überträger durchlaufen wird, sofern nur sicher ist, vom wievielten bis zum wievielten Tage nach dem infektiösen Stich er ansteckend ist und ob er mehrere Individuen nacheinander infizieren kann.

**Schluß auf den Überträger ex iuvantibus.** Schließlich ist der Schluß ex iuvantibus, aus der Behandlung der Epidemie, so gut möglich wie aus der des einzelnen Falles, erfordert aber hier wie dort größte Vorsicht. So wird bei der Assanierung einer Stadt Trinkwasser- und Abwasserversorgung hygienisch

gestaltet. Schwindet nachher eine Seuche, so kann man denken, daß sie durch schlechte Wasserverhältnisse entstanden sei. Mit der Sanierung werden aber auch andere Verhältnisse, z. B. die Fliegenbrutplätze, von Grund aus geändert. Die Kala-Azar-Bekämpfung in den Teegärten von Assam traf nicht nur die Wanzen unter den möglichen Überträgern, sondern auch die Flöhe. Sind aber erst Bekämpfungsmaßnahmen großen Stiles, die auf einen bestimmten Überträger genau zugeschnitten waren, immer wieder von Erfolg gekrönt, dann werden sie zu den stärksten Beweisen für die Schuld des bekämpften Insekts.

**Mechanische Übertragungen** sind sehr oft gelungen und dürften sich im Versuch auch noch in vielen weiteren Fällen erzwingen lassen. Wenn man ein hungriges Stechinsekt stechen läßt auf einem Wirt, der reichlich Krankheitskeime im Blut hat, es dann unterbricht und auf einen gesunden Wirt bringt, wo es alsbald wieder einsticht, so wäre es geradezu merkwürdig, sofern man nur reichlich Insekten und schwer infizierte Ausgangstiere anwendet, wenn solche Übertragungen nicht zustande kämen. Das gleiche gilt für Parallelversuche mit nicht stechenden Fliegen. Ob solche Verhältnisse aber bei der natürlichen Seuchenverbreitung irgend etwas bedeuten, ist noch zu untersuchen. Man nimmt an, daß die Erreger meist innerhalb 24 Stunden an den Mundwerkzeugen der Insekten zugrunde gehen. Mechanische Übertragung hat daher nur Aussicht, zu Ansteckungen zu führen, bei Ungeziefer, das sehr häufig sticht oder frißt, wie Läuse (drei- und mehrmal den Tag, nichtstechende Fliegen) oder solchem, das auch in der Natur leicht beim Stechen oder Fressen gestört wird (nichtstechende und in vielen Fällen auch stechende Musciden und Tabaniden).

## II. Gesamtgebiet der Übertragung.

### 1. Tatsachen.

**Ausdehnung des Gebiets.** Es liegt auf der Hand, daß sich solche Versuche nicht bloß mit Insekten und Menschen machen lassen, sondern auch mit anderen Tiergruppen und in der Tat sind auch bei Viehseuchen ganz ähnliche epidemiologische Verhältnisse zu ähnlichen Untersuchungen Veranlassung geworden, die zu ganz analogen Ergebnissen geführt haben. Und es sind nicht nur Insekten im strengen Sinne als Überträger gefunden worden, sondern auch andere Tiere. Handelt es sich doch keineswegs in den im ersten Teil behandelten Infektionswegen um curiosa der menschlichen Pathologie, sondern die dort behandelten Fälle sind nur der den Menschen einerseits, die Insekten andererseits angehende Ausschnitt aus einer großen allgemeinen Erscheinung, der vom Wirtswechsel und der Siedelung der Schmarotzer, die ihrerseits natürlich wieder ein Teil der Lehre von Verbreitung und Siedelung der Organismen überhaupt ist. Alle Fälle von Übertragung menschlicher Seuche durch Insekten kann man Übertragungen von Viehseuchen und selbst Übertragungen von Pflanzenkrankheiten an die Seite stellen und nicht nur solche durch Insekten, sondern vor allem auch solche durch andere Gliederfüßler, in erster Linie Spinnentiere. Aber selbst blut-saugende Würmer usw. greifen hier ein. Es handelt sich um eine ebenso universelle und ebenso wichtige Erscheinung, wie die der Bestäubung der Blütenpflanze durch Tiere. Denn die übertragenen Krankheiten bedeuten zum Teil mit die stärksten Einschränkungen für die von den Seuchen befallenen Organismen und

sind daher wichtige Regulative ihrer Individuenzahl, ja, vielleicht des Überlebens oder Zugrundegehens von Arten und damit des Faunenbildes einer Zeit überhaupt.

In der medizinischen Entomologie bespricht man meist außer den Insekten im strengen Sinne auch die übrigen Gliederfüßler, nämlich Spinnentiere (Arachnoidea), Tausendfüßler (Myriapoda) und Krebstiere (Crustacea), soweit sie analoge medizinisch wichtige Verhältnisse bieten. Sie sollen auch im folgenden herangezogen werden. Auf ähnliche Fälle bei Mollusken, Vertebraten und anderen soll die Besprechung aber nicht ausgedehnt werden.

**Würmer.** Im einzelnen schließt sich an *Hymenolepis diminuta* und *Dipylidium caninum*, *H. murina* der Maus mit Finnen in Flöhen, *sinuosa* in verschiedenem Geflügel, Finne in Gammarus, einem Krebs, und zahlreiche ähnliche Fälle.

Unter den Kratzern lebt *E. polymorphus*<sup>1)</sup> auf dem Jugendstadium ebenfalls in Gammarus, erwachsen in Enten usw.

An die Gongylonemen des Menschen schließen sich diejenigen des Viehes, der Nager mit Larven in Schaben und Käfern und die der Habronemaarten des Viehes. Die Eier der letzteren werden von Fliegenlarven aufgenommen und kommen in denselben zur Entwicklung, so daß die erwachsenen Fliegen die Würmchen den Wirtstieren wieder zuführen können. Hierher gehören die Verhältnisse bei *Spiroptera*<sup>2)</sup> *sanguinolenta*, die als Eier durch Küchenschaben beim Befressen von Hundekot aufgenommen und mit diesen vom Hunde wieder verschluckt werden (Grassi) und andere. Bei den Rinderonchozerken (*O. gibsoni*) liegen die Probleme genau wie bei den menschlichen. An die menschlichen Filarien schließen sich unmittelbar die Hundefilarien an mit im wesentlichen gleichartigen Verhältnissen.

Wenn Breinl an Flöhen von Filariahunden Filarialarven in Magen und Leibeshöhle gesehen haben will und nach Zerquetschen der Flöhe auf Hundehaut diese Larven Einbohrversuche machten, so beweist das bestenfalls, daß sie im Floh die ersten Entwicklungsschritte begannen. Kossuge erhielt bei seinen Versuchen mit Mikrofilarien und Flöhen nicht einmal Infektion des Magens letzterer.

Immerhin macht uns das vergrößerte Gebiet mit einer Anzahl neuartiger Fälle bekannt.

**Medinawurm.** Vom Medinawurm<sup>3)</sup> erscheint das erwachsene Weibchen unter der Haut und erzeugt hier eine furunkelartige Geschwulst. Sie bricht auf und im Grunde des Geschwürs wird das Vorderende des Wurmes sichtbar. Gerät das Geschwür ins Wasser, so stößt das Weibchen seine Brut aus, die schon auf dem Stadium junger Larven ist. Diese jungen Larven geraten in ganz kleine Kruster, sog. Hüpfertlinge, Cyclops, welche im Süßwasser leben, entwickeln sich in ihnen etwas weiter und werden mit ihnen im Trinkwasser, besonders in den heißen Monaten, wenn der Mangel an Wasser es den Leuten nicht mehr erlaubt, sehr wählerisch zu sein, in den Menschen eingeführt, in dem sie dann heranwachsen, in seinen Geweben wandernd und sich begattend. Endlich langen die Weibchen wieder unter der Haut an und bevorzugen zur endgültigen An-

<sup>1)</sup> *Filicollis anatis*.

<sup>2)</sup> *Spirocerca*, in der älteren Literatur: *Filaria*.

<sup>3)</sup> *Filaria* oder *Dracumulus medinensis*. Die Erkrankung heißt auch *Dracontiasis*.

siedelung Stellen derselben, die mit kaltem Wasser in Berührung zu kommen pflegen.

Die Beobachtungen von Fedtschenko sind von Manson, Blanchard, Leiper, Wenyon und Roubaud bestätigt und erweitert. Leiper und Roubaud haben dabei nachgewiesen, daß die Wurmlarve durch den Mund in das Krebschen eindringt, dann siedelt es sich in dessen Leibeshöhle an. In ungefähr 5 Wochen, jedoch je nach Wärme des Klimas verschieden, tritt Reife der Larve ein, so daß sie zur Infektion des endgültigen Wirtes wieder fähig ist. Andere Krebschen als Cyclopsarten hat man bisher als Überträger nicht festgestellt.

**Breiter Bandwurm.** Beim breiten Bandwurm<sup>1)</sup> wird die Wurmbrut mit den Proglottiden im Stuhlgang ins Wasser entleert. Aus den Eiern werden die flimmernden Oncosphaeralarven frei und geraten auch in Hüpferlinge (Janicki und Rosen). In ihnen beginnt die Entwicklung, führt nun aber nicht direkt in den Menschen, vielmehr, wenn die Hüpferlinge von Fischen, zu deren Hauptnahrung sie gehören, gefressen werden, wandern die Larven in den Fisch ein und wachsen in demselben zu ziemlich großen Finnen heran, und erst wenn ein Mensch solch finnige Fische ungenügend gekocht ißt, wie das in manchen Gegenden häufig vorkommt, wird er wieder mit dem breiten Bandwurm infiziert. Hier tritt also noch ein zweiter Zwischenwirt auf. Das Gliedertier ist hier Überträger auf den Fisch und der Fisch auf den Menschen.

*Sparganum mansoni* macht eine entsprechende Entwicklung durch, in der der Mensch aber eine andere Stellung einnimmt. Das erste Finnenstadium lebt wieder im Cyclops, das zweite in Schlangen, Geflügel, Hunden, Katzen, Schweinen, Affen, Menschen usw., das Endstadium in Raubtieren.

**Lungenegel.** Anders wieder bei den Lungenwürmern des Menschen. Auch hier geraten die Eier ins Wasser. Die aus ihnen entwickelten Wimperlarven wandern aktiv in Schnecken ein. In diesen erfolgt dann Vermehrung der Keime und Ausbildung einer besonderen Larvenform der Cercarien, welche wieder aktiv die Schnecke verlassen und nun in einen Flußkrebis oder eine Krabbe einwandern; wird eine solche ungenügend gekocht oder roh vom Menschen verzehrt, so wird er von Lungenwürmern befallen. Hier ist die Schnecke Zwischenwirt, aber nicht Überträger, der Krebs ist der Überträger, aber spielt als Wirt, also für die Ernährung der Wurmlarven nur eine untergeordnete Rolle. Man kann ihn auch als Hilfwirt bezeichnen. Neben den Menschen sind vor allem noch Raubtiere Wirte der Lungenegel.

Selbst für nicht parasitische Würmer scheint eine Überträgerschaft durch Insekten vorzukommen. So berichtet Menzel von Nematoden (Rhabditiden), die im Kot von Fledermäusen in einer Höhle gefunden sind. In demselben Kot leben Fliegenlarven, die Rhabditiden heften sich zum Teil an diese Fliegen an und werden offenbar von ihnen, wenn sie zum Eierlegen frischen Fledermauskot aufsuchen, auf diesen verschleppt, wo sie dann neue Kolonien gründen. Ich selbst beobachtete wiederholt an den äußeren Genitalorganen von Dungstaphyliniden (Käfern) Nematoden, welche möglicherweise (sofern sie nicht mit parasitischen Nematoden in Entwicklungsbeziehungen stehen sollten) auch Dungformen sind und so die Käfer dazu benutzen, um einen Teil der Kolonie aus dem austrocknenden Dung auf frischen zu übertragen.

<sup>1)</sup> *Bothriocephalus* oder *Dibothriocephalus latius*.

An die Fälle der Verbreitung von Arthropoden durch Arthropoden unmittelbar anschließende weitere Erscheinungen haben wir nicht. Das liegt wohl daran, daß die Infektionswege vieler Milben, so der im Unterhautzellgewebe oder in den Lungen einiger Tiere schmarotzenden Formen noch völlig ungeklärt sind. Dermatobia ist so gut ein Schmarotzer des Viehes wie des Menschen.

**Plasmodiiden.** Über die Übertragung der Plasmodiiden der Tiere wissen wir wenig. Die Vogelplasmodien werden durch *Culex pipiens* übertragen in ganz der gleichen Weise wie die menschlichen Plasmodien. (Die Angabe, daß *Culex nemorosus* überträgt, welche Koch macht, ist nicht sicher, da Grünberg, der offenbar die Bestimmung für Koch vorgenommen hat, *C. nemorosus* mit einem echten *Culex*, wahrscheinlich *pipiens*, verwechselt hat, wie alle Abbildungen beweisen, welche er von Teilen des „*C. nemorosus*“ gibt.) Von den Plasmodiiden der Säugetiere kennen wir die Überträger noch nicht.

Für *Haemoproteus* der Tauben spielt *Lynchia maura* eine ähnliche Rolle wie die Mücken für die menschlichen Plasmodien.

**Piroplasmen.** Besonderes Interesse bieten die Piroplasmen, einmal als Erreger sehr verbreiteter und gefährlicher Tierseuchen, Texasfieber, Küstenfieber u. a., dann dadurch, daß sie erblich von einer Generation der Überträger auf die andere übergehen. Als solche fungieren Zecken, und die wichtigste Art derselben, *Boophilus annulatus*, bleibt ihr Leben lang auf demselben Wirt angesogen, so daß also eine Übertragung nur durch die Brut der infizierenden Zecken möglich ist. (Siehe z. B. Menses Handbuch Bd. 6; Kolle-Wassermann Bd. 7.)

Anschließend blutbewohnende Coccidiomorphen benutzen dann zum Teil Milben, zum Teil sogar Egel als Überträger. Über weitere Hämosporidien und ihre Überträger s. Kudicke in Menses Handbuch, ferner in Prowazeks Handbuch, bei Doflein usw.

**Leishmanien.** Das große Gebiet der nichtmenschlichen Wirbeltierleptomonaden, der ihnen ähnlichen Parasiten der Insekten, ja selbst der Pflanzen, mußte ja schon oben S. 337 herangezogen werden.

**Trypanosomen.** Trypanosomen spielen unter den Viehseuchen eine hervorragende Rolle. Einige, z. B. *Nagana* (*Tr. brucei*), werden durch Glossinen wie die Schlafkrankheit übertragen und machen in diesen die gleiche Entwicklung usw. durch. Ob andere, ähnlich sich entwickelnde pathogene Viehtrypanosomen Afrikas als besondere Arten gelten können, ist wohl fraglich. In weiteren Fällen verläuft die Infektion in den Fliegen etwas abweichend. Eine wirkliche Entwicklung der Trypanosomen dürfte auch beim einheimischen Rindertrypanosom in Bremsen (*Tabanus*) vorliegen. In *Culex pipiens* vermehrt sich nach Schaudinn das Eulentrypanosom stark. Es wird nach ihm von dieser Mücke verbreitet. Die Schaftrypanosomen in der Schaflausfliege (*Melophagus*) werden jedoch nach Hoare dadurch übertragen, daß die Schafe die Lausfliegen mit dem Maul bearbeiten (s. o. Witzky, Sprehn). Für die Trypanosomenforschung ist sogar besonders wichtig geworden *Tr. lewisi* der Ratten, das durch Flöhe und Läuse übertragen wird. Der Surraerreger (*Tr. evanse*) wird offenbar rein mechanisch durch Stiche von Bremsen, *Stomoxys* usw. überimpft. Bei dem Murinatrypanosom (*Tr. hippicum*) stellte Darling Verschleppung durch gemeine Fliegen von den Wunden kranker Pferde auf gesunde fest. Das Trypanosom der Beschälseuche geht endlich offenbar in der Regel durch

den Deckakt über, und doch gelang auch bei ihm im Versuch die Übertragung durch *Stomoxys* (Schuberg und Kuhn), und Martin Mayer berichtet über einen Fall natürlicher Infektion im Stall durch diese Fliege.

Bei niederen Wassertieren, Fröschen und Insekten, übernehmen Blutegel die Rolle der Insekten. Gerade bei parasitischen Flagellaten zeigt sich also die ungeheure Ausdehnung des Gebietes nach allen Seiten. Aber die in der Regel durch Insekten verbreiteten Trypanosomen können zum Teil auch andere Wege gehen. Die meisten können intakte Schleimhäute durchsetzen. Von Eingeborenen in Afrika wird z. T. die Übertragung der menschlichen Trypanosomen durch Coitus angenommen, eine Möglichkeit, die auch Kudicke für gegeben hält. Allerdings sind die bisher vorliegenden Tierversuche einer solchen Annahme nicht günstig (Nattan-Larrier), dagegen konnte letzterer Autor für *Schizotrypanum cruzi* einen solchen Infektionsweg sowie Übergang von Mutter auf Föt durch Tierversuche wahrscheinlich machen. Ein Parallellfall zur Übertragung durch Wanzen beim *Schizotrypanum* des Menschen sind vielleicht die Fledermaustrypansomen, bei denen ähnliches Verhalten im Warmblüter nachgewiesen ist (Chatton und Courrier) und die nach Vermutungen von Nicolle, Comte und Pringault durch *Cimex* übertragen werden.

**Spirochäten.** An die menschlichen Spirochäten, welche durch Läuse verbreitet werden, schließt sich das ätiopische Rückfallfieber, in Afrika südlich der Sahara zu Hause und durch Zecken der Gattung *Ornithodoros*, in erster Linie *moubata*, übertragen; ferner das persische mit *O. lahorensis*, und das amerikanische mit *O. talaje* als Hauptüberträgern. Diese Zecken leben wie Wanzen und können noch länger hungern als diese. Die Infektion geht auch bei ihnen auf die Nachkommenschaft über und so ist es kein Wunder, daß die Seuchen außerordentlich zäh an dem Ort haften können, wo sie einmal eingeschleppt sind.

Die den *Ornithodoros* nahe verwandten *Argas* übertragen die Geflügel-spirochätose, Ixodinen, also Zecken einer andern Gruppe, die Rinderspirochäten. Auch die Spirochäten der Küchenschabe sollen für Versuchstiere virulent sein (Laveran und Franchini). Hier liegt also ebenfalls noch ein großes und wohl noch sehr ungenügend erforschtes Gebiet vor. Mit den Spirochäten der meisten Insekten, z. B. der Stechmücken, sind Übertragungen noch nicht gemacht. Glossinenspirochäten gingen Macfie auf einem Meerschweinchen nicht an. Dagegen beobachtete Zuelzer, daß selbst Wasserspirochäten virulent werden können und dann den Weilschen Spirochäten in jeder Hinsicht sehr ähnlich, wenn nicht gleich sind.

**Unbekannte Erreger.** Von Tierkrankheiten mit unbekanntem, filtrierbaren Erreger wird die afrikanische Pferdesterbe wohl durch Stechmücken, das Herzwasser der Rinder durch Zecken übertragen. Eine merkwürdige, neuerdings aufgeworfene Frage ist die des Limberneck, s. S. 369. Von dem Louping Ill der Schafe nimmt man zur Zeit ebenfalls Übertragung durch Zecken an. Dorset und Mitarbeiter konnten Infektionen mit Schweinepest mit Hilfe stehender und nichtstehender Fliegen erhalten. Neben die Auffassung, daß das Virus der Poliomyelitis durch Aufnahme hereditär infizierter Fliegenlarven in den Körper gelange, stellt sich die Auffassung von Seyderhelm über die infektiöse Anämie der Pferde. Er meinte, es seien die hereditär infizierten Larven von Magenbremen (*Gastrophilus*), welche die Übertragung der Krank-



heit auf ihren Wirt besorgten. Allerdings wird diese Anschauung heute wohl kaum noch geteilt.

**Flußfieber.** Spielen bei den Rückfallfiebern die Spinnentiere, zu denen ja die Zecken gehören, eine bedeutende Rolle, so sind andere Milben der Gattung *Trombicula* die Überträger fleckfieberartiger Erkrankungen des Menschen im fernen Osten, nämlich des japanischen Flußfiebers und der Pseudotyphus von Niederländisch-Indien: *T. akamushi* und *deliensis*. Erstere, die besser bekannte Seuche, ist, wie ihr Überträger, an feuchte, im Frühjahr überschwemmte Flußtäler gebunden, wo er besonders auf Wühlmäusen in Mengen vorkommt. Es handelt sich dabei um die Larvenstadien der Milben, welche Mensch oder Maus befallen, die späteren Stadien leben dann nicht mehr an ihnen. Entsprechend dem Auftreten der Milben ist auch die Zahl der Erkrankungen in den einzelnen Jahreszeiten verschieden oder mehr gleichartig. In Japan beginnen sie z. B. Ende Juni, haben im Juli und August ihr Maximum und schwinden im Oktober. Landbevölkerung ist viel stärker befallen. Reinfektionen sind möglich. Der infektiöse Milbenstich ist von einem kleinen Primäraffekt gefolgt, dann schwellen die regionären Lymphdrüsen. Das Virus selbst ist noch nicht bekannt. Offenbar werden auch die Wühlmäuse von dem Virus der Seuche bewohnt und dasselbe wird von einer Generation Milben auf die nächste vererbt. Wenn die Beobachtungen von Sellards richtig sind, würde der Erreger zu den Rickettsien zu stellen sein. Ishiwaru, Kikutaro und Ogata fanden (vielleicht ähnliche) kokkenartige spezifische Körperchen.

**Rickettsien.** An den allbekanntesten Fleck- oder Hungertyphus schließt sich eine menschliche Parallelkrankheit, welche nicht durch Läuse, sondern Zecken übertragen wird und daher ähnlich wie die Zecken-Rückfallfieber (s. o.) nicht contagiös ist, das Fleckfieber des Felsengebirges in Amerika, das 1903 von Anderson beschrieben wurde. Es tritt besonders stark auf in Montana und Idaho, aber auch in den benachbarten Staaten der Union von Alaska bis Californien. Die Krankheit läßt sich auf verschiedene Tiere übertragen und kommt auch in der Natur offenbar bei verschiedenen Tieren vor. 1902 traten Wilson und Chowning dafür ein, daß Waldzecken Überträger seien, weil ihre Häufigkeit in die Jahreszeit der Seuche falle, Hausinfektionen nicht vorkommen, wie man sie erwarten müsse, wenn Wanzen oder Flöhe Überträger wären, andererseits aber strenge lokale Begrenzungen auftreten, die mit einer Mückentheorie od. dgl. unverträglich scheinen. Durch Versuche haben dann 1905 King und Ricketts diesen Übertragungsweg sichergestellt. Zecken wurden, nachdem sie eine Zeitlang gesogen, abgenommen, einige Tage fern vom Wirt gehalten und dann wieder angesetzt. Übertragung wurde erreicht. Ähnliche, schon vorher unternommene Versuche teilte Mc Calla 1905 (nach Rucker) mit. Auch der Stich im Freien gefangener Zecken gab Ricketts Infektion seiner Versuchsmerschweinchen. Die Zecken bleiben während des ganzen Lebens infektiös und das Virus ist auch in den Speicheldrüsen vorhanden. Der Überträger war in erster Linie *Dermacentor venustus*, nach Maver auch *D. modestus*. In Versuchen konnte dieser Autor auch mit *D. variabilis* und *marginatus* sowie *Amblyomma americanum* infizieren. Die Arbeiten von Parker haben noch *Haemaphysalis leporis-palustris* hinzugefügt. Diese ist häufiger in manchen Gegenden und beendet ihre Entwicklung rascher als *D. venustus*. So mag sie

gendweise die Hauptrolle bei der Übertragung zwischen dem Kaninchen spielen. Versuche mit der Nachkommenschaft infizierter Zecken ergaben Ricketts, daß einzelne Larven auch noch infektiös sind. Der Versuch wurde von Fricks bestätigt. Nach Spencer genügt ein infiziertes Zeckenei zur Erzeugung der Krankheit. Auch ist das Virus in der Zecke frostbeständig. In Moores Versuchen mußten die Zecken durchschnittlich 19 Stunden angesogen sein, um sich mit Virus zu beladen. Nach Filtrationsversuchen muß dasselbe sehr wohl sichtbar sein, da es selbst Berkefeld-Filter nicht passiert. Das Virus selbst ist zuerst von Ricketts gesehen als Doppelstäbchen im Blut von Kranken, Wolbach fand es weiter bei Affen und Meerschweinchen, besonders in den Endothelien, dann aber auch in Dermacentor in allen möglichen Geweben, auch in den Spermatozoen, und bemerkte eine intranucleäre Vermehrung desselben. Dieser Organismus gilt jetzt wohl allgemein als der Erreger. Er steht den Rickettsien nahe.

Die Übertragung durch die Zecken erklärt den nichtkontagiösen, miasmatischen Habitus der Seuche, ihre jahreszeitliche Verteilung, während ihre geographische Begrenzung weit enger ist als die der zugehörigen Zecken und die merkwürdigen regionalen Unterschiede in ihrer Virulenz zur Zeit noch völlig ungeklärt sind.

Für die Gestaltung der Seuche ist auch wichtig, daß sie wenigstens bei Versuchstieren eine kräftige Immunität macht und auch beim Menschen wiederholte Erkrankungen nicht beobachtet werden. Ferner ist wichtig, daß eine Anzahl der wilden Tiere des Gebirges, vor allem anscheinend die Nagetiere, z. B. Lepusarten, nicht nur Wirte der Zecke, sondern auch des Spotted-Fever-Virus sind, also sein Reservoir darstellen. Welchen Anteil an der Infektion der Zecken die Neuinfektion an Versuchstieren oder die Vererbung hat, ist schwer zu übersehen, doch dürfte erstere die überwiegende Quelle sein. Der Prozentsatz infizierter Zecken ist nach Parker in den Bergen höher als im Tale. Er war am höchsten unter den Bergziegen hoch oben im Gebirge. Von anderer Seite ist eine allmähliche Abwärtsbewegung der Waldzecken im Laufe des Sommers an den Berghängen angegeben.

Wegen seiner prinzipiellen Bedeutung muß auf das Ergebnis von Spencer und Parkers Versuchen näher eingegangen werden. Über das Verhalten der Krankheit in der Natur wird gesagt:

Die Krankheit erhält sich in Nagetieren und Zecken, menschliche Fälle sind sekundär und accidentiell. Die Krankheit besteht in bestimmten Herden und die Virulenz kann entschieden variieren, selbst in benachbarten Gegenden. Zahlreiche Nagetierarten sind empfänglich, aber es ist nicht erwiesen, daß unter ihnen die Krankheit erhebliche Sterblichkeit aufweist. Die Zecke saugt während des Lebenskreises dreimal Säugetierblut, zweimal von kleinen Nagern, die meist empfänglich für Fleckfieber sind, als Larve und Nymphe, und einmal als erwachsene von großen Tieren, die alle, soweit bekannt, immun sind, abgesehen davon, daß einige Imagines an Kaninchen und Stachelschweinen saugen, von denen wenigstens die ersteren für Fleckfieber empfänglich sind. Das Virus läuft durch Ei und Larvenstufe der Zecke in einem Sommer, aber bei den nüchternen Nymphen und Erwachsenen, mußte es sich an Überwinterung anpassen (auch an Übersommerung bei den Erwachsenen), welche diese Stufen durchmachen. Das Virus erfährt eine plötzliche Umgebungsveränderung, wenn es vom Säugetierblut in das des Insektenwirtes übergeht und umgekehrt. Das Säugetier gibt eine weit regelmäßigere und unveränderlichere Umgebung rücksichtlich Wärme für das Virus ab als die wechselwarme Zecke.

Die Versuche der Verf. über das Verhalten des Virus in den Zecken haben nun ergeben, daß als Larven infizierte und frisch zur Imago gehäutete Zecken Fleckfieber erzeugten, wenn injiziert, nicht dagegen, wenn sie vor der Injektion im Eisschrank gehalten waren. Immerhin erzeugten von letzteren 4 von 8 Immunität. Ebenso steigert bei den Nymphen die Bebrütung vorm Saugen sehr die Virulenz. Bei Impfung mit nüchternen, unbebrüteten, auf dem Larvenstadium infizierten erwachsenen Zecken entwickelte sich bei keinem von 7 Meerschweinchen typisches Fleckfieber, doch waren einige Meerschweinchen nachher teil-

weise oder ganz immun. Von 6 Meerschweinchen, welche mit bebrüteten infizierten Zecken geimpft waren, bekamen alle Fleckfieber, lebten aber wenigstens noch 10 Tage. Von 4 Meerschweinchen, an deren jedem 2 infizierte Zecken saugen durften, starben alle an Fleckfieber in 10 oder weniger Tagen. Und von 8 Meerschweinchen, in die diese infizierten Zecken injiziert waren, starben alle in 4—9 Tagen. Diese Verschiedenheiten ergaben sich unter Zecken, die aus demselben Gelege stammten, die an dem gleichen Wirt gleichzeitig infiziert und zusammen aufgezogen waren. Etwas Ähnliches gibt es bei Virus bei Säugetieren nicht. Kontrollen beweisen, daß Stiche und Injektion von nicht infizierten Zecken kein Fleckfieber und keine Immunität erzeugen.

In Kochsalzlösung zerriebene infizierte Zecken geben noch in Dosen von  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{5000}$  Zecke Fleckfieber. 2 Versuche mit  $\frac{1}{30000}$  ergaben weder Fieber noch Immunität.

Da der Inhalt einer Zecke ungefähr 0,01 g wiegt, man zur Infektion mit Meerschweinchenblut aber  $\frac{1}{100}$ — $\frac{1}{1000}$  ccm braucht, ist der Zeckeninhalt rund 500—5000 mal so infektiös wie Meerschweinchenblut. Injektionen von mit Phenol abgetötetem Zeckeninhalt führte zur Immunisierung der Meerschweinchen. Über Dauer derselben kann nichts gesagt werden. Breinl hat in Journ. of infect. dis. Bd. 34, Nr. 1, 1924 ähnliche Beobachtungen über Läusevirus gemacht und meint, daß ein viel unregelmäßigerer Verlauf der mit Läusevirus erzeugten Krankheit davon herrühre, daß neben lebenden auch viele tote Erreger übertragen würden. Verff. glaubten letzteres bei der Infektion durch Zeckenstich ausschalten zu können und sehen die Unterschiede begründet in einem Lebenszyklus des Virus in der Zecke.

Über das Leben der Zecken haben hauptsächlich Hunter und Bishop eine ausführliche Beschreibung gebracht. Die einzige bisher geübte Vorbeugung ist die Bekämpfung der übertragenden Zecken.

Ähnliche Fiebertypen haben Keates und McKechnie (s. Megaw) in Indien (Cumaonfieber) und McNaught in Südafrika (s. Megaw), sowie Davies und Johnson in Nigeria beobachtet. Sie glauben, daß auch dabei vielleicht Zecken Überträger sind. Megaw möchte diese Erkrankungen zum Felsengebirgsfleckfieber ziehen, doch ist Cragg der Meinung, daß mindestens im ersteren Falle sicher Flecktyphus vorliege, ohne Megaw überzeugen zu können. Ein weiteres Fieber aus Afrika, das wohl zur Fleckfieberverwandtschaft gestellt werden kann, bezeichnete Kudicke als Inugafieber. Er vermutet Zecken als Überträger und schließt eine gute Übersicht dieser ganzen Krankheitsgruppe an.

Noch in allerlei anderen, besonders blutsaugenden Insekten sind Rickettsien beobachtet, doch ist von diesen Zusammenhang mit Wirbeltierparasiten nicht bekannt. Woodcocks Anschauung, der die Rickettsien als Verdauungsprodukte ansieht, kann nicht als genügend gestützt gelten.

Über bakterielle Tierkrankheiten und Insekten sind wir noch außerordentlich ungenügend unterrichtet. Nach dieser Seite fehlen Ergänzungen zu den Beobachtungen menschlicher Krankheitserreger und Stubenfliegen noch fast ganz. Über Milzbrand s. o. S. 399, Limberneck S. 369. Scott isolierte *B. suipestifer* von wilden Fliegen. Über Rattenpest S. 381, Tularämie S. 388. Bull berichtet von einer impetigoartigen Hauterkrankung junger Schweine, die durch *B. enteritidis* verursacht und durch Schweineläuse verbreitet werde.

Wenn auch, wie aus dem speziellen Teil hervorgeht, pilzliche Parasiten des Menschen noch kaum unter den durch Insekten übertragenen Formen genannt sind, so sind diese Beziehungen unter den Pflanzenschmarotzern doch erheblicher. Die sog. Ambrosiapilze werden durch Borkenkäfer von Baum zu Baum übertragen. Ferner mag daran erinnert werden, daß die Weinhefe in Symbiose mit *Drosophila* (Fruchtfliegen) lebt, von der sie auf die Weinbeeren gebracht wird, so daß die Hefe also durchaus auf die Fliegen angewiesen erscheint. Für die

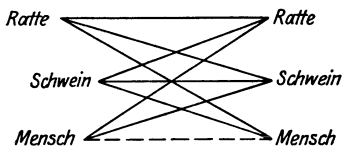
Fäulniserreger des Obstes ist derselbe Verbreitungsweg angenommen. Daß sich Ähnliches auch noch bei pathogenen Hefen oder bei Mykosen finden wird, ist keineswegs ausgeschlossen.

Das letzte Beispiel zeigt uns, wie die Inanspruchnahme anderer Organismen zur Verbreitung keineswegs auf Parasiten beschränkt ist. Wahrscheinlich sind unter den nichtparasitischen Lebewesen solche Fälle von Verbreitung durch Insekten noch sehr viel allgemeiner, nur ziehen natürlich die pathogenen Parasiten ganz besonders unsere Aufmerksamkeit auf sich, und so unzulänglich unsere Kenntnisse in mancher Hinsicht noch sind, so hypertroph ist doch die Literatur über sie im Vergleich mit den übrigen Teilen der Biologie.

## 2. Einteilungen.

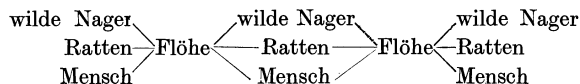
Im speziellen Teil war das einschlägige Material eingeteilt nach der systematischen Stellung der Erreger, man könnte aber natürlich auch nach den Überträgern einteilen. Diese Einteilung würde auch wichtige Gesichtspunkte ergeben (s. S. 435), wird aber wenig verwandt.

Gelegentlich finde ich in der Literatur auch die Ratten als Überträger der Pest bezeichnet. Mir scheint, daß durch solche Ausdrucksweise der Begriff des Überträgers doch verwischt wird. Die Ratte ist Reservoir, nicht Überträger. Sie ist im Übertragungsschema neben, nicht hinter den Menschen geschaltet. Sehen wir die Verhältnisse der Trichinen an, so könnte man das Schwein als Überträger bezeichnen. Aber wo z. B. Ratten Menschenkadaver fressen können,



wäre der Mensch der Überträger, und wie ist es bei den Botokuden bzw. bei den Ratten, wenn sie sich untereinander fressen? Die Schaltung ist hier die nebenstehende. Alle drei Wirte sind den Parasiten gegenüber in ganz der gleichen Lage und derselbe kann innerhalb einer

Wirtsart an sich unter gegebenen Verhältnissen so gut weiter übertragen werden in genau derselben Weise wie auf jeden anderen Wirt. Aber mit der in der Medizin notwendigen anthropozentrischen Einstellung stellen wir uns in den Mittelpunkt als die von der Seuche Bedrohten und sehen unsere Mitgeschöpfe nicht als die auch Bedrohten, sondern als das Reservoir der Gefahr für uns an. Bei der Pest würde das Schema folgendermaßen aussehen:



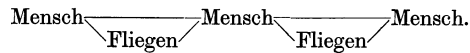
Da nach heutiger Meinung die an sich mögliche direkte Übertragung von Ratte auf Ratte oder Mensch auf Mensch praktisch bedeutungslos ist, tritt klar die Sonderstellung der Flöhe als Zwischenglied im Bau der epidemiologischen Kette hervor. Sie sind zwischengeschaltet, sind die Überträger; Ratten und wilde Nager sind neben den Menschen geschaltet, sie sind Reservoir. Die einfachen epidemiologischen Ketten sehen etwa aus wie die für Gonorrhöe:

Mensch—Mensch—Mensch—Mensch,

für Gelbfieber nach dem heutigen Stand der Forschung:

Mensch—Stegomyia—Mensch—Stegomyia—Mensch,

für Abdominaltyphus:



Hier sind nach unseren heutigen Auffassungen Wege ohne und mit Überträger möglich.

Es scheint in Rücksicht auf die Klarheit der wissenschaftlichen Sprache wünschenswert, die Ausdrücke Überträger und Reservoir streng auseinander zu halten.

**Nach Leistung des Insekts.** Eine weitere Gliederung des Gebietes ist die von Rand und Pierce nach der Art der Übertragung. Entweder macht der Überträger nur eine Eingangspforte für das ubiquitäre Virus; solche Fälle, die eigentlich nicht mehr zur Übertragung gehören, wären die, wo die Dasselbeulen die Eingangsorte für gewebserstörende Fliegenmaden bilden oder wo ein Insektenstich von den auf der Haut vorhandenen Kokken infiziert wird oder wo bei einer Pflanze die Keime auf den Blättern vorhanden sind und durch Stichstellen eindringen. Im andern Falle bringt das Insekt nur den ihm äußerlich anhaftenden Erreger auf den Wirt; derselbe sorgt dann selbst für sein Eindringen. So offenbar bei manchen Rostpilzen der Pflanzen, etwa bei Mücken, welche von *Dermatobia* belegt sind, oder Keimen, welche Fliegen auf die Auglider übertragen, oder Treponemen, die sie von der Wunde eines Kranken auf die eines Gesunden bringen. Oder das Insekt nimmt den Erreger in sich auf, ohne daß es absolut spezifisch ist. Vielfach setzt das Insekt nur die Eingangswunde und scheidet die pathogenen Keime in deren Nähe aus. So *Conorrhinus* bei *Schizotrypanum*. Unter den Pflanzen *Claviceps purpurea* und Dipteren u. a. Endlich kann der pathogene Keim an ein Insekt ganz allein angepaßt sein, so das *Bacterium savastanoi* des Ölbaumes an *Dacus oleae*, in dessen Larven die Bakterien sich an bestimmten Stellen finden, Gelbfieber an *Stegomyia fasciata* usw.

**Nach Entwicklung des Erregers.** Weiter kann man nach der Entwicklungsgeschichte der Erreger die Überträger einteilen in essentielle oder akzidentielle, je nachdem, ob in ihnen Formen ausgebildet werden, welche sonst nicht zustande kommen. Zu ersteren würden vor allem die Fälle gehören, wo einem Wirtswechsel ein Generationswechsel oder eine Metamorphose entspricht, zu den anderen die Fälle der rein mechanischen Übertragung oder solcher wie der Pest, wo der *Bacillus* sich in dem Überträger wie in einer Blutkultur vermehrt. Dazwischen gibt es aber Übergänge wie bei den Flagellaten. Bei der essentiellen Übertragung kann der Überträger Haupt- oder Zwischenwirt sein.

**Haupt- und Zwischenwirt.** Als Hauptwirt bezeichnet die Parasitologie den Wirt, in dem der Parasit geschlechtsreif wird. So ist der Mensch Hauptwirt der Filarien und Zwischenwirt der Plasmodien. Aber ganz abgesehen davon, daß bei Wirtswechsel von Tieren, bei denen keine Geschlechtsprozesse bekannt sind, diese Einteilung auch für den Zoologen schwierig wird, ist für den Arzt (oder Tierarzt) immer der Mensch (bzw. das Haustier) die Hauptsache und das andere Geschöpf nur der Überträger, und die Frage, wie es überträgt oder ob es Haupt- oder Zwischenwirt ist, ist ihm weniger wichtig. Wichtig ist bei einem Krankheitserreger überhaupt, ob er durch andere Organismen, z. B. Insekten,

in weiterem Sinne übertragen wird, „entomospart“ ist, und wenn, ob und in welchem Maße er entomophil ist, d. h. notwendig von Insekten übertragen wird (genau wie man von anemophilen, entomophilen usw. Blüten spricht). Dann mag es noch von Bedeutung sein, ob er sich in den Insekten ernährt und vermehrt, ob er also entomotroph ist oder nicht.

### 3. Verschiedene Höhen der Anpassung.

Sind die höchsten Formen die, bei denen der Parasit, ohne mit der rauhen Außenwelt in Berührung zu kommen, durch unmittelbaren Kontakt von Wirt zu Wirt weitergegeben oder vom Wirt zum Zwischenwirt und von diesem wieder zum Wirt hin- und hergespielt wird, Trichine bzw. Filarien, Trypanosomen der Dourine bzw. der Schlafkrankheit, so sind weniger hoch die, welche eine Zeitlang im freien Leben sich herumschlagen müssen, entweder in wohlgeschütztem Zustand, Darmflagellaten und ihre Cysten, oder gar im freilebenden Zustand, Anchylostoma. So geht die Reihe nun weiter zu Formen, welche auch in diesem freien Zustand nicht nur als Anwärtler auf den Parasitismus erscheinen, sondern sich noch vermehren, wie die Rhabditisgeneration der Rhabdonemen. Und von hier führt der letzte Schritt zu den rein fakultativen Parasiten, welche, wie Strongyloides und einige Rhabditisarten, mehrere Generationen durchmachen können im Freien, aber gelegentlich auch in einen Wirt, Mensch, Schnecke, eindringen können und dort eine andere parasitäre Form annehmen. Unter den Bakterien schließen sich hier die Tetanuskeime an, die offenbar dauernd in der Erde leben und gelegentlich auf den Menschen übergehen können, während z. B. der Anthraxkeim nur in der Erde ausdauert, aber wohl nicht sich dauernd ohne Wirbeltierpassagen erhalten würde. Diese Unterschiede sind für später bemerkenswert.

Zu diesen zwangloseren Verhältnissen finden wir ja auch unter den durch Zwischenwirten versehenen Parasiten gewisse Vergleiche. So bei den Rückfallfieberspirochäten, die mehrere Generationen in der Laus oder Zecke leben können und dann aber auch auf den Menschen übergehen oder z. B. bei den Chermes- (Pflanzenlaus) Arten, welche auf der Lärche dauernd schmarotzen können, aber auch gelegentlich, neue Formen bildend, auf die Fichte übergehen und von dieser wieder auf die Lärche zurückkehren können. Ob wir allerdings annehmen dürfen, daß die Rückfallfieberspirochäten sich bei Abwesenheit von geeigneten Warmblütern dauernd in den Zecken halten können, ist fraglich.

Im allgemeinen zeigt sich, daß die Fälle essentieller Übertragung die der genaueren Anpassung zwischen Überträger und Erreger bedeuten und in ihnen andere Wege als die des Wirtswechsels so gut wie ausgeschlossen sind. Je mehr wir an die Fälle des Generationswechsels kommen, desto ausgesprochener erscheint die Monophagie sowohl gegenüber dem Überträger als gegenüber dem Wirbeltierwirt. Es ist leicht einzusehen, daß so enge Anpassungen, wie der Turnus der Filarien, einen ganz speziellen Überträger voraussetzen, und daß dann die Präzision der gegenseitigen Einstellung den pathogenen Organismus reichlich entschädigt für die Verbreitungsmöglichkeiten, die ihm dadurch entgehen, daß er nicht mehr durch jedes beliebige Insekt übertragen werden kann, wie das bei manchen Bandwürmern ungefähr der Fall ist. Also je höher die Anpassung,

desto strenger die Entomophilie und desto strenger auch die Monophagie — als allgemeine Regel, von der es natürlich auch Ausnahmen gibt.

Diese Verhältnisse sind für die Epidemiologie von ausschlaggebender Bedeutung.

**Phylogenie.** Haben wir in der Frage nach der Ursprünglichkeit der Mono- und Polyphagie schon das Gebiet der Phylogenese berührt, so liegt es nahe, zu fragen, wie besonders die streng angepaßten Generationswechsel zustande gekommen sind. Diese Fragen werden wohl für die verschiedenen Gruppen sehr verschieden zu beantworten sein. Von manchen Autoren ist angenommen, daß z. B. die Trypanosomen ursprünglich Insektenflagellaten gewesen seien. Dann würde das Trypanosom der Beschälseuche die höchstentwickelte Form darstellen, da es sich vom Insekt ganz emanzipiert hat. Von anderer Seite ist aber ebenso energisch betont worden, daß es sich wahrscheinlich um ursprüngliche Wirbeltierschmarotzer handele, welche die Übertragung durch Insekten später gewonnen haben. Für den Mediziner mag diese Streitfrage nur angedeutet werden, sie trifft sich ähnlich wie bei den Flagellaten bei Würmern, Coccidiorformen. Eine eingehende Erörterung würde hier aber zu weit führen.

### III. Die Abhängigkeit des klinischen Krankheitsbildes vom Überträger.

Ehe die Bedeutung der Überträger für die Epidemiologie erörtert wird, mögen die Fragen über ihre Wirkungen auf den einzelnen Krankheitsfall zusammengefaßt werden. Es sind folgende:

1. Wird der Verlauf eines Krankheitsfalles dadurch mitbestimmt, daß der Erreger einen Zwischenwirt passiert hat, d. h. vor allem, hat die Passage eines Zwischenwirtes überhaupt auf die Virulenz des Erregers einen Einfluß?

2. Wirken, wenn solche Wirkungen vorkommen, verschiedene Zwischenwirte gleichartig oder nicht, und was für Unterschiede kann es geben?

3. Hängt der Verlauf einer Erkrankung ab von der Zahl der Keime, welche der Überträger einbrachte, also von der Schwere seiner Infektion?

4. Hängt der Krankheitsverlauf von der Einwirkung äußerer Verhältnisse auf den Überträger ab?

5. Bestimmt der Weg der Infektion das Krankheitsbild?

#### 1. Einfluß des Durchganges durch den Überträger auf den Krankheitsverlauf.

Zu der Frage, ob der Durchgang durch einen Überträger überhaupt die Virulenz beeinflusse, ist bisher nicht eben viel bekannt. Man weiß von einer Anzahl Keime, daß rasche Verimpfung von einem Versuchstier auf ein anderes gleicher Art ihre Virulenz erheblich steigert, und es wird gelegentlich möglich sein, daß ein gleiches dem Menschen gegenüber der Fall ist. So haben viele unserer Laboratoriumsstämme von Trypanosomen andere Virulenzverhältnisse angenommen, als sie ursprünglich hatten. Z. B. töteten Tryp. gambiense nach wiederholten Passagen Schimpansen Reichenows so schnell, daß der Stamm in Ermangelung an Versuchstieren bald einging. Für einen lange durch Mäuse fortgezüchteten rhodesiense-Stamm erwies sich Menschenserum giftig. Bei Surra schwächt sich gern die Virulenz ab. Meist wird aber eine Virulenzsteigerung beobachtet. Duke hält sogar alle pathogenen Säugetiertrypanosomen

für eine Art, die nur in verschiedenen Wirten verschiedene Virulenzverhältnisse angenommen hat. Ebenso kommt Grant neuerdings bei den Serien von Malaria-tertiana-Passagen durch Menschen, welche zur Behandlung der Paralyse unternommen wurden, zu der Auffassung, daß der Stamm allmählich virulenter werde. Es kann hier natürlich nicht auf die zahlreichen beschriebenen Veränderungen von Parasitenstämmen durch Einfluß von Nährböden oder Passagen eingegangen werden, die sich vor allem auf Virulenz beziehen. Auch andere Eigenschaften ändern sich; so sollen Trypanosomen nach Wiederholung direkter Tierpassage schlecht wieder in Glossinen angehen, ebenso, wenn sie von alten Fällen stammen, also lange in demselben Wirbeltier gelebt haben; s. S. 329. Nöller gibt das gleiche für Trypanosoma lewisi und Flöhe an, doch konnte Yamasa ki das nicht bestätigen. Nach Angabe von Brumpt wird die durch dauernde Tierpassagen erhöhte Virulenz von Sch. cruzi gebrochen, wenn die Flagellaten den natürlichen Zyklus durch die Wanzen machen. Auch aus Kleine, Fischer und Eckards, sowie Dukes Mitteilungen (s. S. 331) scheint die Ansicht herauszuklingen, daß es die cyclische Entwicklung in der Glossine ist, was die normale mäßige Virulenz der Trypanosomenstämme hervorruft. Nun sind aber auch mechanische Übertragungen möglich, und auf diese hat Dukeseine Erklärung der Epidemiologie der Schlafkrankheit im Mwanzadistrikt gegründet. Er nimmt an, nachdem in dem bisher blühenden Land Vieh und Wild durch Hungersnot fast verschwunden sei und die Fliegen sich am Menschen konzentriert hätten und dieser seine Widerstandsfähigkeit gegen Wildtrypanosomen durch Hunger, Hakenwürmer und Influenza verloren habe, sei eine menschliche Trypanosomenrasse aus den Wildtrypanosomen entstanden und habe infolge dauernder direkter Übertragung, d. h. durch den infizierten Rüssel, ihre Virulenz nicht nur erhalten, sondern gesteigert, während eine cyclische Übertragung (durch die Speicheldrüse) wahrscheinlich die ursprünglichen Eigenschaften des Wildtrypanosoms wieder ergeben werde.

Es erscheint also in der Tat möglich, daß der Aufenthalt in einem Überträger eine Bedeutung hat. Es mag ferner im Magen eines Überträgers, wenn er nacheinander von verschiedenen Tieren Blut saugt, gewissermaßen eine Umzüchtung des pathogenen Organismus von einer Blutart auf die andere eintreten, unter Umständen wohl sogar in Blutgemischen, und es wäre durchaus nicht undenkbar, daß auf diese Weise Übertragungen ermöglicht werden, die unmittelbar oder mit den abgeschwächten Kulturviren nicht gelingen.

## 2. Wirkung der Dauer des Aufenthalts im Überträger.

Eine weitere Frage ist, ob ein längerer Aufenthalt im Überträger anders wirkt als der kürzeste, in welchem der regelrechte Zyklus durchlaufen werden kann. In dem Falle, wo überhaupt ein Zyklus nicht vorliegt, wird man vielleicht in Analogie mit den Verhältnissen in der Kultur für Organismen, die in dieser leicht Abschwächung der Virulenz erfahren, eine solche auch im Überträger, z. B. im Fliegendarm, annehmen, um so mehr, je länger sie dort leben. Andererseits ist Weigls Angabe interessant, der den normalerweise regelmäßig zwischen Laus und Mensch wechselnden Flecktyphuserreger in Läusen passagenweise züchtete und eine Abnahme einzelner Stämme an Virulenz für Versuchstiere beobachtet haben will.



Ganz besondere Färbung erhält dies Problem bei Virus, das erblich von einer Generation des Überträgers auf die andere übergeht. Hier kann unter Umständen entweder bereits das infizierte Individuum übertragen oder erst seine Nachkommenschaft, so bei Recurrenzzecken und -läusen, bei Pappatacimücken u. a. Da ist es sehr leicht denkbar, daß die nicht vererbten Stämme noch virulenter sind als die vererbten. In der Tat nimmt Doerr an, daß beim Pappataciefieber das vererbte Virus, das also den Winter im Überträger auf dessen Larvenstufe überdauert haben würde, weniger virulent ist, und er erklärt damit, daß die ersten Fälle der neuen Epidemie meist auffallend leicht sind, die späteren aber schwerer werden können, und daß man während der Hauptzeit der Epidemie die schwersten Fälle beobachtet. Für diese Tatsache gibt es aber noch zwei andere Erklärungen (S. 426 und S. 439) aus der Blütezeit der Krankheiten. Hier schlagen die sehr merkwürdigen Ergebnisse von Cao ein, der Küchenschaben mit verschiedenen Bakterien fütterte und dann bei verschiedener Diät, darunter auch stark putrid, hielt. Die in den Ausscheidungen wiedererscheinenden Bakterien wurden rücksichtlich Virulenz mit dem Verhalten des Stammes vorher verglichen. *Bacillus fluorescens liquefaciens* und ein milzbrandähnlicher *Bacillus* nehmen schon im Darm der nüchternen Schabe Virulenz an. *B. coli* der Typhusgruppe, Milzbrand gewinnen an Virulenz, wenn die Schabe nicht steril gefüttert wird. Bei faulem Futter werden *B. coli*, einige typhiähnliche Bacillen, einige fluoreszierende, proteusähnliche, milzbrandähnliche Stämme, *B. subtilis* *Sarcina* virulenter, auch abgeschwächte Vira (Milzbrand, *Vibrio* Metschnikoff, Hühnercholera-bacillus) nehmen an Virulenz zu. (Letzterer passiert nach Küster allerdings den Schabendarm überhaupt nicht lebend.) Diese Ergebnisse soll Kultur mit den gleichen Stoffen *in vitro* nicht bringen. Die Ergebnisse sind so merkwürdig und wären, wenn richtig, von so großer Tragweite, daß man den Mangel jeglicher Nachuntersuchung sehr fühlt.

Im ganzen kann man sagen, daß dieser interessante Abschnitt der Parasitologie bisher kaum angeschnitten ist.

### 3. Verschiedene Wirkung verschiedener Überträger.

Über die Frage, ob verschiedene Überträger verschiedene Virulenz oder verschiedenes Krankheitsbild veranlassen können, ist noch wenig beobachtet.

Beim Gelbfieber z. B. kann man den Gedanken hegen, daß andere ähnliche Seuchen vielleicht mit ihm verwandt wären, aber die Art des Überträgers das Virus modifiziert. Besonders wenn man die Hypothese von Laveran bedenkt, daß alle drei menschlichen Leishmaniosen nur Modifikationen derselben Spezies seien, kommt man natürlich unter anderen auch zu der Hypothese, daß das übertragende Insekt es sein möchte, das die Verschiedenheit der Stämme bewirken würde. Da aber gerade die Leishmaniosen ein besonders dunkles Gebiet sind, scheint solche Hypothese noch verfrüht. Vom allgemeinen Gesichtspunkt wird man doch zu der Überzeugung kommen, daß im selben Wirte, z. B. im Menschen, Virus gleicher Art in kurzem auch die gleichen Eigenschaften annehmen werde, daß daher eigentlich nur der Beginn der Erkrankung und der Verlauf nur, insoweit er eben von dem Beginn abhängt, wie wir vor allem im nächsten Abschnitt sehen werden, von der Vorgeschichte des Erregers im Überträger abhängig sein kann.

Es wurde schon oben der Unterschied in der Übertragungsweise, cyclisch oder acyclisch, bei den Trypanosomiasen erwähnt, und da müßte man ja, wenn Duke recht hätte, annehmen, daß, wo neben Glossina auch Stomoxys und Tabanus, die ja nur direkt übertragen können, an der Verbreitung einer Trypanosomenseuche beteiligt sind, dies auf die Schwere der Fälle von Einfluß sein müßte.

#### 4. Einfluß der Schwere der Infektion des Überträgers auf die Schwere der erzeugten Erkrankung.

Bei verschiedenen Krankheiten besteht die Annahme, daß eine gewisse Menge Virus nötig sei, um die Krankheit zu erzeugen, und daß ihre Schwere auch von der Menge des übertragenen Virus abhängt. Hier erscheint offenbar dem Mediziner und dem Zoologen Entgegengesetztes als das Nächstliegende. Für den Mediziner, der von der Anschauung des Krankheitsgiftes als unbelebten Stoffes allmählich zum belebten Virus gekommen ist, blieb natürlich die Anschauung naheliegend, daß auch das belebte Gift in höherer Dosis schwerere Erkrankung machen müsse, und daß es eine Schwellendosis haben werde. So liest man, daß eine gewisse Anzahl Kubikmillimeter Blut zur Übertragung einer Seuche notwendig sei oder daß es eine gewisse Mindestzahl von Überträgern sei. Und gewisse Versuche mit Bakterien scheinen das zu beweisen. So werden die Tausendstel oder Zehntausendstel Normalöse angegeben, die notwendig sind, um ein Versuchstier krank zu machen. Für den Zoologen, der vom Standpunkt der Parasitologie die Lehre von den Mikroorganismen ansah, erschien es selbstverständlich, daß, wenn auch nur ein einziger vermehrungsfähiger Organismus (oder ein Pärchen) auf einen geeigneten Boden kommt, er sich maximal vermehrt, und die Frage war allein merkwürdig, wie es kommt, daß nicht jeder Organismus, der nur einen einzigen pathogenen Keim aufnimmt, schließlich durch dessen Massenvermehrung zugrunde geht.

Die Antworten liegen wohl auf ganz verschiedenen Gebieten:

a) Die alte Erschöpfungstheorie der Krankheitsheilung ist ja verlassen. Ob sie die völlige Ablehnung verdient, der sie sich heute erfreut, ist wohl fraglich. Die Erklärung des Krankheitsverlaufes wird heute durch die Immunisierungslehre geleistet. Von ihrem Standpunkt aus stellt man sich vor, daß die pathogenen Organismen entweder selbst Stoffe erzeugen, die ihnen schaden, oder die Bildung solcher im Wirt anregen, und daß, wenn allmählich die Menge dieser Stoffe zu groß wird, der Krankheitserreger dadurch vermindert und schließlich aus dem Organismus beseitigt wird. Dies von den bakteriellen Erkrankungen übernommene Bild ändert sich bei vielen Protozoenkrankheiten (auch andern? s. S. 453) dahin, daß nicht die Ausrottung des Schmarotzers, sondern ein Gleichgewicht zwischen ihm und den Abwehrkräften das vorläufige Endresultat bildet, ein stabiles Gleichgewicht, in dem im allgemeinen der Schmarotzer nur noch äußerst spärlich vorhanden ist. Das ist die Immunitas non sterilisans, da naturgemäß eine neue Einführung des Virus während seines Gleichgewichtszustandes, eine Superinfektion, das Gleichgewicht nicht erheblich stört. Man kann sich nun leicht vorstellen, daß der Ablauf der Immunkörperbildung anders ist, wenn ein Keim sich allmählich vermehrt, dieselbe also langsam in Gang gebracht wird, schon meinetwegen 14 Tage in Gang ist, wenn der Erreger seine krank-

machende Zahl erreicht, als wenn der letztere in Zehntausenden ins Blut kommt und bereits nach 10 Tagen die Schwellenzahl erreicht. Besonders wenn man annimmt, was mit Tatsachen belegbar zu sein scheint, daß die Infektion nicht nur die Erzeugung von Antikörpern bewirkt, sondern diese selbst, sofern nicht erschöpfend, dem Organismus eine erhöhte Fähigkeit zu ihrer Produktion verschafft, würde in der Tat es denkbar sein, daß bei sehr geringer anfänglicher Parasitenzahl der Organismus in der Lage wäre, primär, ehe es überhaupt zur Erkrankung kommt, die Eindringlinge zu beseitigen oder mit ihnen in ein erträgliches Gleichgewicht<sup>1)</sup> zu kommen, während reiche Anfangsinfektionen den Körper gewissermaßen zu spät kommen lassen. Jedenfalls sprechen für Einfluß der Infektionsdosis auf die Schwere der Krankheit die Beobachtungen von Schüffner (Malaria in Belawan). Er fand, daß in einer Unterkunft, in der die Anophelen durchschnittlich sehr hohe Cystenzahlen hatten, weit mehr tödliche Infektionen entstanden als in anderen, wo die durchschnittliche Cystenzahl geringer war. Er verweist auch auf den ungewöhnlich foudroyanten Verlauf der experimentellen Infektion von Frau Swellengrebel-de Graaff mit hochinfigierten Mücken. Darling ließ dieselben mit *Tropicasichelkeimen* infizierten Mücken unmittelbar hintereinander 2 Patienten stechen. Der erste erkrankte nach 14, der zweite nach 18 Tagen und leichter. Man kann das sehr wohl auf die wahrscheinlich nach dem ersten Stich zurückgebliebene geringe Sporozitenzahl zurückführen. Der Versuch ist aber nicht rein, da der zweite Patient eine *Tertiana* hatte, und Darling macht denn auch diese für den milderen Verlauf der *Tropica* verantwortlich. 2 und 3 Tage später, nachdem also wohl die Sporoziten der Drüse aus denen der Leibeshöhle ergänzt waren, erzielten dieselben Mücken wieder schwerere Infektion mit nur 15 Tagen Inkubation. Nach Christophers (1911) war bei seinen Versuchsvögeln die Schwere der Erkrankung von der Menge der *Pl.-praecox*-Sporoziten abhängig, die sie enthielten. Diese selbst aber wurde mehr als durch die Zahl infizierter Mücken, die sie stach, durch den Plasmodienreichtum derselben bestimmt, der seinerseits wieder vom Ausgangsfall abhing. Man erkennt daraus interessante Zusammenhänge in der Epidemie. Hieran schließt die Immunisierung von Vögeln durch Sergent gegen Vogel malaria dadurch, daß er sie mit sehr kleinen Mengen Sporoziten ( $\frac{2}{3}$ — $\frac{3}{4}$  eines zerriebenen infizierten *Culex*) unter die Haut impfte, wobei ungefähr  $\frac{13}{25}$  der Tiere immun wurden nach nur äußerst leichter Erkrankung,  $\frac{5}{25}$  ernst erkrankten,  $\frac{7}{25}$  keine Spur einer Erkrankung und keine Immunität zeigten. Bei 3—4fach stärkerer Dosis trat stets deutliche schwere Erkrankung auf. Die immunisierten Vögel befinden sich also offenbar in dem Zustand latenter Malaria.

Plehn konnte entsprechende Ergebnisse am Menschen nicht gewinnen, obwohl seine Dosen an Parasitengehalt voraussichtlich im Verhältnis 1:6 verschieden waren. Immerhin sind solche Unterschiede bei Malariaplasmoiden, welche durch einen Teilungsschritt innerhalb 24 Stunden sich im Verhältnis 1:16 durchschnittlich vermehren (nach Ziemann), reichlich gering, um ein deutliches Versuchsergebnis zu erwarten.

Topley und Ayrton fanden bei geringer Verminderung ihrer Dosen von *Bac. enteritidis aerytyce* erhebliche Abschwächung der Erkrankung ihrer Versuchsmäuse. Für *Micrococcus melitensis* gibt Mayer an, daß größere Dosen bei Kaninchen eine tödliche Erkrankung erzeugen, kleinere führen zur Genesung. Auch die Inkubation ändert sich (von 4 Tagen

<sup>1)</sup> Über die Dauer und Verbreitung solcher Gleichgewichtszustände s. S. 453f.

bis zu 2 Monaten). Zahlreiche andere Beispiele ließen sich weiter anführen. Die Abhängigkeit der Krankheitsdauer bis zum Tode und der Inkubation von der Höhe der Dosen ist ja in den Tierversuchen allgemein bekannt, so von Flecktyphus, Tuberkulose, *Trypanosoma brucei* u. a. Es interessieren aber hier besonders die Verhältnisse der kleineren Dosen, wie sie zweifellos in der Natur meist die Infektion bewirken.

Swellengrebel verwendet die obige Erfahrung zu der Hypothese, daß die schweren Fälle sich dann meist in malariareichen Gegenden oder auf der Höhe der Epidemie häufen müßten, wo die Mücken Gelegenheit zu reicher Infektion und die Kranken Gelegenheit zu mehrfachen Infektionen oder Infektionen durch hochinfizierte Mücken haben. Dieser Gesichtspunkt würde ebenfalls erklären können, warum das Pappataciefieber mit leichten Fällen anfängt und auf der Höhe der Epidemie die schwersten bringt, ebenso das Gelbfieber usw. Die mildere Tropica, die vor kurzem von Walch und Walch Sorgdrager aus einem sinensis-Gebiet berichtet wird, kann ebenfalls damit zusammenhängen, daß dieser Moskito ziemlich refraktär gegen Tropica ist und daher eine mehrfache Infektion oder die Ansteckung durch sehr cystenreiche sinensis nicht wahrscheinlich ist. Die Häufung der schweren Fälle in der Hauptzeit der Epidemie ist ja bei vielen Seuchen beobachtet und daher von ganz allgemeinem Interesse.

Auch dieses Gebiet bedarf weiterhin sehr der Untersuchung.

Die Frage, wie viele Überträger man verwenden müsse, um eine Infektion zu erzielen, oder wieviel Blut, kann insofern ein Scheinproblem sein, als eben in dem verwandten Ausgangsmaterial der Krankheitskeim sehr selten ist. Würde man etwa nur in 0,2 ccm durchschnittlich einen Keim eines durch Teilung sich vermehrenden Parasiten haben, so würden von Anophelen, welche ungefähr 5 cmm Blut saugen, erst durch 40 jene Menge aufgenommen sein. Und auch sie kann ja zufällig ganz frei sein und die nächste dafür einen Parasiten mehr enthalten. Wenn man also mit 20 Mücken arbeitet, wird die größere Wahrscheinlichkeit dafür sein, daß man noch keine von den 20 Mücken infiziert erhält, also später auch keine Übertragung mit allen 20, angenommen, sie wären noch am Leben. Würde man aber etwa 50 Mücken einzeln saugen lassen, so wäre eine Wahrscheinlichkeit, daß unter ihnen eine infiziert ist, vorhanden. Und wenn man nun den Übertragungsversuch mit jeder Mücke einzeln macht, so erhält man mit größter Wahrscheinlichkeit einmal ein positives Ergebnis. Man würde dann stolz in der Literatur verkündigen, daß schon eine einzige Mücke genügt, um zu übertragen. Es erscheint selbstverständlich vom zoologischen Standpunkt, daß, wenn 500 Mücken übertragen haben, mindestens eine darunter sein müßte, die übertrug, sonst hätte die Übertragung nicht zustande kommen können. Die Annahme, daß mehrere infizierte Mücken zusammenwirken müßten, um den Erfolg zu erreichen, setzt eben voraus, daß vom Virus eine bestimmte Dosis, also mehr als ein Keim, notwendig ist, um die Übertragung herbeizuführen, daß es mit einem einzelnen Keim schlechterdings nie geht. Nur unter dieser Annahme ist es dann bemerkenswert, festgestellt zu haben, daß auch eine einzelne Mücke bereits diese Dosis bei sich haben kann. Unter denselben Gesichtspunkt fällt die Mitteilung von Knuth und du Toit bei Mense, daß es Lounsbury u. a. gelungen sei, durch eine einzige Zecke Küstenfieber zu übertragen.

Selbstverständlich wird nach dem S. 427 Gesagten erwartet werden müssen, daß bei so geringen Dosen, wie ein Keim, häufig nur eine Ansiedlung des Parasiten, nicht aber eine Erkrankung des Wirtes die Folge ist, der Mediziner würde also vergeblich nach seiner geliebten Virulenz suchen.

Eine ähnliche Überlegung ist auch den Grenzen der Infektiosität des Materials gegenüber zulässig. Darling sagt, bei 12 Gameten auf den Kubikmillimeter und weniger ist das Blut nicht mehr gefährlich. Aber wenn ich in einem Präparat dies Bild habe oder das der durchschnittliche Wert ist, so brauche ich nur 20 Präparate durchzumustern, um höhere Parasitenzahlen darunter zu finden, und bei 1000 untersuchten Kubikmillimetern würde ich schon einige recht hohe Zahlen finden. Wenn also nicht eine, sondern 1000 Mücken,

was in einem tropischen Sommer wohl vorkommt, stechen, so ist doch eine gewisse Möglichkeit vorhanden, daß eine sich infiziert. Und wenn ich zahlreiche Personen dieser Art habe, so wird die Möglichkeit noch größer. Daher können wohl auch die alten parasitenarmen Fälle gelegentlich einmal zu einer Neuinfektion führen, s. S. 455.

b) Der andere Gesichtspunkt ist der, daß bei keiner Aussaat jeder Same aufgeht und selbst mancher schon keimende noch zufälligen Schädigungen erliegt, so im Beet und so wohl auch im Körper. Darling sagt, daß im Stechmückenmagen 97% der Gameten der Malaria unentwickelt zugrunde gehen. Wie hoch der Prozentsatz ist, wissen wir aber im allgemeinen nicht, auch nicht, mit wie vielen Keimen man rechnen muß, damit sicher einer angeht. Es erscheint aber sehr wohl möglich, daß bei manchen Keimen die Zahl der zugrunde gehenden groß ist<sup>1)</sup> und daher schon größere Mengen übertragen werden müssen, damit die Aussicht, daß einige Fuß fassen, eine genügende wird.

Hier erinnere ich an eine Arbeit von Schönwerth, der zeigte, daß von einem Geflügelcholera Stamm, von dem schon 1—2 Keime subcutan töteten, bei Gabe per os die Infektion mit Dosen von 60 000 000 Keimen noch keine erhebliche Aussicht auf Erfolg hat. Man sieht also, wie ungeheuer gering bei diesem Infektionsweg die Chance für den einzelnen Keim wird, festen Fuß im Organismus zu fassen. Was wir bei vielen angeblichen Titrationsen der Virulenz titrieren, ist wahrscheinlich in Wirklichkeit diese Chance. Also wir titrieren den Zufall.

Barnewitz ist schon eine ähnliche Vermutung aufgetaucht, doch meint er berechnen zu können, die Wahrscheinlichkeit für einen Bacillus, mit der Darmoberfläche in Berührung zu kommen, sei sehr viel zu groß für eine solche Annahme. Aber abgesehen davon, daß die Berührung eines Bacteriums mit der Darmschleimhaut ja noch keineswegs gleichbedeutend mit Haften desselben im Körper zu sein braucht, ist seine Berechnung des gefährlichen Raumes (des Raumes, in dem das Bacterium liegen muß, um den Darm zu berühren) im Verhältnis zum Darmlumen (auf einen Querschnitt berechnet) nicht ganz geglückt. Die Formel für diese Proportion wird, vereinfacht nach Barnewitz' Rechnung,  $\frac{2r-1}{r^2}$ . Setze ich  $r$  gleich  $500 \mu$ , so begehe ich keinen großen Fehler, wenn ich die 1 im Zähler weglasse, dann erhalte ich  $\frac{2}{r}$ , oder der gefährliche Raum beträgt den 250. Teil des Darmquerschnittes. Bei dieser Berechnung würde auch der Autor vielleicht an seinem ursprünglichen Gedanken festgehalten haben.

c) Ob die Verhältnisse bei den offenbar weniger gut angepaßten Bakterien, die mehr saprophyt, daher aber auch toxischer sein dürften, nicht besonders liegen und nicht der Beeinflussung des Organismus durch die mit den Bakterien eingebrachten Toxine eine sehr große Bedeutung zukommt, vor allem durch Erzeugung lokaler Schädigungen oder Nekrosen, mag hier unerörtert bleiben, s. S. 441. In diesem Falle würde eine größere Giftigkeit, aber ebenso eine größere Menge von Keimen die für ihren Eingang günstige Schädigung des Wirtes verstärken.

d) Es scheinen noch besondere Verhältnisse des Überträgers den Verlauf der Krankheit beeinflussen zu können nach dem, was oben S. 418 über das nordamerikanische Felsengebirgsfleckfieber mitgeteilt ist. Es muß aber doch für möglich gehalten werden, daß das Virus im Laufe der Abkühlung an Zahl zurückgeht und erst bei Erwärmung im Brutofen oder auf dem Wirtskörper wieder in Vermehrung tritt, besonders vielleicht nach Blutaufnahme. Andererseits ist

<sup>1)</sup> Besonders vielleicht auf bestimmten Wegen, wie dem durch den Magen.

natürlich auch die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß während des Hungers und der Abkühlung in der Zecke das Virus Formen bildet oder Zustände annimmt, welche im Warmblüterorganismus weniger leicht vorwärts kommen. Vorläufig aber scheint die erstere Annahme die Beobachtungen noch ausreichend zu erklären.

In vielen Fällen bedeutet also Virulenz eines Ausgangsmaterials offenbar weiter nichts als Menge des darin enthaltenen Virus. So wird man auch die Tatsache, daß der Brei von Fleckfieberläusen viel virulenter ist als Patientenblut, allgemein dahin auffassen, daß das Fleckfiebertvirus im Blut spärlich, in der Laus sehr reichlich sei, was ja auch die mikroskopische Untersuchung bestätigt. Diese Vermehrung manchen Virus im Überträger, welches ihm wohl in erster Linie den Vorteil bietet, die Aussicht auf Gelingen der Infektion überhaupt zu erhöhen und die Infektion mehrerer Individuen durch einen Überträger zu ermöglichen, wirkt daneben auch „Virulenz“ steigernd, was für den Virusstamm unter Umständen Untergang bedeuten kann. Meist kommen aber bei den künstlichen Übertragungen weit mehr Krankheitskeime zur Wirkung als bei den natürlichen; daher dürften auch die natürlichen Epidemien mit viel mehr leichten und latenten Infektionen verlaufen als unsere Versuche bis vor kurzem vermuten ließen. Das zeigt ja auch ein Vergleich der natürlichen und der Impfmalaria. Anders lassen sich ferner die Mitteilungen von Knowles und Das Gupta über die Kala-Azar-Endemie, Kadauers über die Durchseuchung schwarzer Truppen mit Pneumonie, und Weyrauch's über den Gang der Genickstarre in einem Kinderheim kaum auffassen.

##### 5. Abhängigkeit des klinischen Bildes von der Eintrittspforte des Krankheitserregers.

Man kannte von den Kuhpocken die Tatsache, daß sich bei der menschlichen Impfung die Erkrankung nur an der Impfstelle äußerte, wenigstens in der gewaltigen Mehrheit der Fälle. Von dieser Erfahrung ausgehend, ist es natürlich leicht, zu denken, daß auch bei den Hautleishmaniosen die Stelle der Eruption der Stelle des Stiches entspricht und als Überträger daher ein Tier anzunehmen, welches die betreffenden Hautstellen sticht. In der Tat ist auch nach der Literatur bei Übertragungsversuchen nicht ganz selten eine Eruption an der Stelle der Impfung entstanden. Andererseits wird man doch geneigt sein, anzunehmen, daß es sich in den meisten Fällen um allgemeine Erkrankungen handelt, s. die Lokalisationen im Munde und Schlunde, die Beobachtung R. O. Neumanns, daß die *Leishmania tropica* bei Versuchstieren auch im Blute kreist u. a., S. 345. Auch hier ist also der Knoten an der Infektionsstelle gewissermaßen nur der Primäraffekt, die Seuche selbst aber nachher wohl allgemein, ebenso wie etwa bei der Lues, dem japanischen Flußfieber u. a. Ähnlich liegt es ja auch bei anderen Septicämien.

Man ist leicht geneigt, die endgültige Lokalisation einer Krankheit mit deren Eintrittspforte in Beziehung zu bringen. So die Darmkrankheiten durch den Mund, die Lungentuberkulose durch Inhalation, die Tuberkulose der Gekrösedrüsen durch den Darm eintreten zu lassen. Demgegenüber ist aber zu bemerken, daß zwar die Bandwürmer als Finnen gleich in den Darm gelangen, die Ankylostomen aber, die im Darm siedeln, durch die Haut und die Medinawürmer, die unter der Haut siedeln, durch den Darm eindringen. Richtiger ist

also wohl die Behauptung, daß die definitive Ansiedlung keinen Schluß auf die Infektionspforte und umgekehrt zuläßt. Der endgültige Platz ist eine Anpassung des Schmarotzers, anders sind z. B. die Vorliebe des Mumpsvirus für Parotis und Hoden und gewisser Lepraformen für das Nervensystem, anderer für die Haut, nicht zu verstehen (vgl. auch die Mikrofilarien in der Lunge). Aus Dänemark wurde von dermatotropen Meningokokken berichtet (Thomson und Wulff). Als ich Ende meiner Studentenzeit Meerschweinchenpassagen mit Typus humanus und Typus bovinus der Tuberkulose machte und in jedem Fall unter die Bauchhaut impfte, ergab sich bei beiden Stämmen beim Tode der Tiere ausgebreitete Tuberkulose, stets aber beim Typus humanus mit auffälliger Betonung der Lungen-, beim Typus bovinus mit vorwiegender Drüsen-, Milz- und Lebererkrankung. Auch hier ist die Lokalisation offenbar eine Funktion der Spezifität des Virus, nicht des Infektionsortes. Ähnlich liegt es vielleicht mit dem dermatotropen und neurotropen Lepravirus. Den gleichen Gegensatz nimmt Levaditi bei Syphilisstämmen an. Es ließe sich also durchaus eine Theorie der Lungentuberkulose verteidigen, welche annähme, daß der Bacillus durch kleine Hautverletzungen eindringe (wie ja Kinder beim Spielen leicht Fußbodenstaub in kleine Schrunden bekommen), aber auch gelegentlich vielleicht einmal durch eine Fliege auf eine offene Wunde gebracht oder gar eingimpft werde durch ein Stechinsekt. Würde die geringe Virusmasse von einem kräftigen Körper aufgenommen, so kommt es zur Vernichtung der Bacillen, stoßen sie auf einen geschwächten Körper, so fassen sie irgendwo festen Fuß, allmählich tritt aber immer beim Typus humanus die Lungeninfektion in den Vordergrund und ist in sehr vielen Fällen das einzige Nachweisbare. Nur in seltenen Fällen könnte ein anderes Punctum minoris resistentiae die Erkrankung auf sich ziehen. (Die Theorie der Infektion durch kleinste Hautverletzungen vertritt Rogers — und auch Feindel — beim Aussatz, und betont gleichzeitig, daß er in der Ausbreitungsweise beider Krankheiten weitgehende Übereinstimmungen sehe.)

In der Richtung dieser Gedankengänge liegen, wie mir scheint, tatsächlich eine Reihe neuerer Beobachtungen. Tuberkulose: Baumgarten konnte durch die Augenbindehaut infizieren und erhielt eine Erkrankung der Halslymphdrüsen. Bei kleinen Dosen bleibt sie aus, dagegen trat eine deutliche Lungentuberkulose auf, die bei den Meerschweinchen die einzige Lokalisation war. Hier ist ein Versuch, wenn auch aus anderen Gedankengängen heraus, angeschnitten, der mir lange in früherer Zeit durch den Kopf gegangen ist, ob bei Infektion der Meerschweinchen mit sehr geringen Dosen unter die Bauchhaut nicht beim Typus humanus eine reine Lungen-, beim Typus bovinus eine reine Drüsentuberkulose des geimpften Meerschweinchens möglich sei. Vgl. hierzu auch die von Aoyama erreichten typischen Lungentuberkulosen beim Meerschweinchen. Valtis hat in Wiederholung früherer Versuche autolyisiertes Tuberkulosesputum mit etwas Geflügelcholerakultur versetzt (um die Zuverlässigkeit der Filterkerzen zu probieren) und filtriert und Meerschweinchen injiziert. In 2 Fällen gelang es, bei diesen Tieren nach ihrem Tode 144 bzw. 81 Tage nach der Impfung Lungentuberkulose nachzuweisen. Ein an Pasteurellose zugrunde gegangenes Tier zeigte in den regionären Lymphdrüsen wenige säurefeste Stäbchen. Die sich ergebende Möglichkeit eines filtrierbaren und vielleicht bisher bei Untersuchungen von Insekten in diesen übersehenen Stadiums des Tuberkelbacillus und dann vielleicht auch des Leprabacillus interessiert in diesem Zusammenhang nicht, ist auch noch reichlich problematisch. Wichtig ist, daß die subcutane Impfung mit einer sehr kleinen Virusmenge reine Lungentuberkulose erzeugt hat.

Bemerkenswert ist auch Krauses sowie Bertelon le Delbecqs Erfahrung über die Ausbreitung der Tuberkelbacillen im Körper.

Tatsächlich wissen wir noch nicht, ob bei den sog. Inhalationstuberkulosen der Weg nicht durch die Schleimhaut der oberen Luftwege ins Blut und von da in die Lunge führt, wie er von der Bindehaut geht (vgl. Hara); selbst wenn in tieferen Atemwegen eine Infektion zustande kommt, ob das Fortschreiten nicht auch auf dem Blutbahnwege eintritt. Es scheint also, daß die Schleimhaut der Atemwege und der Lunge als Eingangspforte keinerlei besondere Stellung einnimmt bei diesen und ähnlichen Versuchen. Dann wird man auch wohl ruhig annehmen dürfen, daß sie unter natürlichen Verhältnissen gegenüber anderen Eingangspforten stark zurücktritt.

Aus diesen alten Überlegungen aus meiner Studentenzeit heraus erschien mir der Gedanke, die Meningokokken wanderten von der Nasenschleimhaut zu den Meningen, im Gange der natürlichen Epidemien, etwas naiv, dagegen der Befund, daß bei der Meningitis cerebrospinalis epidemica meist eine Septicämie zugrunde liegt und das Virus nur die Neigung hat in den schweren Fällen sich in den Meningen zu lokalisieren, von Anfang an plausibel, und die Versuchsergebnisse von Austrian, daß die Genickstarre über den Blutweg, nicht aber die Meningokokken direkt von der Nasenschleimhaut zu den Hirnhäuten vordringen können, sehr befriedigend. Die Auffassung von Pizzini, daß Läuse die Überträger dieser Krankheit sein könnten, ist daher vielleicht durchaus einer Nachprüfung wert. Vielleicht könnte auch anderes Ungeziefer in Frage kommen. Ich überlegte mir auch schon, ob beim Typhus, dessen Erreger ja im Blut kreist, nicht ein ähnlicher Weg denkbar wäre. Das hat nun, wie wir oben sahen, durch Uchimura eine starke Stütze erfahren. Der Autor meint, daß auch beim Menschen Laus, Floh und Wanzen den Typhus übertragen könnten. Beobachtungen über die Neigungen mancher Mikroorganismen, sich unabhängig von der Eingangspforte in bestimmten Organen festzusetzen, bringen Meyer und Mitarbeiter, Helmolz, Rosenow.

Zu denken gibt weiter die neue Arbeit von Sanarelli, die zeigt, daß Cholera-bacillen, wenn auf die Nasenschleimhaut oder in die Lungen eingebracht, den Weg durch das Blut in den Darm machen. Dieser Weg, da überhaupt möglich, scheidet manches für sich zu haben, da der Bacillus auf diese Art den sauren Magensaft vermeidet, der ihm sonst eine unüberwindliche Schranke ist. (Vgl. S. 395.) Überhaupt erscheinen Versuche einer Infektion vom Darm aus, sei es durch Laparotomie und Einführung der Erreger in den Dünndarm, sei es durch Neutralisation des Magensaftes und Verätzen der Schleimhaut mit 5proz. Soda-lösung (Koch), als Brutalitäten, die mit natürlicher Epidemiologie nichts zu tun haben. Auch die Versuche der Darreichung in alkalischem Wasser von vernünftiger Konzentration von Issaef und Kolle machten nur 30% krank und bei Metschnikoffs Kaninchensäuglingen nur 50%. Dagegen haben Thomas und später Kolle und Issaef viel konstantere Erfolge durch Injektionen in die Ohrvene erzielt. Selbst nur wenige Tropfen einer Kulturverdünnung 1 : 1 000 000 haben eine quantitative Infektion erreicht. Verschwindet der Vibrio auch schnell aus dem Blut, ohne daß wir wissen, wo er bleibt, so beweist das doch keineswegs, daß er nicht in den inneren Organen seine Herde hat. Beachtet man nun, wie rasch er vom Peritoneum oder von Schleimhäuten aus ins Blut kommt und den Darm erreicht, so liegt die Annahme nahe, daß jede Cholerainfektion auf dem Blutbahnwege zustande kommt, von Verletzungen oder den Schleimhäuten ausgehend, unter denen auch die der Mundhöhle fungieren kann, keineswegs als die zur Eingangspforte geeignetste, aber



als die vielleicht am meisten benutzte. Z. B. können Fliegen leicht die Vibrionen auf die Bindehaut oder an die Schleimhaut der Nase bringen. Wir würden in den Eingangspforten der Cholera und ihrer Ausscheidung aus dem Körper eine (gewisse!) Analogie zu den Hakenwürmern haben, die den Darm auch per anum verlassen, aber an den verschiedensten Stellen der Körperoberfläche eindringen können und von da aus auf Umwegen den Darm erreichen, wo sie sich wieder ansiedeln. Auch sie können bei Einführung einer größeren Zahl in den Mund, von dort in die Gewebe und auf dem gleichen Umweg — aber nicht direkt — lebensfähig (oder „virulent“) in den Darm gelangen. So kann man sich auch denken, daß vom Munde aus, trotz dessen Abwehrmittel und der Gefahr, in den sauren Magensaft abzustürzen, gelegentlich ein paar Vibrionen das Blut gewinnen und dann die Infektion des Darmes auf natürlichem Wege herbeiführen.

Auch die an Menschen gemachten Versuche scheinen zu zeigen, daß das Verschlucken selbst von Choleraulturen nur ausnahmsweise zu typischen Choleraerkrankungen führt, meist aber nur zu Darmreizungen, welche allein durch die Toxine erklärlich scheinen. Berücksichtigt man die starken Verdünnungen, in denen die Keime selbst in hochinfiziertem Trinkwasser vorhanden sein werden, so wird man zwar zugeben, daß der eine oder andere Fall durch Trinkwasser entstehen kann, die Auffassung ganzer Epidemien als durch Trinkwasser verursacht wird einem aber doch in einem merkwürdigen Gegensatz zu dem Ergebnis der Versuche zu stehen scheinen; Bade- und Waschwasser würden nicht ungefährlich erscheinen. Flu verhält sich der Annahme eines längeren Lebens der Cholera-vibrionen im Wasser gegenüber allerdings überhaupt ablehnend.

Corper und Enright konnten *Bacillus prodigiosus* nach Einbringung in den Bindehautsack aus dem Darm wiedergewinnen.

Die Arbeiten von Richet zeigen, daß auch der Typhus- und der Dysenteriebacillus ihre Ausscheidung in den Darm finden, und zwar alle drei Organismen in ganz bestimmten Regionen des Darmes. Auch Besredka konstatiert, daß Cholera-, Typhus- und Ruhrbakterien eine Affinität zum Darm hätten, in dem sie, wo immer in den Körper eingeführt, ausgeschieden würden. Teal sieht sogar im Darm ein großes Ausscheidungsorgan für Bakterien, die irgendwo in den Körper gelangt seien. Eine Infektion per os gebe es nicht, höchstens durch die Mund- und Pharynxschleimhaut.

In der Tat zeitigen auch die Versuche, Tiere mit Typhusbacillen zu infizieren, ganz ähnliche Ergebnisse wie die oben von der Cholera erwähnten. Nach Katsura bietet das Darmepithel gegen die Typhus- und Paratyphuserreger einen sehr wirksamen Schutzwall. Cornwall führen seine Versuche zu dem Ergebnis, daß der Magen des Kaninchens eine absolute Schranke für die Typhusbacillen bildet, ebenso meist der des Menschen. Eingangspforten können sein die Haut, die Bindehaut, die Schleimhaut von Nase und Pharynx. Ferner ist hier die Tatsache der Dauerausscheider wichtig, welche durch Nieren und Faeces noch lange nach der Genesung, oft anscheinend ihr Leben lang, Bacillen ausscheiden. Trotzdem scheint weder in der Niere noch im Blut eine Vermehrung derselben stattzufinden, so daß man zu dem Schluß auf Vermehrung in gewissen Körpergeweben gedrängt und an die Fälle von Schizotrypanum und

einigen Piroplasmiden erinnert wird. Vgl. auch Richets und Gironds Angaben über die Ausscheidung verschiedener Bakterien und Kokken, darunter Ruhr und Typhus, durch die Darmschleimhaut bei experimenteller Septicämie. Überhaupt ergibt eine unvoreingenommene Betrachtung des recht verwickelten Tatbestandes eine merkwürdige Analogie zu den noch wenig verstandenen Verhältnissen bei manchen Trypanosomen und Leishmanien. Generalisierte Typhusinfektion beim Meerschweinchen erhielten Sédan und Hermann nach subconjunctivaler Impfung. Leslar zitiert und beschreibt Typhusepticämien ohne Darmerkrankung. Bacillenherde im Körper nimmt auch Cornwall (1923) an, der ein Kaninchen durch die Ohrvene mit Typhusbacillen infizierte. Das Tier erholte sich zunächst anscheinend völlig, ging aber 8 Monate später an Typhus zugrunde. Zweifellos liegt hier ein bemerkenswerter Fall langer primärer Latenz vor, selbst wenn die Vermutung des Autors zu Recht besteht, daß die eingeführten Bakterien durch langsam gesteigerte Toxinproduktion automatisch die tödliche Erkrankung auslösten und nicht etwa doch eine anderweitige Gesundheitsschädigung die Typhusbacillen sekundär zur Wirkung gebracht hat. Offenbar nach letzterem Prinzip erreichte Neri Pathogenität seiner intravenös gegebenen Paratyphusbacillen für Kaninchen, indem er den Darm derselben mit Ochsen-galle mißhandelte. Diese Beobachtung sowie die S. 394 erwähnte Beeinflussung der Typhusinfektiosität durch Wanzen legen von der üblichen Auffassung der Typhusepidemiologie recht abweichende Anschauungen nahe.

Und sollte die Ruhr nicht ähnliche Wege gehen können? Flu konnte bei einem Patienten den Flexner im Blut, nicht aber im Stuhl finden!

Auch bei den Meningokokken sind ja nach Austrians die Schleimhäute nicht Ein-, sondern Austrittspforten des Virus.

Vielleicht gehört ein Keim, an den man wohl mit zuletzt denken würde, auch in diesen Zusammenhang: der Pneumokokkus. Wenn derselbe schon am Vortage des Ausbruches der Lungenentzündung von Flöhen, die an der kleinen Patientin gesogen hatten, von Da Silva nachgewiesen werden konnte, wird er mindestens 36 Stunden vor Ausbruch der Entzündung im Blute in Menge vorhanden gewesen sein, so daß hier die Pneumokokkensepticämie primär gewesen sein muß. Das verführt zu dem phantastischen Bild, daß der Pneumococcus eine symptomlose Septicämie bildet mit Auswanderung kleiner Bakterienmengen durch die Lungen. Infolge Erkältung tritt (wie bei Malaria) der Erreger in Massenvermehrung, und nun tritt am Orte der massenhaften Ausscheidung, den Lungenalveolen, die schwere entzündliche Schädigung auf. Doch bedarf einstweilen Da Silvas Erfahrung noch einer Bestätigung.

Das alles ist für die Epidemiologie der einheimischen Krankheiten ernstlich zu berücksichtigen. Jedenfalls ist der Schluß unerlaubt: „Kontakt liegt nicht vor, Milch usw. kann es auch nicht gewesen sein, folglich wird das Wasser die Schuld haben.“ Wir sollten viel lieber bekennen, daß wir von der Übertragung der einheimischen Krankheiten so gut wie gar nichts wissen. Übertragung durch die Luft ist wohl epidemiologisch noch in keinem Fall einwandfrei bewiesen. Tröpfcheninfektion ist im Versuch möglich bei verschiedenen pathogenen Keimen, daß sie in natürlichen Verhältnissen irgendeine Rolle spielt, ist nicht nachgewiesen, und wenn man sich auf Grund von Martinis experimenteller Erzeugung einer Inhalationspest bei Versuchstieren damit bescheidet, anzunehmen,

daß die Lungenpest wohl eine durch Inhalation verbreitete Pest ist, so ist das doch reichlich naiv. Renaud unterstreicht die Tatsache, daß man die sekundären Lungenpestfälle vermisst, von denen nachher die eigentliche Lungenpest ausgehen sollte, und ein so tüchtiger Forscher wie Nicolle spricht von zwei Pestformen, die nichts miteinander zu tun haben. Die Lungenpest ist von den Ratten unabhängig, wird nicht durch Schiffe verschleppt und bewohnt alte endemische Herde. Legers erwähnt die Auffassung, daß das Virus der Lungenpest die Drüsen, ohne Bubonen zu machen, passiere. Ist das auch fraglich, so neige ich gefühlsmäßig doch der Nicolleschen Auffassung zu und halte für möglich, daß die pulmonale Lokalisation nicht für die Lunge als Eingangspforte zu sprechen braucht, sondern eine Besonderheit des Virus sein kann. Daß der Staub ein geeigneter Aufenthalt für nicht sporenbildende Bakterien oder nicht cystenbildende Protozoen ist, scheint recht unwahrscheinlich.

Allgemein ergibt sich: Für den Schmarotzer ist wichtig, daß er Eingang findet, sich möglichst dauerhaft einnisten kann, an einem Platz, von dem seine Nachkommenschaft wieder einen geeigneten Ausgang findet. Solch ein Platz sind, wie die Erfahrung zeigt, die Gefäßendothelien für Parasiten, deren Nachkommenschaft sich durch Blutsauger aus den Gefäßen abholen läßt. Die Krankheitserscheinungen am Orte der Ansiedelung, des Austrittes oder Eintrittes, welche für den Arzt das Wesentliche sind, sind es für den Erreger offenbar nicht.

Ferner scheint es, als ob die Vorstellung, aus der Ansiedelung eines Schmarotzers auf die Eintrittspforte schließen zu können, die Forschung erheblich aufgehalten hat, indem der wirkliche Eintritt dadurch ungeklärt blieb. Es ist z. B. für die Fliegentheorie des Typhus keineswegs gleichgültig, ob wir uns vorstellen, daß die Bakterien mit Speise oder Getränk in den Darm kommen, oder daß sie von der Schleimhaut der Lippe oder den Bindehäuten aus infizieren. Diese Wichtigkeit für die Überträgerfragen rechtfertigt wohl die etwas ausführliche Besprechung.

Kurz, es scheint, daß die Vorstellung, aus der Ansiedelung eines Schmarotzers auf seine Eingangspforte schließen zu können, uns recht erhebliche Verzögerung in der Klärung von zahlreichen Fragen gebracht hat, bei denen auch die negativen Ergebnisse ein notwendiges Fundament sicherer epidemiologischer Konstruktionen sind.

#### IV. Epidemiologie.

##### 1. Contagium und Miasma.

Die einfachste der hier vorliegenden Fragen ist noch die, wie der kontagiöse oder miasmatische Charakter einer Seuche von den Verhältnissen der Überträger abhängt. Ist ersterer ein Geschöpf, das am Menschen haftet, wie die Laus, so wird die Seuche einen kontagiösen Eindruck machen, und in allen Fällen, wo wie hier, der Parasit mit Zeug und anderen Gebrauchsgegenständen verschleppt werden kann, verstehen wir, wie hochgradig diese Kontagiosität erscheinen kann. Handelt es sich aber um Schmarotzer, die den Menschen verlassen, die vielleicht lange auch ohne Menschen ausdauern und sogar die Krankheit ihrer Nachkommenschaft vererben können, so tritt der miasmatische Charakter, das anscheinende Haften in erster Linie an einer bestimmten

Örtlichkeit stark hervor. Am schärfsten sind diese Gegensätze wohl zwischen europäischem und äthiopischem Rückfallfieber ausgeprägt, sowie zwischen dem gewöhnlichen und dem Felsengebirgs-Fleckfieber. Miasmatisch ist Pappataciefieber, das auf die Nachkommen der infizierten Phlebotomen übergeht, die Piroplasmosen der Rinder, die von den Nachkommen infizierter Zecken übertragen, an den Weiden haftet, wo aber vor allem offenbar die Erhaltung des Virus im Reservoir, den Nagetieren, dauerndes Haften an der Gegend bedingt. Auch die Malaria, die in den Anophelen noch bestehen kann, wenn die Menschen schon weggewandert sind, ist von deutlich miasmatischem Habitus, um so mehr, als der kranke Mensch in seuchenfreien Gegenden in allen diesen Fällen im allgemeinen nicht ansteckt. Immerhin spielen doch besondere Eigenheiten der Erreger selbst, nämlich ihre chronische oder kurzdauernde Ansiedlung im Menschen, eine große Rolle. Die Tatsache, daß in Malariagegend zahlreiche nicht kranke Keimträger vorkommen, erhöht, ja ermöglicht eigentlich erst das Haften der Krankheit an der Gegend und ihren endemischen Charakter. Beim Gelbfieber, wo die Infektiosität des Kranken kurzdauernd ist und die Mücke nicht gern weit fliegt, also die Ansteckungen in der nächsten Umgebung des Kranken verursacht, erscheint dieser selbst weit bedeutsamer, und der Charakter ist nicht ausgesprochen miasmatisch.

**Wesen des miasmatischen Habitus.** Für das, was den alten Autoren als miasmatisch erschien, haben wir also jetzt eine Vorstellung gewonnen. Es ist, abgesehen von dem verschiedenen bedingten Haften an der Gegend, die in unserem Beispiel durch die Lebensweise des Überträgers bedingte Fähigkeit, auch in einiger Entfernung von Menschen auszudauern, die durch seine Beweglichkeit verwischte Beziehung eines Krankheitsfalles auf einen bestimmten anderen und die durch die Ansprüche der Überträger an die Umgebung bedingte Begrenzung auf bestimmte Örtlichkeiten. Das Haften geschieht durch Ausdauer im Menschen, in einem Reservoir oder im Überträger.

Natürlich können auch Krankheitserreger, welche außerhalb des Warmblüters den Kampf ohne Hilfe eines Zwischenwirtes mit der freien Natur höchstselbst aufnehmen, ihre Ansprüche an die letzteren stellen, dadurch lokal begrenzt sein und durch die Art ihrer Ausbreitung selbst die Beziehungen zwischen einem Krankheitsfall und einem anderen stark verwischen. Hierher gehört bis zu einem gewissen Grade die Ankylostomiasis, vielleicht auch die ebengenannte Ruhr. In solchen Fällen und in einigen anderen können wir uns den Einfluß der örtlichen Verhältnisse auf die Übertragungsfähigkeit (Infektiosität) der Seuche erklären, in anderen noch nicht.

Während z. B. bei der Ruhr der Erreger im Wasser usw. wenig haltbar ist und auch in Fliegen nur einige Tage am Leben bleibt, hat sie doch einen deutlichen miasmatischen Einschlag, insofern sie an einigen Orten (z. B. Metz) zäh haftet, anderswo aber nach Einschleppung bald wieder erlischt. Diese Verschiedenheit des Genius loci zeigt deutlich, daß Pettenkofer im Recht war, wenn er betonte, daß neben dem  $x$  der Epidemiologie, dem Erreger, noch ein  $y$ , die lokalen Verhältnisse, vorhanden ist, und letzteres ist offenbar die bedeutungsvollere Unbekannte.

**Übertragung durch Fliegen.** Von besonderem Interesse ist die Frage, welchen Charakter werden Seuchen zeigen, welche durch Fliegen übertragen werden?

Sofern es sich um die bakteriellen Erkrankungen handelt, welche wir oben kennenlernten, die meist nicht lange in der Fliege ausdauern, wird ein miasmatischer Charakter nur da auftreten können, wo durch gesunde Keimträger ein solcher bedingt wird (oder wenn die Keime in der Tat lange im Erdboden usw. lebend sich erhalten könnten). Umgekehrt wird die Neigung der Fliege, nicht weit zu wandern, sondern auf ihrem Geburtsgehöft auch ihr Leben zu beenden, dazu führen, daß die meisten neuen, durch Fliegen verschuldeten Krankheitsfälle in unmittelbarer Umgebung alter auftreten werden. Gewiß ist es denkbar, daß eine Fliege von dem Typhusgehöft weg auf 500 oder 1000 m oder mehr überfliegt und so sprunghaftes Auftreten neuer Fälle erzeugt, deren Träger keine Beziehungen zu einem früheren Falle erkennen lassen. Aber da es recht wohl sein kann, daß Fliegen, welche eine Stube oder einen Abort verlassen, in Stallungen usw. geraten, wo sie harmlos sind, werden solche Fälle nicht häufig sein. Die weitere Ausbreitung wird auch hier durch den Menschen in erster Linie vor sich gehen, sei es, daß er sich in einem Seuchengehöft oder -haus durch eine dortige Fliege infizieren läßt, sei es, daß ein Keimträger aus einem solchen zu Besuch anderswo hingeht und dort infektiöse Ausscheidungen hinterläßt, an denen sich die lokalen Fliegen infizieren. Man sieht, daß sich die Ausbreitung durch die Stubenfliege durchaus unter dem Bilde einer kontagiösen Krankheitsverbreitung vollziehen wird, und nur einzelne sporadische, durch Kontagium nicht erklärliche Fälle werden auf ein anderes Verbreitungsmittel hinweisen. Da es aber keineswegs immer leicht ist, die Beziehungen der Menschen zueinander klar aufzudecken, wird der sichere Nachweis, daß ein Kontagium anderer Art nicht vorliegen könne, oft schwer sein. Selbst das Bild, das Duke von den Wanderungen der Trypanosomiasis gibt, zeigt bei den meist geringen Ortsveränderungen der Glossinen stark den Habitus einer Epidemie durch Kontagium, bei der es fast immer der einzelne menschliche Fall ist, auf den sich die Neuerkrankungen zurückbeziehen lassen und der das Leiden von einer Örtlichkeit in eine andere überführt.

Bei der Übertragung durch Fliegen ist besonders zu bemerken, daß dieselbe nicht nur eine indirekte zu sein braucht, bei der die Fliegen die von Kot oder Urin aufgenommenen Bakterien auf Nahrungsmittel überbringen, sondern eine direkte sein kann. Wer, wie wir manchmal, im Felde morgens gesprenkelt durch Fliegenkot an Hemd, Gesicht bis an die Wimpern und auf den Lippen erwacht ist, weiß, wie leicht in fliegenreichen Gegenden die Bakterien unmittelbar von den Fliegen auf die Schleimhäute abgesetzt werden können, eine Infektionsgefahr, der auch Brustkinder natürlich voll ausgesetzt sind.

**Problematik des Kontaktbegriffes.** Man wundert sich vielleicht, daß ich den alten Begriff der miasmatischen Erkrankung hier ungescheut benutze. Er scheint mir ein sehr guter Ausdruck für einen bestimmten Beobachtungskomplex, den wir durchaus unter Anpassung der theoretischen Vorstellungen an unsere heutigen Kenntnisse weiter benutzen können, und es ist nur verwunderlich, daß man sich noch nicht klar geworden ist, daß Kontakt eigentlich im Augenblick das viel gefährlichere Wort ist, da es in weiter Verbreitung zur Täuschung über Wissenslücken verwandt wird.

Was ist denn der wirkliche Tatbestand meist? Man kann eine Erkrankung mit einer ziemlichen Sicherheit auf eine voraufgehende beziehen, welche in der

Nähe war, aber das Wie des Überganges ist doch völlig dunkel. Wenn ich nachweisen kann, daß ein Kind mit einem Dysenteriekind in der Nachbarschaft gespielt hat, so werde ich Kontaktinfektion vermuten. Dabei ist aber ein Butterbrot-Teilen, Küssen und andere nahe Berührungen keineswegs allgemein. Das Zusammenspielen besteht doch vielfach darin, daß jedes seinen Kreisel treibt usw. Durch Bälle können die Bacillen wohl von Finger zu Finger übergehen. Die Finger werden doch aber hundertfältig an Ball, Erde, Stöcken, Kleidung abgerieben. Kann der Erreger durch die intakte Haut? Fliegen könnten in solchen Fällen wohl allgemein eine Rolle spielen.

Ich zitiere hierzu Müller: Ich sah einen Knaben von etwa 2 Jahren, bei dem sich die drei großen Flecke (um beide Augen und Mund) nahezu berührten. Der Knabe spielte sehr munter und markierte nur hier und da eine Abwehrbewegung. Die Fliegen sitzen dicht aneinander, die peripheren drängen die der Lidspalte nähersitzenden, jede möchte gern in dieses Eldorado zum inneren Augenwinkel, wo reichlich Schleim herausfließt . . . (aus Ägypten).

Krankheiten von kontagiösem Habitus, die also im allgemeinen durch Berührung mit den Kranken (oder Keimträgern) oder seinen Gebrauchsgegenständen übertragen werden, haben wir einige, deren Übertragungsweg wirklich klar ist, z. B. auf der einen Seite die Syphilis, auf der anderen das Fleckfieber, Diese beiden Beispiele beleuchten, daß für die praktische Arbeit himmelweit Verschiedenes unter dem Ausdruck sich verbirgt, daß es Unsinn ist zu behaupten: in jedem einzelnen Fall kann man die nahe Beziehung mit einem früheren nachweisen, folglich liegt Kontakt vor und wird ein Überträger nicht im Spiele sein, daß der Ausdruck Kontakt bei der Cholera, Typhus, Ruhr usw. an Stelle eines ? steht. Jedenfalls schließen die meisten Beobachtungen, welche eine Infektion durch Kontakt annehmen zu müssen glauben, den Übergang durch Fliegen oder Körperungeziefer nicht aus. Es scheint, daß hier noch alles zu klären ist.

## 2. Epidemiegipfel und Überträger.

**Blütezeit.** Schon erörtert ist die Bedeutung des Überträgers für die Schwere des Krankheitsfalles in zweierlei Beleuchtung, wir wollen die dritte gleich hier voranstellen. Sie betrifft die Korrelation der Krankheits- und Überträgerhäufigkeit. Von der Malaria ausgehend, die<sup>1)</sup> im Sommer ihre höchste Entfaltung zeigt, wenn auch die Mücken am häufigsten sind, hat man sich die Vorstellung gebildet, daß bei einer von Insekten übertragenen Krankheit das Maximum der Fälle eintreten wird bald nach dem Maximum der Überträger, da während des letzteren die meisten Übertragungen vorkommen und wenig später zu Erkrankungen führen werden. Auf dieser Hypothese beruhten fast alle neueren Voruntersuchungen, wie wir S. 409 sahen, welche den Verdacht auf irgendein Insekt als Überträger lenken sollten. Aber man hat die Rechnung ohne den Wirt gemacht. Wie das Virus einer Seuche seine Vorliebe für ein bestimmtes Organ ohne Rücksicht auf die Eingangspforte in den Körper haben kann, so kann es, wie uns die Malaria tertiana gezeigt hat, auch seine Vorliebe für eine bestimmte Jahreszeit haben, ziemlich unabhängig von der Zeit seiner Einimpfung. Und wie die Ansiedlung des Medinawurmes in der Haut und der

<sup>1)</sup> Nur in den Malarialändern mit wärmerem Klima.

Ankylostomen im Darm geeignete Ausscheidungswege für die Brut aus dem Körper ermöglicht, so ist in diesem Falle auch die Blütezeit der Krankheit offenbar der Möglichkeit ihres Auswanderns aus dem Menschen in den Zwischenträger angepaßt. Diese merkwürdige Anpassung kennen wir bisher nur von der Malaria und einigen verwandten Seuchen genauer. Vor allem wissen wir von der Tertiana, zum mindesten in den Gebieten nördlich der Alpen (ähnlich scheint sie sich aber auch in Südosteuropa, Südafrika und anderswo zu verhalten), daß ihre Ansteckungen im Sommer vorkommen, ihre Epidemiegipfel im endemischen Gebiet aber im Mai oder Juni liegen, also ehe noch Neuansteckungen vorkommen können. Und es ist auch wiederholt mit Sicherheit festgestellt, daß diese gehäuften Frühjahrsfälle, ob Rezidive oder Ersterkrankungen, abhängig sind von der Infektion im vorhergehenden Sommer. Man muß also annehmen, daß diese Jahreszeit irgendeinen direkten Einfluß auf die Krankheitserreger hat oder eine Veränderung im Wirt setzt, wodurch die pathogenen Organismen gewissermaßen angetrieben werden. Die Ursachen dafür lassen sich also nicht in dem Vorkommen der Überträger direkt finden. Ähnlich liegt es vielleicht in folgenden Fällen. Für die Leishmaniosen gibt Cortesi und Levi, Gabbi gehäuftes Auftreten im Frühjahr an, während Lignos auf Hydra den Epidemiegipfel schon im Februar fand. Senevet betont den sehr verschiedenen großen Prozentsatz infizierter Hunde in verschiedenen Jahreszeiten. Immerhin verhalten sich bei Hunden und Menschen die Jahreszeiten anscheinend nicht gleich. Cross sagt, daß Surra um dieselbe Jahreszeit im selben Stalle immer wieder ausbricht, selbst wenn Neueinschleppung sicher nicht vorgekommen ist. Auch die Piroplasmen des Rindes in England scheinen Blütezeiten zu haben. Nach Fraser hat diese Seuche einen Gipfel im Mai und Juni und steigt dann erst wieder im August und September an, verhält sich also genau wie die Malaria tertiana. Dann ist perniziöse Anämie der Pferde vielleicht zu den Fällen dieser Art zu zählen. Nach Scott verschlimmern sich die Rückfälle derselben im Frühjahr. Auch bei den Parasiten anderer Wirbeltiere, z. B. Haemoproteus, Haemogregarina, Lankesterella, sind solche Blütezeiten beobachtet. Für Toxoplasma gibt ferner Nöller in Prowazeks Handbuch Periodizität an. Nach dem S. 370 Gesagten muß auch die Pellagraentwicklung im Frühling unter diesem Gesichtswinkel angesehen werden. Eine Analogie zu diesem jahreszeitlichen Turnus der Mikroorganismen bietet der tägliche Turnus der Filarien. Daß aber die Verbreitung solcher Erscheinungen sehr viel häufiger sein kann, als man bisher annimmt, liegt auf der Hand.

**Blütezeit und Schwere der Fälle.** In Fällen wie dem der Tertiana werden die ersten Erkrankungen der neuen Saison Rezidivcharakter tragen und daher milder sein. Ebenso werden die Fälle am Ende der Saison, wenn die Neuansteckungen aufhören, solche mit langer Inkubation oder Rezidive sein und daher ebenfalls gutartig verlaufen; je mehr aber eine neue Ansteckung gerade in die natürliche Blütezeit einer Seuche fällt, desto heftiger wird sie ablaufen, da sich die Begünstigung der „Virulenz“ durch die besonderen Verhältnisse der Blütezeit mit dem Mangel jeglicher Immunität des frisch infizierten Wirtskörpers verbindet. Wir könnten eine solche Hypothese als dritte verwenden für die bemerkenswerte Tatsache, daß viele Epidemien mit leichten Fällen an- und abklingen.

**Überwinterung der Seuchen.** Die Frage der Blütezeit wird für die Bestimmung der Epidemie besonders bedeutungsvoll bei Krankheiten mit langen (primären oder sekundären) Latenzperioden<sup>1)</sup>. Auch in dieser Richtung ermöglichen die neuen Gesichtspunkte der Malariaepidemiologie allerlei Hypothesen. So hat die hartnäckige Bacillendysenterie offenbar eine Blütezeit in den heißesten Monaten. Dann neigen vielleicht auch alte, während des Winters latente Fälle dazu, wieder klinische Erscheinungen zu machen und reichlich Bakterien auszuschleiden. Sie werden Ausgangspunkte von neuen Infektionen. Fälle von 9 Monate langer Bakterienausscheidung sind wiederholt mitgeteilt. Die Epidemie kommt ganz wie bei der Malaria nicht nur durch Neuansteckungen, sondern auch durch Wiedermanifestwerden der latenten Fälle zustande. Eine solche Hypothese würde die bemerkenswerte Unstimmigkeit zwischen Fliegen und Dysenteriekurven, von der S. 398 die Rede war, leicht erklären.

Da wir heute wissen, daß Pappataciefieber Rückfälle machen kann, wäre auch darauf erneut zu achten, ob zwischen den ersten Fällen einer Epidemie nicht Rückfälle sind. Möglich wäre das, obwohl die Erhaltung dieser Seuche durch ihre Überwinterung im Phlebotomus ausreichend gesichert erscheint. Jedenfalls sind die meisten negativen Erörterungen darüber, ob aus jahreszeitlichen Gründen an eine Übertragung einer Seuche durch ein bestimmtes Insekt gedacht werden kann, nach den Erfahrungen mit der Malaria erneut zu überprüfen.

**Biologische Bedeutung der Blütezeiten.** Der allgemeine Schluß, den wir hier ziehen, ist der, daß die Häufigkeit einer Erkrankung in einer bestimmten Jahreszeit nach wie vor als abhängig von dem Weg der Übertragung angesehen werden muß, teils in der Weise, daß in dieser Jahreszeit oder kurz vorher die Neuansteckungen am häufigsten waren, direkte Abhängigkeit von den Infektionsverhältnissen, teils als Anpassung daran, daß eine starke Vermehrung des Virus in der betreffenden Jahreszeit für die Aussaat desselben aus den infizierten Körpern heraus und die Wiedererlangung eines andern Wirtes die besten Bedingungen bietet, indirekte Abhängigkeit von der Art des Übertragungsweges. An den Mai/Juni-Gipfel der alten Infektionen schließt sich z. B. bei der Tertiana Mazedoniens in der Tat schon im Juli die erhebliche Zunahme der Neuerkrankungen an. Vielleicht läßt die jahreszeitliche Häufung der Dracontiasis eine ähnliche Erklärung zu.

Wichtig wäre die Frage, ob nicht auch andere Seuchen, wie Ruhr, von viel längerer Dauer sind, als man gewöhnlich annimmt, und Blütezeiten haben.

**Haben Brut- und Lactationsperioden besondere epidemiologische Bedeutung?** Eine weitere Erforschung dieses Gebietes ist von größter Bedeutung und auch von rein biologischem Interesse. Z. B. die Frage: Haben wir Blütezeiten von Parasiten während der Brutzeit der Vögel, und wie ist bei ihrer Auslösung die erhöhte Körperwärme beteiligt, oder bringt die Lactationsperiode der Säuger mit ihrem veränderten Stoffwechsel eine Blütezeit gewisser Parasiten mit sich? Eine Vermehrung von Schmarotzern im Blut während dieser beiden Perioden würde der zur Übertragung zweifellos günstigsten Zeit, der der Brutpflege, unmittelbar vorausgehen oder parallel gehen, sollte also für die

<sup>1)</sup> Vgl. auch S. 442f.



Übertragung auf das junge Geschlecht besonders günstige Verhältnisse schaffen, da besonders während der Nestzeit (auch in der Kinderstube) die Übertragung von Eltern auf Kinder und unter den Geschwistern sehr leicht erscheint.

Der in diesem Abschnitt im wesentlichen aus der Malarialehre verallgemeinerte Gesichtspunkt der Bedeutung der Jahreszeit für die Gestaltung der Infektion würde auch für die Verschiedenheit der Meinungen über die Bedeutung der Bacillenträger eine Erklärungshypothese abgeben, deren nähere Erörterung aber doch vom Thema zu weit abführen würde. Es muß nämlich auch bei Untersuchungen auf Keimträger, vor allem vergleichender Art, daran gedacht werden, daß, sofern obige Überlegungen richtig sind, die Stämme in gewissen Jahreszeiten im Organismus lebhafter sich vermehren werden und daher leichter nachzuweisen sind, als in anderen, daß mithin Angaben aus verschiedenen Jahreszeiten oder Versuche, die nicht über 2 Jahre fortgeführt sind, nicht notwendig einwandfreie Ergebnisse zu geben brauchen.

Beim Studium der Epidemiologie einer Seuche, um Rückschlüsse auf die mutmaßliche Übertragung zu ziehen, weiß man also nicht immer, ob man die hauptsächlichliche Übertragungszeit vor oder nach dem Gipfel der Epidemie zu suchen hat. Die Erkenntnis, daß die Hauptepidemiezeit einer Seuche nicht direkt von der Hauptübertragungszeit abzuhängen braucht, wird Revision mancher epidemiologischen Überlegungen, besonders auch in Überträgerfragen, notwendig machen.

### 3. Unabhängigkeiten der Epidemie von der Übertragung.

**Primäre und sekundäre Krankheitserreger.** Noch mehr verdeckt können die epidemiologischen Verhältnisse werden, wenn die Krankheit einen ausgesprochen sekundären Charakter hat. Der Unterschied primärer und sekundärer Schädlinge hat sich in der Pflanzenpathologie als durchaus fruchtbar erwiesen, wenn auch natürlich alle Übergänge zwischen beiden Gruppen bestehen. Als primär bezeichnet man einen Schädling, der einen bisher völlig gesunden Organismus befallen und für sich allein krank machen kann, sekundär ist er, wenn er die Vorarbeit eines andern Parasiten oder einer sonstigen Schädigung voraussetzt, um pathogen zu werden. Das kann in zweierlei Weise zusammenhängen. Entweder vermag er in der Regel nur festen Fuß zu fassen, wo bereits eine Schädigung vorliegt. So siedeln sich viele Borkenkäfer nur in Stämmen oder Zweigen an, die nicht mehr voll in Saft sind, wo also schon Schädigungen durch Dürre, Verpflanzung, andere primäre Käfer vorgearbeitet haben, ebenso viele parasitische Fliegenlarven nur da, wo schon eine Verwundung oder ein Katarrh vorliegt. Die andere Art ist die, daß der Krankheitserreger zwar im Wirt auf die eine oder andere Weise Fuß faßt, aber nicht pathogen zu werden pflegt, wenn nicht der Wirt durch eine weitere Schädigung betroffen wird oder bei der Ansiedlung war. Gerade letztere Form ist für den Mediziner sehr wichtig. Immerhin dürften diese beiden Gruppen in einem nahen inneren Zusammenhang stehen. In der Regel sekundäre Erreger können unter Umständen primär werden, wenn der Angriff in großen Massen erfolgt. So kann, wenn infolge Windbruch ein Teil eines Waldbestandes schwer geschädigt ist, und eine enorme Menge von Borkenkäfern gewisser sonst sekundärer Arten erzeugt werden, deren Anflug an gesunde Stämme sehr groß und diese bei ihrer natürlichen Gegenwehr durch

Harzabsonderung so geschwächt werden, daß sie für die Käfer anfällig werden. Was sich hier mechanisch abspielt, mag sich bei pathogenen Mikroorganismen der Tiere auf chemischem Gebiet abspielen können, wie S. 429 angedeutet wurde. Analogien zu dem vorliegenden Beispiel aus dem Wald, wo eine Gruppe Individuen infolge ungünstiger Einflüsse eine schwere Epidemie entwickelt und dadurch sekundär auch die günstigergestellte Umgebung schwer in Mitleidenschaft gezogen wird, finden sich in der Seuchengeschichte nicht selten.

**Beispiele.** Für den, der diese Auffassung kannte, hatte die Influenzatheorie nichts Überraschendes, welche annahm, daß die eigentliche Grundlage dieser Seuche ein filtrierbares Virus sei, und daß erst auf der von diesem geschaffenen Grundlage Influenzabacillen, Pneumo- und andere Kokken zu schweren Lungen-erkrankungen führen. Auch die Malaria kann rein sekundär auftreten, so im Falle von Oellecker nach starkem Blutverlust. In sehr vielen Fällen ist aber eine primäre Malariaerkrankung voraufgegangen, der Kranke aber nach der klinischen Heilung noch Keimträger geblieben, und seine Plasmodien sind nun bereit, die Rolle von sekundären Krankheitserregern zu spielen. So sahen wir 1918 an die Influenza anschließend sehr zahlreiche Fälle schwerer Malariaerkrankung bei Leuten, die früher angeblich schon Malaria gehabt hatten oder solchen, die das leugneten. Die Malaria nahm hier ungefähr dieselbe Stellung zur primären Influenzainfektion ein wie die gleichzeitig so häufigen Pneumonien; nachdem meist das Influenzafieber etwas abgefallen war, trat der neue Fieberanstieg der einen oder der anderen Erkrankung auf. (NB. Eine sekundäre Malaria z. B. nach Influenza, wo sich also an das klinische Bild der Influenza das der Malaria anschließt bei gleichzeitig positivem Blutbefund, darf nicht verwechselt werden mit zufälligem Malariabefund bei einer anderen Infektionskrankheit, z. B. auch Influenza, wie er natürlich in echten Malariagegenden häufig ist. So erwähnt Brem 1923 bei Bacillen- und Amöbenruhr, Typhus und Pneumonie eine Vermehrung der Malariaplasmodien, die dann leicht im Blut nachweisbar seien. Es ist wohl zweifellos, daß alle möglichen Erkrankungen verschiedener Art bei einem Plasmodienträger gar nicht selten als Malaria diagnostiziert werden. Ist auch die ätiologische Konstellation im Falle eines Plasmodienbefundes bei Dysenterie und einer durch Dysenterie ausgelösten Malaria nur graduell verschieden, so ist doch klinisch die Auffassung als Dysenterie eines Gametenträgers oder als dysenterische Form der Malaria von recht verschiedener Bedeutung. Entsprechendes finden wir bei Tierseuchen. So schreibt Robinson von *Piroplasma mutans* und *Trypanosoma theileri*, daß sie so ziemlich im Blute jedes Rindes vorkommen (in Südafrika) und bei jeder Zeit schlechten Befindens sich stark vermehren, so zu der falschen Diagnose von Erkrankungen an *Piroplasma* oder *Trypanosoma theileri* führend.) Auch an Verwundungen und Operationen schließen sich gern sekundäre Malariaerkrankungen an, worüber reichliche Mitteilungen in der Kriegs- und Nachkriegsliteratur. Für die Poliomyelitis findet sich bei Müller (1922) die Auffassung, daß die Krankheit viel verbreiteter ist, als sie scheine, weil die meisten Fälle symptomlos verlaufen. Dann muß aber doch wohl eine besonders schwere Infektion (s. S. 426) oder eine zweite begünstigende Ursache, eine „Schädigung“ angenommen werden, welche darüber entscheidet, ob es zur Erkrankung kommt oder nicht. Dasselbe darf man vielleicht auch von *Amoeba histolytica* annehmen,

deren Infektionen nach Dobell und O'Connor in 90% der Fälle symptomlos sind. Ähnlich scheinen die Verhältnisse bei der Piroplasmose zu liegen. Es ist beobachtet, daß nach Massenvermehrung von *Stomoxys* die von diesen Fliegen schwer angezapften und gequälten Rinder zum großen Teil Rückfälle alter Piroplasmen zeigen. Bevan gibt an, daß die Toleranz, die zwischen Piroplasmen und Wirt zustande komme, aufgehoben werde, wenn Rinderpest oder Küstenfieber dazwischen komme. Für die Rückfälle an Nagana nennt er als Ursachen schwere Regen, Hunger, Überanstrengung und meint, daß auch das Küstenfieber unter solchen Einflüssen noch nach 3—5 Jahren rezidivieren könne, wenn auch vielleicht nur unter geringen Temperatursteigerungen und wenig klinischen Symptomen, so daß es kaum bemerkt werde. Beim Kala-Azar denkt man neuerdings in Indien auch an die Möglichkeit, daß die Krankheit latent viel verbreiteter sei als manifest, und daß sie meist erst durch interkurrente Gesundheitsschädigungen manifest werde. Ähnliches geht aus Archibalds Bericht über Kala-Azar im Sudan hervor. Rogers möchte einen Zusammenhang zwischen den großen Malariapandemien und den Kala-Azar-Epidemien vermuten. In der Malarialehre ist der Einfluß von Entbehrungen und Strapazen für die Anfälligkeit gegenüber der Krankheit, sei es als Ersterkrankung, sei es vor allem als Rezidiv, jetzt allgemein anerkannt. Von Fülleborn stammt das Oxymeron, Malaria sei eine Erkältungskrankheit!<sup>1)</sup> Und steht es mit der Tuberkulose nicht ganz ähnlich? Ganz allgemein werden in diesem Zusammenhang Nachrichten von Bedeutung, welche nachweisen, wie Keime, welche unter Umständen schwer pathogen sind, bei dem gleichen oder einem anderen Wirt auch chronische Infektionen machen, bei denen das Wohlbefinden nicht merklich gestört ist. Einen solchen Fall berichtet Cornwall von Typhusbacillen im Kaninchen. Koch meint, daß Ruhrinfektion im Sommer weit verbreitet sei, interkurrente Darmschädigungen führten aber erst zur Erkrankung. Nicolle und Lebaillly bezeichnen Flecktyphusfälle bei Meerschweinchen, bei denen nicht einmal eine Temperatursteigerung beobachtet wird, als „inapparente“. Ein epidemiologisches Abbild der Malaria gibt nach Baermanns Untersuchungen die Surra der Rinder und Büffel, die meist überstanden wird und in einen Zustand der Latenz mit Immunität gegen Superinfektion übergeht. Aus dieser erzeugen dann „äußere oder innere Schädigungen“<sup>2)</sup> wieder Surraerkrankungen mit Trypanosomen im Blut. Hindle berichtet, daß bei einer Trypanosomiasis der Rinder, die hauptsächlich durch *T. pecorum* hervorgerufen war, bei gegen Rinderpest geimpften Beständen besonders schwere Verluste auftraten.

Die spontane Encephalomyelitis der Kaninchen macht kaum merkliche Erscheinungen und geht häufig durch Infektion von einem Tier auf ein anderes

<sup>1)</sup> Wenn Allmers im Marschenbuch berichtet, man dürfe sich in den Marschen im Frühjahr nach dortigem Volksglauben nicht zum Ausruhen auf die Erde legen, ohne einen Rock od. dgl. unterzulegen, sonst bekomme man Marschfieber, so ist das ein Ausdruck derselben Erfahrung, die uns der Balkanfeldzug gebracht hat.

<sup>2)</sup> Es mag in diesem Zusammenhang auf den von Abel eingeführten Ausdruck Dysergie hingewiesen werden, der besonders in der Lehre vom Skorbut eine Rolle spielt. Er bezeichnet eine mangelhafte Gegenwirkung der Zellen infolge Schwächung. Solche kann aber offenbar nicht nur bei Gelegenheit einer frischen Infektion vorhanden sein, sondern auch während der Dauer einer latenten eintreten und dann zu einer Erkrankung führen.

über. Nur wenn die Kaninchen zu Versuchen verwendet werden, besonders zu solchen, welche das Hirn in Mitleidenschaft ziehen, treten stärkere Krankheitserscheinungen auf (Da Fano).

Ein ganz allgemein verbreitetes Virus, das sich nur bei interkurrenten Erkrankungen zu erkennen gibt und auch dann noch ziemlich harmlos ist, haben wir Menschen nach den Ergebnissen von Levaditi und Mitarbeitern sowie nach Veratti und Sala, Doerr und Schnabel im Herpesvirus. Für Kaninchen und andere Laboratoriumstiere ist es aber hochpathogen.

Daß wir fast alle ein Virus im Körper haben, das uns fast nie bemerkbar wird, scheint zunächst befremdend. Wer aber an die verschiedenen Schmarotzer, die in verschiedenen Tieren oft in großer Menge vorkommen, ohne die geringste Gesundheitsstörung zu machen, denkt und daran, daß höchste Pathogenität und der Symbiotismus zu gegenseitigem Vorteil nur die Endpunkte einer Reihe von Übergängen sind, der wird erwarten, daß der Mensch nicht nur im Darm, sondern auch in anderen Organen von Schmarotzern bewohnt wird, die ihn nicht stören oder die ihn nur schädigen, wenn der Körper ungewöhnlich stark heruntergekommen ist. Von solchen harmlosen Schmarotzern kennt man ja einige, aber sofern sie filtrierbar sind, sich also weder durch ihre Wirkungen, noch durch ihre Körperlichkeit leicht verraten, könnten sich doch wohl noch einige unserer Kenntnis bisher entzogen haben.

Primäre Schädigungen, welche sekundäre Schädlinge pathogen zu machen imstande sind, sind z. B. allgemeine Schwächungen durch Hunger, Schlaflosigkeit, Überanstrengungen, Erkältungen, Überhitzungen, Bestrahlungen und ähnliche physikalische Faktoren (vgl. dazu Trommsdorf, Ficker), ferner Einführung stark wirkender organischer Stoffe, wie artfremder Eiweiße, Abbauprodukte des Eiweiß und ähnliches (s. Golovanoff).

Hier seien die Erkältungskrankheiten nur kurz erwähnt, bei denen auch bereits vorher vorhandene Schmarotzer auf Grund der Körperschädigung durch die „Erkältung“ eine pathogene Wirkung beginnen. Daher führen auch Jahreszeiten, die reichlich Gelegenheit zu Erkältungen geben, zu Häufungen solcher Erkrankungen, man möchte fast sagen zu Scheinepidemien.

Corper und Chovey fanden, daß Röntgen- und Thorium-X-Strahlen in Dosen, die gesunde Mäuse nicht schädigen, den Verlauf einer experimentellen Pneumo- oder Streptokokkeninfektion sehr ungünstig beeinflussen. In natürlichen Verhältnissen scheint aber doch die Erkältung die Schädigung zu sein, welche die Pneumokokken am öftesten pathogen macht.

Ich verweise weiter auf die Pellagra, bei der wir nach Belmontos Ausführungen eine Infektion als Grundlage annehmen müssen, die aber eine Blütezeit im Frühjahr hat, außerdem aber offenbar in ihrem Verlauf von Ernährungsverhältnissen ausschlaggebend bestimmt wird, so daß ihre Verbreitung größtenteils an bestimmte kulturelle Verhältnisse gebunden erscheint und offenbar durch ganz bestimmte Diätfehler in hervorragendem Maße begünstigt wird (spezifische Schädigung). Die alleinige Möglichkeit dieser Auffassung scheint mir aus Mc Neals Ausführungen und der anschließenden Diskussion hervorzugehen. Webster und Pritchetts Versuchsergebnis, daß sich weiße Mäuse, bei zwei verschiedenen, anscheinend durchaus vollwertigen Beköstigungsformen gehalten, doch in ihrer Widerstandsfähigkeit gegen Paratyphus-Enteritidisbakterien

recht verschieden verhielten, weist die Möglichkeit des Einflusses verschiedener Diät auf Krankheiten wissenschaftlich nach.

Es reihen sich diejenigen Reize an, welche die Blütezeit einer Krankheit bestimmen, sofern man diese, wie z. B. starke Insolation (bei *Tertiana*) oder heißes feuchtes Klima (bei *Tropica*), als eine Schädigung der Widerstandsfähigkeit des Körpers, allerdings nur gegen ganz bestimmte Feinde, auffassen will. Eine Parallele zur *Tropica* gibt die Darminfektion mit *Spirochaeteurygyrata*. Sie bleibt nach Broughton und Alcock im gemäßigten Klima meist latent oder macht nur hin und wieder geringe Symptome. Im wärmeren Klima treten akutere Anfälle mit heftigeren Beschwerden auf. Ein Zusammenwirken solcher und allgemein schwächender Reize dürfte in nicht ganz wenigen Fällen vorliegen, und so ist es zweifellos oft nicht zu sagen, wo man Krankheiten einordnen will.

Besser bezeichnet man in den letzten Fällen den Umstand, welcher den Schmarotzer pathogen macht, wohl nicht mehr schlechtweg als Schädigung. Diese Einflüsse werden vielleicht erst Schädlichkeiten dadurch, daß sie den Körper in einer Weise umstimmen, welche dem bisher latenten Krankheitskeim den Weg zur Vermehrung und Pathogenität freimacht. Solche spezifischen Schädigungen sind besonders interessant, wenn sie wiederum von Schmarotzern ausgehen. Genaue Einstellungen derart aufeinander sind ja von Knöllchenbacillen der Leguminosen, von den symbiotischen Bacillen bei Lungenschnecken und von den symbiotischen Infusorien bei Termiten bekannt in noch weit strengerer Form, als sie hier bei den Krankheitserregern erscheinen (Meyer, Pinoy, Cleveland).

An die bekannten Nachkrankheiten, wie Otitis media und Nephritis nach Scharlach, soll nur erinnert werden, sie werden hier in einen größeren Tatsachenkreis eingeordnet. Die Nachkrankheiten erscheinen manchmal ganz unspezifisch, wie z. B. Malaria nach allen möglichen Gesundheitsstörungen, während z. B. die Otitis media sich anscheinend gerade mit Vorliebe an Scharlach und Masern anschließt, so daß hier eine engere biologische Zusammenordnung beider Prozesse vorzuliegen scheint. Ob auch die Beziehung des  $X_{19}$  zum Flecktyphus hier eingeordnet werden kann, lasse ich dahingestellt.

In diesem Sinne wäre die Influenzaepidemie so aufzufassen, daß eine Pandemie einer meinetwegen durch ein filtrierbares Virus verursachten Erkrankung über die Welt ging, einer Erkrankung, die besonders den Influenzabacillen, aber auch anderen Bewohnern der Lunge die Wege zur Pathogenität ebnete. Mit diesem Virus würden die in gewöhnlichen Jahren vorkommenden Influenzafälle nur zum Teil oder gar nichts zu tun haben. Die Merkwürdigkeit, daß sie dem Alter besonders gefährlich zu sein pflegen, während die epidemische Grippe gerade die jüngeren Leute besonders mitnahm, findet am besten ihre Erklärung dadurch, daß die Älteren von früheren echten Grippeepidemien eben noch ganz oder teilweise gegen das bahnende Virus immun waren. Was der Erkrankung den Charakter gibt, ist vielleicht überwiegend das sekundäre Virus.

Man muß nach neueren Erfahrungen annehmen, daß einige der allergemeinsten, meist harmlosen Organismen doch erhebliche pathogene Bedeutung haben im Zusammenhang mit anderen Mikroorganismen. Der Choleravibrio macht allein keine Erkrankung, sofern das junge Versuchstier keimfrei aufgezogen ist. Bei einer Mischinfektion mit anderen Darmbakterien tritt aber eine schwere

Erkrankung an Coli- oder Kokkensepsis ein infolge Einwanderung der Mikroorganismen durch die schwer geschädigte Darmwand, und das typische Cholera-bild ist wohl nur durch die Mischinfektion möglich. (Siehe Sanarelli, Srodowski und Brenn, Cohendy und Wollmann.) Lisboa vertritt solche Auffassungen in sehr weitgehendem Maße bei Tierseuchen. Marchoux fand bei seinen Lepraempfindungen an Ratten, daß die Infektion wenig Symptome macht, die allmählich ganz verschwinden, wenn der Rattenleprabacillus allein eingeführt wurde. Erst bei Miteinfuhr banaler Eitererreger kommt es zur Ausbildung der Knotenlepra.

Wer denkt hier nicht daran, daß die eigenartige Fieberkurve des Gelbfiebers in einem ganz ähnlich gearteten Zusammenwirken mehrerer Schmarotzer ihren Grund haben mag?

Sehr ähnlich wie bei der Influenza liegen offenbar die Verhältnisse bei der Schweinepest (Uhlenhuth, Pfeiler). Auch bei ihr kommt der Bacillus suipestifer in gesunden Tieren vor und kann auch im Versuch eine der Schweinepest ähnliche Erkrankung ergeben. Eine Immunisierung gegen dieselbe gelingt allerdings mit dem Bacillus nicht. Diese wird durch Infektion mit dem filtrierbaren eigentlichen Virus erworben. An die „Virus-Schweinepest“ kann sich dann offenbar sekundär die Erkrankung durch den Bacillus suipestifer anschließen, aber ebensowohl kommen auch anschließende sekundäre Lungentzündungen durch den Bac. suisepiticus vor.

Bemerkenswert ist in Rücksicht auf andere Seuchen, wo es vielleicht ähnlich liegt, noch die Tatsache, daß der Bac. suipestifer nach der Häufigkeit ihren Beteiligung am Schweinepestprozeß sehr viel allgemeiner in gesunden Schweinen anwesend sein muß, als ihn unsere Methoden dort aufzufinden vermögen. Vielleicht sollte in diesem Zusammenhang auch die epidemische Cerebrospinalmeningitis genannt werden. Wenn die moderne Auffassung recht hat, daß ihr in der Regel eine Meningokokkensepticämie zugrunde liegt, wodurch wird dann der Erreger in einigen Fällen hochvirulent? Die Angabe einer Häufung von Genickstarre bei einer Influenzaepidemie, die damit erklärt wird, die Influenza mache die Menschen für die Infektion empfänglicher, läßt sich auch so sagen, die Influenza gab die primäre Schädigung ab, durch die die wesentlich sekundär schädlichen, vorher schon vorhandenen Meningokokken pathogen wurden. Diese Auffassung würde in Austrians Versuchen einen Beweis finden, die zwar zu Meningokokkensepticämie führten, aber zu Meningitis nur dann, wenn eine künstliche Hyperämie der Meningen erzeugt wurde.

James hat gezeigt, daß Malaria mit encephalitischen Erscheinungen nicht auf einer besonderen Anhäufung der Plasmodien im Gehirn beruht. Hier könnte man daran denken, daß solche Fälle auf Malariainfektion einer Person mit schon vorher bestehender latenter Infektion durch ein im allgemeinen harmloses Encephalitisvirus zurückzuführen wäre. Nur sorgfältige epidemische Untersuchungen würden dann in der Lage sein, Mischepidemien von den nach S. 442 zu erklärenden Verhältnissen abzugrenzen.

Die Verhältnisse der sekundären Krankheitserzeugung sind für die Beurteilung von Überträgerverhältnissen deswegen von großem Wert, weil sie verstehen lassen, daß nicht jede Bewegung der Epidemie entweder direkt als Folge gehäufte Neuinfektionen oder indirekt als Vorbereitung auf die Schwarm-

zeit des Überträgers od. dgl. mit den Übertragungsverhältnissen zusammenhängen muß. Es können Zacken der Epidemiekurve auch anderen äußeren Verhältnissen, z. B. besonderen Strapazen bei einer Truppe, oder Wetterstürzen mit den dadurch hervorgerufenen Gesundheitsschädigungen ihren Ursprung danken. Ein solches ausgesprochenes Aufschnellen der Tertiania wurde im März 1918 anschließend an denselben Temperatursturz gleichzeitig auf beiden Seiten der mazedonischen Front beobachtet. Daher lassen sich die Winterfälle auch nicht gegen eine Fliegentheorie der Poliomyelitis verwenden. Es ist eben Infiziertsein und Kranksein etwas Verschiedenes, eine Statistik der Erkrankungen daher weder eine solche der vorhandenen noch der neueintretenden Infektionen und die Epidemiekurve nicht notwendig ein genauer Ausdruck der Infektionsbewegung.

#### 4. Nosophorismus ohne zugehörige Seuche.

**Seuchengleichung.** Nicht nur die zeitlichen, sondern auch die lokalen Verhältnisse werden so gut von den Bedingungen der Überträger als der Erreger selbst beherrscht. Daß die ganz auf Insektenübertragung angewiesenen Krankheiten auch in ihrer Verbreitung von den Überträgern bestimmt werden, braucht kaum betont zu werden. Autochthone Fälle müssen fehlen, wo der Überträger fehlt, und je häufiger der Überträger ist, um so dichter muß im allgemeinen die Endemie oder Epidemie sein. Im allgemeinen folgen solche Seuchen der Gleichung  $u = 1 - \frac{q}{\alpha}$ , in der  $u$  den Bruchteil der Gesamtbevölkerung bedeutet, den Keimträger, kranke und gesunde, ausmachen,  $q$  den Bruchteil der Keimträger, der in der Zeiteinheit durch Heilung, Tod, Abwanderung ausscheidet, und  $\alpha$  die Infektiosität, auf dieselbe Zeiteinheit bezogen.

Über den Wert solcher Formulierungen noch ein Wort. Sie sind selbstverständlich zu genauen Vorherberechnungen epidemiologischer Ereignisse nicht geeignet, so wenig wie man im allgemeinen eine Fallgeschwindigkeit oder eine Wurfbahn nach den Fallgesetzen genau voraussagen kann. Wohl aber läßt sich an der Hand solcher Formulierungen oft leicht übersehen, ob Argumente, die in wissenschaftlichen Streitfragen gebraucht werden, stichhaltig sind, oder ob scheinbar auffällige Erscheinungen es wirklich sind. Wenn z. B. gesagt ist, die Besserung der Malarialage könne nicht wesentlich vom Viehstand bedingt sein, denn sie sei viel rascher fortgeschritten als dieser, so zeigt ein Blick auf die Gleichung, in der der Viehstand bei  $\alpha$  angreift, daß bei einer Endemie von z. B. 60% oder weniger, dies durchaus zu erwarten ist. Oder man sagt: Wenn Lepra durch Stechmücken übertragen würde, dann müsse sie noch ungeheuer viel häufiger sein als Malaria, da sie chronischer ist. In der Tat würde letzteres besagen, daß der Prozentsatz jährlicher Abgänge durch Tod oder Heilung geringer ist,  $q$  kleiner,  $u$  größer sein müßte. Aber doch nur, wenn  $\alpha$  das gleiche ist d. h. wenn Mücken, die an Leprösen gesogen haben, in gleichem Prozentsatz infektiös werden, wie die, welche einen Malariker gestochen haben. Der Prozentsatz ist aber offenbar viel kleiner und vielleicht wohl geeignet, den ersteren Einfluß überzukompensieren.  $\alpha$  ist nicht nur der Häufigkeit des Überträgers proportional, sondern auch der Chance desselben, sich an einem Kranken zu infizieren. Demselben Anspruch genügt also ein seltener Überträger, der sich leicht infiziert, und ein häufiger, der sich nur sehr selten infiziert. Letzterer Forderung widerspricht aber keiner der bisher vorliegenden Versuche mit Blutsaugern. Man sieht hier wieder die Unfruchtbarkeit der einschlägigen Leprauntersuchungen. Die im Lepraproblem liegende Schwierigkeit ist eine viel allgemeinere.

Wenn Maitland der Theorie der Übertragung der Filarien unmittelbar auf den Menschen vorhält, sie erkläre nicht, warum die Filarien bei Eingeborenen so häufig seien, während bei den eingewanderten Europäern sie nur sehr selten zur Beobachtung kommen, so findet

die Frage hier ebenfalls aus dem allgemeinen Prinzip seine Erklärung. Der Europäer schützt sich zweifellos mehr gegen Mückenstiche als der Eingeborene, mag das während der Nacht auch nur so weit gehen, daß er etwa  $\frac{1}{2}$  der Mückenstiche erhält wie der Eingeborene, so müßte, wenn die Rassen lokal getrennt wären,  $\alpha$  für die Europäer bei gleicher Mückenhäufigkeit pro Kopf  $\frac{1}{4}$  so groß sein. Würden an dieser Stelle die Eingeborenen 94% malarisch sein, so würden es die Europäer zu 76% sein müssen. Wären die Eingeborenen zu etwa 40% Filarienträger (und das ist ungewöhnlich hoch), so würde die Infektion bei den Europäern ganz fehlen müssen. Erst das Zusammenleben der beiden Rassen, von denen die Boys sicher z. T. in den Eingeborenenvierteln recht intim verkehren, verschlechtert die Verhältnisse für die Europäer auf Grund des unten erwähnten Prinzips. Ferner ist die Frage, wie häufig die Filariasis sein wird, nicht allein durch die Zahl der Mücken, auch nicht der hochempfindlichen Arten, bestimmt, sondern auch von dem Grad der Infektiosität des Menschen, von der Lebensweise der Mücken, der Geschwindigkeit der Entwicklung in diesen, die doch geringer als die der Malaria-Plasmodien zu sein scheint. Auch scheinen die Temperaturansprüche der Filarien noch höhere zu sein. Ferner wird die Epidemie zweifellos beeinträchtigt durch die Notwendigkeit für Filariamännchen und -weibchen, sich im menschlichen Körper zu finden. Dabei vermehren sich ja die Filarien nicht in der Mücke wie die Plasmodien. Es zeigt also eine genaue Überlegung, daß die Urteile nicht stichhaltig sind. Die übrigen Einwände von Maitland stimmen ganz gut zur Lehre der unmittelbaren Übertragung der Wurmlarven durch die Mücken.

Während hier gezeigt ist, daß die genauere Erkenntnis der Beziehungen, welche die mathematische Formulierung vermittelt, gelegentlich erkennen läßt, daß ein besonderes Problem in Wirklichkeit gar nicht besteht, zeigt sie andererseits auch Probleme, wo man solche nicht sah.

Wenn die Formel  $u = 1 - \frac{q}{\alpha}$  für alle Seuchen mit Immunitas non sterilisans gilt, so muß das auch für die Syphilis der Fall sein. Nehmen wir nun an, daß zu einer bestimmten Zeit etwa 30% der Bevölkerung syphilitisch gewesen seien, so müßte eine Abkürzung des Leidens auf  $\frac{2}{3}$  der Zeit oder eine Verhütung von  $\frac{1}{3}$  der Ansteckungen reichlich genügen, die Krankheit ganz zum Verschwinden zu bringen. Wie ist es dann möglich, daß die Anstrengungen aller Kulturvölker und die Verbesserung der Behandlung keinen sichtbaren Einfluß üben? Man kann annehmen, daß durch Änderung sozialer und kultureller Zustände die Infektionsmöglichkeiten der Geschlechtskrankheiten an sich so verbessert sind, daß ohne die enorme ärztliche und sanitätspolizeiliche Gegenarbeit heute 80—90% der gesamten Bevölkerung syphilitisch sein würden. Da aber die Lues nicht das einzige Problem dieser Art ist, müssen wir uns nach anderen Lösungen umsehen. Dazu gehört die von mir 1920 versuchte für bestimmte Malariafälle. Es handelt sich in Wirklichkeit nicht um ein einheitliches Gebiet mit Durchschnittsindex, sondern um eine Anzahl mehr oder weniger unabhängiger Gebiete mit sehr verschiedenen Indices. In vielen ist der Index vielleicht nicht viel über 0, in anderen steht er sehr hoch und ist daher sehr schwer zu drücken, oft vielleicht über 90%.

Was hier in lokalen Bezirken eintritt, liegt bei der Lues offenbar in Gestalt der gesellschaftlichen Kreise vor. Es dürfte dort ebenfalls einige mit ungeheurer Verseuchung geben mit annähernd (wenn wir keine ernstlichen ärztlichen Gegenmaßnahmen hätten) an 100% Krankheit, die auch heute noch daher nur anscheinend wenig gebessert sind, 70 oder 80%, und von denen die Fälle in der übrigen Bevölkerung Streufälle sind.

Eine zweite Auffassung liegt in der Beurteilung der Infektiosität. Ist diese vor allem in der ersten Krankheitszeit vorhanden, so nützt Abkürzung des Leidens im sekundären und tertiären Stadium relativ nur wenig. Es würde Ausheilung der Erkrankung in einem späten Termin an der Gesamtinfektiosität des Falles wenig ändern. Das würde etwa der Fall sein, wenn die Mehrzahl der Infektionen von den Mädchen im Beginn der gewerbsmäßigen Hingabe vermittelt und unter den jungen Leuten auftreten würden, die selbst noch nicht gewohnt sind, streng auf sich zu achten und die Gefahren zu kennen. Wahrscheinlich sind alle drei Momente im Spiel, aber das letzte wohl nicht zum wenigsten und das würde eine vollständige Umstellung unserer bisherigen staatlichen Taktik diesen Krankheiten gegenüber erfordern. Vertrauen suchen statt Zwang üben wollen!

Ein anderes Problem ist das der Lepra, die selbst in den Lepraländern nur in geringem Prozentsatz auftritt und daher mit ein wenig besserer Isolierung oder mit einigen Prozent Heilungen müßte ausgerottet werden können. Nach der Formel ist der nächstliegende Ge-



danke, sie übertrage sich eben schwer und sei daher selten, nicht zulässig. Ebenso verfangt in der Formel es nichts, daß ich  $q$  sehr klein weiß. Denn durch die Zahl der Gesunden ist der Faktor  $\frac{q}{\alpha}$  eindeutig bestimmt. Ich könnte annehmen, daß ich eben  $1 - u$  die Zahl der Gesunden zu hoch annehme, daß also in Lepraländern auch diese Seuche eine ganz allgemein verbreitete sei, die nur durch gewisse äußere Schädlichkeiten in einem geringen Prozentsatz der wirklichen Fälle manifest werde. (Diese Vorstellung deuten Marchoux, Muir und Rogers an.) Wenngleich eine solche Unterstellung bisher unwiderlegt ist, ist sie doch bisher unbewiesen. Auch die anderen Erklärungen, die wir bei der Syphilis geben konnten, reichen nicht annähernd aus, diese Verhältnisse klarzustellen, und so kommt man dazu, daß in dem im ganzen niedrigen Endemieindex der Lepra ein sehr schwieriges Problem vorliegt, das eine befriedigende Lösung allerdings sofort finden würde, sobald man annehmen könnte, daß es ein Reservoir der Lepra gibt (Rattenlepra) oder wenn wir einen Mangel an Empfänglichkeit bei einem sehr hohen Prozentsatz der Bevölkerung annehmen könnten, so daß unter den Empfänglichen doch ein hoher Prozentsatz wirklich krank wäre.

Es ergibt sich hier also, daß ein Endemieindex einer Infektionskrankheit von geringer Höhe (NB. sofern sie nur eine Immunitas non sterilisans verleiht), etwa von  $1-20\%$ , bereits ein Problem ist, für das drei Lösungen, die durch ungleiche Verteilung mit Herdbildung, die durch Vorhandensein eines Reservoirs und die, daß die Niedrigkeit des Index nur scheinbar ist, in den beiden Beispielen bereits erläutert sind.

Meiner Meinung nach kann man so gut wie in der Physik auch in der Biologie nur bei möglichst präziser Fassung der Abhängigkeitsverhältnisse sehen, wo Schwierigkeiten und Probleme sind und wo nicht, und gerade aus den Schwierigkeiten für die bisherigen Anschauungen ergeben sich doch die größten Fortschritte.

Das Seuchengesetz gilt auch ohne Insektenübertragung, hört aber auf zu gelten, wo der Mensch nicht mehr das wesentlichere Moment für die Erhaltung der Endemie ist. Es gilt also z. B. für jeden Organismus, der sich kürzer oder länger in der Erde halten, dort aber nicht ausreichend vermehren kann, um dauernd zu existieren. Kann er letzteres und stellen sich die menschlichen Fälle nur als gelegentliche Nebenwege dar, Tetanus, so ist offenbar der Bestand des Virus von der Zahl der infizierten Menschen ziemlich unabhängig. Das trifft zu bei allen Seuchen mit Reservoir, bei denen Verbesserungen der Behandlung die Infektionsgefahr also nicht herabsetzen können: Pest oder auch auf Seuchen wie Tetanus. Daß schon das afrikanische Rückfallfieber in diese Reihe zu stellen ist, ist unwahrscheinlich und abhängig davon, ob die Spirochäten sich auf die Dauer in den Zecken halten könnten.

**Nosophorismus ohne zugehörige Seuche.** Die Infektiosität ist natürlich von der Zahl der Überträger abhängig<sup>1)</sup>. (Flecktyphus und Kleiderläuse häufig auf der Hochebene von Mexiko, an der Küste fehlen beide, Malaria meist im Sumpfland, gelbes Fieber nur im Klima, das für Stegomyien ausreicht, Schlafkrankheit auf Afrika beschränkt usw.) Andererseits findet man doch nicht überall, wo ein Überträger vorkommt, die von ihm übertragene Seuche, wie wir bei der Malaria gesehen haben, und man kann die Erscheinung, die dort als Anophelismus ohne Malaria besprochen wurde, allgemeiner Nosophorismus ohne zugehörige Seuche nennen. Derselbe findet natürlich am leichtesten seine Erklärung, wenn der Überträger noch in Gebiete reicht, welche klimatisch dem Erreger die Entwicklungsbedingungen überhaupt nicht mehr bieten.

**Schwellenwert.** Doch besteht die Tatsache, daß auch, wo das Klima wenigstens zeitweilig ausreicht (Malaria, Pest, Filarien, Trypanosomen), doch die Leichtigkeit der Übertragung nicht nur vom Überträger, sondern auch vom Klima abhängt und schon danach die Infektiosität eine Funktion mehrerer Variablen ist, eine Sachlage, die offenbar über die Begriffe vieler Mediziner

<sup>1)</sup> Aber nicht ausschließlich.

und Biologen hinausgeht<sup>1)</sup>. Schon aus dieser Lage ergibt sich, daß es Fälle geben kann, wo bei ungünstiger Lage des einen Faktors die günstige Gestaltung des andern nicht ausreicht, die Epidemie zu erzeugen. Da nun in der Tat manchmal, so bei der Malaria, noch mehr Faktoren ins Spiel kommen als Überträger und Klima, so wird die ganze Sache recht kompliziert. Ferner gilt aber die von mir gebrachte allgemeine Malariagleichung, daß annäherungsweise  $u = 1 - \frac{q^2}{\alpha}$  ist allgemein für Seuchen mit Immunitas non sterilisans, und schon diese Gleichung lehrt, daß  $\alpha$ , die Infektiosität, nicht Null zu sein braucht, damit der Endemieindex  $u = 0$  werde. Das heißt, der Nachweis, daß unter bestimmten Verhältnissen, z. B. in einer Stadt usw. eine Krankheit übertragen werden kann, beweist noch nicht, daß sie dort endemisch oder epidemisch werden kann. Nun ist aber  $\alpha$  selbst wieder von verschiedenen Faktoren abhängig, von denen nur einer der Überträgerfaktor ist, schon ein sehr kleiner Überträgerfaktor wird meist, zumal bei Krankheiten mit kurzer Infektiosität, also großem  $q$ , genügen,  $u$  zum Verschwinden zu bringen, und das ergibt den Satz, daß es für jeden Überträger Grenzgebiete geben wird in seiner vertikalen und in der horizontalen Verbreitung, in der er zwar noch vorkommt, aber nicht mehr so zahlreich, daß trotz für den Krankheitskeim geeigneten Klimas eine Epidemie oder Endemie zustandekommen könnte, wo er also den Schwellenwert nicht erreicht. Je weniger günstig das Klima ist, desto höher wird ceteris paribus der Schwellenwert der Überträgerhäufigkeit liegen.

**Einflüsse auf die Höhe des Schwellenwertes.** Der Schwellenwert wird natürlich höher liegen, wenn eine weniger geeignete Überträgerart im Spiele ist, z. B. eine weniger empfängliche. Im allgemeinen wird man daher den Schwellenwert für *Anopheles sinensis* gegenüber Malaria, besonders Tropica, wesentlich höher erwarten, als für *A. ludlowi*. Äußere Verhältnisse, welche die Empfänglichkeit der Überträger erhöhen würden, müßten daher den Schwellenwert herabsetzen (aber auch oberhalb desselben die Endemie steigern). Solchen Einfluß hat Grassi dem Salzwasser auf die sich in ihm entwickelnden Mückenlarven zugeschrieben, Rodhain bei *Ornithodoros moubata* der Ernährung durch Kaltblüterblut. Doch scheint das durch van Hoofs gründliche Untersuchung widerlegt. Bei den Glossinen soll außer der Wärme die Luftfeuchtigkeit von Bedeutung sein.

Bei allem Ungeziefer, das nicht wie das Körperungeziefer, wenn überhaupt vorhanden, in der Lage ist, den Menschen beliebig oft zu stechen, werden besondere Verhältnisse, welche den Menschen mehr oder weniger den Stichen aussetzen oder entziehen, wie wir bei der Malaria sie in Wohnhygiene und Viehstand sahen und Fiske sie bei der Schlafkrankheit im Gl.-palpalis-Gebiet in der Zahl der den Glossinen verfügbaren Krokodile und Varane erkannte, Carpenter im Gl.-morsitans-Gebiet in der Häufigkeit des Hochwildes als weiterer Faktor mit einer Rolle spielen, z. B. wie häufig die Bevölkerung im Zecken-, im Akamushigelände zu arbeiten hat, ob sie im Schlafkrankheitsgebiet nackt geht und viel im Busch zu tun hat und daher den Tsetsestichen stark

<sup>1)</sup> Vgl. auch das  $x$  und  $y$  von Pettenkofer in der Choleralehre und den Mangel an Verständnis dafür.

<sup>2)</sup> Daß diese Formel nicht auf Krankheiten mit Insektenübertragung beschränkt ist, habe ich bereits 1921 gesagt.

ausgesetzt ist, oder ob sie bekleidet geht, ob sie gewisse Örtlichkeiten nur tags oder auch nachts besucht und vieles andere mehr. Hygienisches Verhalten in diesen Hinsichten wird stets die Schwellenwerte der Überträgerzahl erhöhen, und so läßt sich diese allein mit Allgemeingültigkeit nie angeben.

**Verbreitung des Nosophorismus ohne zugehörige Seuche.** Es ist daher klar, daß es fast bei jeder Seuche mit Überträger einen Nosophorismus ohne zugehörige Krankheit geben müßte. Er ist also nichts Merkwürdiges, sondern es wäre geradezu ein Wunder, wenn es anders wäre. Die Bemerkung von Lustig und Franchetti, daß es in Italien überall Simulien gäbe, aber in vielen Gegenden Pellagra nicht existiere, ist daher kein zuverlässiger Einwand gegen die Lehre, daß Pellagra von Simulien übertragen werde. Ein weit wichtigerer Einwurf ist die Mitteilung, daß Simulium auf Barbados fehle, Pellagra aber vorkomme. Überlegungen wie die erstere dürfen nur mit großer Vorsicht zur Beurteilung von Überträgerfragen herangezogen werden. Wir finden die Erscheinung des Nosophorismus ohne zugehörige Seuche, abgesehen von der Malaria, bei der sie ja am bekanntesten ist, bei Pest und Gelbfieber, beim Pappataciefieber, beim Felsengebirgs-Fleckfieber. Auch bei Trypanosomen und Glosinen tritt das gleiche auf. Da wir wissen, daß sich das Pappataciefieber im Überträger verschicken läßt und noch in viel kühlerem Klima dann ansteckt, aber trotz Verbreitung der Pappatacimücken bis Paris, ja England die Krankheit in Europa auf das Mittelmeergebiet beschränkt ist, da ferner die klimatischen Verhältnisse des fleckfieberfreien Dermacentor-venustus-Gebietes nicht wesentlich anders als die des befallenen sein dürften, liegen hier ganz ähnliche Verhältnisse vor wie bei der Malaria. Ebenso bei der Pest, die ja auch von unseren nördlichen Floharten von Ratten auf Menschen übertragen werden kann, bei der man also von einem Pulicismus ohne Pest sprechen könnte, der sich wie der Anophelismus ohne Malaria in manchen Gebieten erst in der Neuzeit entwickelt hat. Bei genaueren Untersuchungen dürfte es dieselben Verhältnisse in analoger Weise bei allen hier behandelten Seuchen geben. Für ihre Erreger dürfte es meist, trotz Vorkommens der Überträger, ein aus klimatischen Gründen absolut ungeeignetes und außerdem ein weiteres relativ ungeeignetes Gebiet geben, in dem zwar, absolut gesprochen, ihre Entwicklung möglich, die Zahl der Überträger aber zu klein ist, um sonstige relativ ungünstige Verhältnisse zu überwinden (vgl. Martini).

Solche Gebiete sind es, welche wir im allgemeinen bei unserer Seuchenbekämpfung durch Insektenbekämpfung planmäßig schaffen (vgl. auch Ross, Memoirs). So wird bei der Gelbfieberbekämpfung eine Ausrottung der Stegomyien nicht erreicht, doch gilt die Gegend für sicher, wenn der Index 10% ist, d. h. nur noch ein Zehntel der für Stegomyien geeigneten Wasserbehälter Brut dieser Mücke aufweisen. Bei der Schlafkrankheit glaubt Fiske, daß die Fliegenbekämpfung ihr Ziel erreicht hat, wenn ein geschulter Fliegensammler in der Stunde nicht mehr als 6 Fliegen fangen kann, Carpenter, wenn auf einem mehr als 20 Menschen pro qkm enthaltenden Gebiet die Fliegendichtigkeit nicht 15 Männchen pro boy und Stunde übertrifft.

Wie sehr sich in dieser Hinsicht die Begriffe geklärt haben, ergeben folgende Aussprüche. Kerschbaumer 1901: „Ist es nur gelungen, die Zahl der Anophelen von mehreren Millionen auf einige Tausend zu vermindern, so steigen

im allgemeinen wohl die Chancen, daß sich weniger zahlreiche Infektionen ereignen werden, aber es ist nur als ein glücklicher Zufall zu betrachten, wenn tausend Anophelen weniger Unheil anrichten als hunderttausend. Zur Sicherung eines vollständigen Erfolges ist es also notwendig, diese Tiergattung in einem gegebenen Gebiete bis auf das letzte Exemplar auszurotten“. Carter 1924: „in sanitären Dingen, und ich gestehe, daß ich Moskitos gern vom sanitären Standpunkt betrachte, kümmert sich kein Mensch um einen Moskito“.

**Einfluß des Verhaltens des Virus im Menschen.** Ein weiterer wichtiger Faktor, der die Höhe des Schwellenwertes der Überträger mitbestimmt, ist die Dauer der Infektion des Wirbeltierwirtes, ob akut oder chronisch. Bei einer akuten Krankheit ist  $q$  sehr groß und entsprechend groß muß  $\alpha$  sein, d. h. entweder die Zahl der Überträger oder ihre Empfänglichkeit muß groß sein, sowie andere Verhältnisse günstig. Eine Seuche wie das gelbe Fieber, das nur wenige Tage infektiös ist, braucht in der Nähe des Menschen weit mehr Mücken als die Malaria, weil auch, wenn einmal einen Monat oder einige Monate lang keine Anophelen vorhanden sind, die Malaria in der betreffenden Gegend nicht verschwindet, erhalten im menschlichen Körper. Ähnlich wie bei der Malaria liegen offenbar die Verhältnisse bei Trypanosomen, Leishmanien, Vieh-Piroplasmen und vielen anderen Krankheiten.

Auch hier kann aber das geographische oder lokale Bedingte sein der Seuche nicht nur auf den Übertragungsverhältnissen, sondern auch auf denen des Erregers im Wirt beruhen. Man sah, daß die Berliner Tropica fast allein auf starke Reize hin zum Ausbruch kommt, die französische zum großen Teil schon ohne solche, während in Italien dieselben kaum noch eine Rolle spielen. Ebenso rezidiert die Tropica kaum an den Höhen des Himalaja in einer Jahreszeit, wo sie in den indischen Niederungen reichlich rezidiert. Selbstverständlich muß in einer Gegend, wo die Seuche wenig rezidiert, also die alten Keimträger im ganzen weniger ansteckend für die Mücken sind, eine größere Anzahl Mücken stechen, damit ihrer die Gleichzahl sich infiziert, folglich der Schwellenwert höher liegen als in den Niederungen. Also nicht nur durch die Mücken, sondern auch durch klimatische u. a. Einwirkungen auf den Erreger im Menschen finden derartige Unterschiede in der Häufigkeit von Seuchen ihre Erklärung. Hier schließen sich die Erwägungen dieses und des vorhergehenden Abschnittes zusammen.

**Natürlicher Infektionsindex des Überträgers.** Die Dauer, die der Erreger sich im Insektenkörper hält und mithin die Aussicht, die der einmal infizierte Überträger hat, die Krankheit wirklich fortzupflanzen, ist natürlich auch sehr wichtig. Dieser Umstand, ferner die Empfänglichkeit des Überträgers und seine lokalen Chancen, sich am Kranken zu infizieren, finden ihren gemeinsamen Ausdruck in dem natürlichen Infektionsindex des Überträgers, der also einer der wichtigsten Maßstäbe für die Bedeutung eines Überträgers abgibt. Daß dieser Index bei chronischen Krankheiten sehr niedere Schwellenwerte haben kann, besonders wenn die Überträgerzahlen hoch über dem Schwellenwert liegen, zeigen wieder die Malariaverhältnisse, wo selbst in Gegenden schwerer Epidemie die Zahl der infektiösen Anophelen, d. h. derjenigen mit Speicheldrüseninfektion, meist nur wenige pro Mille erreicht. Selbst im Versuch infiziert sich von Tsetsefliegen nur ein kleiner Bruchteil, und wenn daher bei andern Seuchen Versuche mit einer oder wenigen Fliegen usw. negativ ausfallen, hat das keinen entscheidenden

Wert. Wir brauchen also auch bei anderen chronischen Erkrankungen, manchen Trypanosomiasen, Leishmaniosen u. a. nicht einmal ein volles Prozent infektiöser Überträger unter natürlichen Verhältnissen in Seuchengegenden zu finden zu erwarten, und selbst das nur in der eigentlichen Übertragungsjahreszeit. (Über diese siehe S. 438.) Unter diesem Gesichtspunkt kann man alles, was bisher gegen die Floh- und Leishmanienlehre vorgebracht ist, als unzureichend bezeichnen, ohne daß man diese Lehre allerdings auf Grund der bisher vorliegenden Versuche als erwiesen ansehen dürfte. Auch die von Duke vorgebrachte Zahl der Speicheldrüseninfektion von Glossinen von wenigen pro Mille sind durchaus von der Größenordnung, die wir nach Analogie der Malaria erwarten müssen. Es erscheinen umgekehrt die Werte viel zu hoch, die sich ergeben würden, wenn auch die Fliegen mit Rüsselinfektion als ansteckend angesehen werden könnten. Natürlich ist der Infektionsindex der lokalen Überträger allein noch kein Maßstab für die Gefährlichkeit einer Gegend; die absolute Zahl der Überträger und noch verschiedene Nebenumstände müssen dabei mitgewertet werden.

### 5. Immunität durch Immunität gegen den Überträger?

Es mag zum Schluß dieses Abschnittes kurz die Frage aufgeworfen werden: Wenn in einem Seuchengebiet, wo eine Erkrankung wie Pappataci- oder Gelbfieber wütet, ein einzelner Mensch oder eine Gruppe von solchen nicht befallen wird, kann das daran liegen, daß die Überträger sie nicht stechen? Das ist offenbar ohne weiteres möglich, wenn die Betroffenen mechanisch gegen die Überträger geschützt sind. Gibt es aber Personen, die von Natur von bestimmten Insekten nicht angegangen werden und daher immun sind? Die alltägliche Beobachtung scheint zu lehren, daß einzelne Menschen mehr von Stechinsekten zu leiden haben als andere, einzelne scheinen besonders von Flöhen, andere von Mücken verfolgt, und es wäre daher an sich denkbar, daß es auch Menschen gäbe, an die einzelne Arten nur schwer oder gar nicht gern gehen. In Südamerika hat man gemeint, die Eingeborenen seien den Stichen der Stegomyien wenig, die langansässige Bevölkerung mehr, die Neuankömmlinge am stärksten ausgesetzt. Genauere Untersuchungen von Gordon ergaben aber, daß das nicht erweislich ist und daß auch Unterschiede nach Rasse und Hautfarbe nicht bestehen. Andererseits zeigen die neuen Untersuchungen von Bull und Mitarbeitern, daß unter Menschen und Vieh große individuelle Unterschiede in der Anziehungskraft auf Anophelen bestehen, die von der Größe sind, daß man im schwachen Malariagebiet tatsächlich den einen für wesentlich mehr gefährdet ansehen kann als den anderen. Worauf solche Unterschiede beruhen, wissen wir zur Zeit noch nicht. Doch ist jetzt wenigstens durch die obengenannten Forscher eine Technik ausgearbeitet, welche die Frage nach dem Vorkommen solcher Unterschiede exakt zu beantworten gestattet und welche erlaubt, tierische Versuchsobjekte herauszufinden zur Forschung nach den Ursachen solcher Unterschiede, ein ebenso interessantes wie in praktischer Hinsicht verlockendes Problem.

### 6. Einfluß der Schwere und Dauer der Infektionen auf die Epidemie.

Gibt es *Immunitas sterilisans*? In diesem Zusammenhang stellt sich natürlich in den Vordergrund für jeden, der die Epidemiologie einer Seuche beurteilen

will, die Frage: Wie lange hält sich das Virus im Körper des Menschen (oder Wirbeltieres) oder wie weisen wir Keimträger nach? Da zeigen die Malaria sowohl wie Piroplasmen und Leishmaniosen, daß man sich auf den Nachweis aus dem Blut nicht verlassen darf, daß das Blutpräparat scheinbar frei sein kann, das Blut aber den Erreger doch enthalten kann, wie sich durch Verimpfungen nachweisen läßt. Das liegt offenbar daran, daß bei einer gewissen Seltenheit im Blut die Parasiten im Präparat eben nicht mehr gefunden werden, durch die Vermehrung im neuen Wirt sich aber doch zu erkennen geben. Es genügen bei diesen gut angepaßten Parasiten eben offenbar ein einziger oder ganz wenige Exemplare, um die Übertragung zu bewirken. Bei den kultivierbaren Formen gibt die Kultur aus dem Blut ähnlich gute Ergebnisse. Oft gelingt aber die Kultur noch aus den inneren Organen, Leber, Milz, wenn das Blut keine mehr ergibt, und wir wissen von der Malaria, daß in vielen klinisch und nach der Blutuntersuchung gesunden Menschen Provokationen ein Rezidiv auslösen, also daß die Infektion noch nicht vorüber ist. Gerade bei den Leishmaniosen wird man durch diese Verhältnisse zur Frage gedrängt, ob es überhaupt ein Mittel gibt, die Freiheit eines Menschen oder Tieres im Seuchengebiet nachzuweisen (ich erinnere an Leishm. Indien, S. 343, Leishm. Versuchstiere, S. 338).

Ähnlich könnte es bei anderen Krankheiten, wie Typhus, Cholera, Ruhr liegen. Nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse dürfte es kein Verfahren zur restlosen Erkennung von Keimträgern geben. Beim Typhus hat man geradezu von unheilbaren Infektionen der Gallenwege gesprochen und Watt meint, wenn erst der Zustand als Keimträger chronisch werde, so trete Ausheilung selten oder nie ein. Die im Vergleich zur Immunität nach natürlicher Erkrankung kurze Dauer der Impfmunität spricht für langdauernde Bildung von Antigenen im ersten Fall. Und wenn Conradi für die einheimische Bevölkerung von Metz und Flusser für die von Polen infolge Durchseuchung eine Immunität annimmt, und man faßt diese als non sterilisans auf, so ist die Ursache des explosionsartigen Auftretens der Ruhr bei aus anderen Gegenden dorthin zusammengezogenen Arbeitern und Soldaten verständlich. Der Marsch 1915 durch Polen mit den stets wechselnden Unterkünften und Bivaks war doch für Ansteckung innerhalb der Truppe nicht günstig. Auch die Tatsache, daß Flu den Flexner-Bacillus in einem Fall aus dem Blut erhalten konnte, wo er im Stuhl nicht nachweisbar war, ermahnt zur Vorsicht, nicht ohne weiteres aus negativen Untersuchungsergebnissen auf Keimfreiheit zu schließen. Von der Malaria, Piroplasmose wissen wir, daß ähnlich wie bei der Syphilis, eine Immunität nur so lange besteht, als der Keim lebend im Körper vorhanden ist, immunitas non sterilisans (der Ausdruck labile Immunität ist völlig unangemessen — labil ist die Gesundheit —, weil solche Immunität nur die Pathogenität von Wiederansteckungen aufhebt, nicht vor Rückfällen schützt).

Es fragt sich nun, ob nicht möglicherweise jede länger dauernde Immunität dieser Art ist. Marzinowskys Beobachtung, daß natürlich abgelaufene Fälle von Orientbeule Immunität hinterlassen, scheint zu besagen, daß, wenn Therapie den Erreger ausrottet, auch die Immunität fällt.

Man wird solche Deutung allerdings für viele Krankheiten bestreiten, bei denen durchaus der Eindruck besteht, daß geheilte Fälle zwar immun, aber

nicht mehr infektiös sind. Wenn man aber S. 426 über die Gleichgewichtsbildung heranzieht und bedenkt, daß es Parasiten geben könnte, bei denen diese Gleichgewichtsbildung bei einem sehr niedrigen Parasitenwert, aber im allgemeinen unter geringen Schwankungen seines Bestandes zustande kommt, ferner, daß von dem Bestand in den inneren Organen sehr wenige Keime die Wege finden, die überhaupt erst ihren Träger infektiös machen könnten, so können wir uns in der Tat die Infektiosität eines Keimträgers beliebig niedrig gesetzt denken, ohne daß sie absolut gleich 0 wird. (Diese Relativität siehe auch S. 457.) Infektionen an solchen Fällen würden aber so selten mit Sicherheit festgestellt werden können, daß irgendeine wissenschaftliche Erkenntnis der einschlägigen Verhältnisse kaum noch möglich wäre.

**Bedeutung der Frage.** Immerhin könnte von einigen hundert Epidemien eine einmal von solch alten Infektionen ihren Ausgang nehmen und, wenn durch Mangel an Epidemien durch Übertragung von frischen Fällen einmal ein erheblicher Teil der Bevölkerung nicht immun wäre, so würde die Aussicht einer Epidemie aus dieser Quelle sich auf ein Vielfaches steigern, was die Bedeutung, welche solche Verhältnisse für die Erhaltung der Parasitenart haben könnten, weiterhin erhärten würde. Andererseits müßte aber auch an die Möglichkeit einer jahreszeitlich erhöhten Neigung zu Rezidiven und an eine Auslösung einer, wenn auch vielleicht absolut genommen, sehr geringen Zahl von Rückfällen im Anschluß an andere Krankheiten gedacht werden. Sind solche Annahmen richtig und ist der Titer der Agglutinationsproben unter anderem von der Menge der im Körper vorhandenen Erreger abhängig, so muß man erwarten, daß ein alter, vielleicht gar nicht mehr verdächtiger Typhiker bei einer interkurrenten Erkrankung wieder einen hohen Titer des Widal erreichen könnte. So sind recht schwierige Unterscheidungen denkbar, z. B. ob es sich um eine Malaria bei einem alten Typhiker oder einen Typhus bei einem alten Malariker oder, sofern das Krankheitsbild recht atypisch ist, um eine Grippe bei einem Typhus- und Malariakeimträger handelt. Hier würde weder das Blutpräparat noch die serologische Prüfung der Stein der Weisen sein, sondern die klinische Wertung der Symptome allein den Ausschlag geben. Aber das sind ohne ausreichende tatsächliche Unterlagen vorerst mehr unterhaltende Gedankenspiele. Nehmen wir an, daß solche Rückfälle entweder, wie viele Formen der Spät malaria, auch völlig abortiv, also als larvierte Fälle verlaufen könnten oder ganz symptomlos bleiben könnten, also nur z. B. eine Erhöhung der Parasitenzahl und damit der Infektiosität des Blutes sein könnten, so würden solche Rückfallepidemien im Anschluß an die Epidemie einer anderen Seuche kaum sicher festgestellt werden können, wohl aber die Voraussetzung abgeben können dafür, daß im Gefolge der Epidemie einer Seuche eine solche einer anderen aufflammt. Es ist das alles reichlich theoretisch, weil Beweise für diese Anschauungen ziemlich fehlen, und sie haben für sich nur die Vereinheitlichung des Bildes für Seuchenzüge, die sich auf dieser Grundlage ergeben würde.

Andererseits sollte man denken, daß ausnahmsweise bei einer solchen Immunitas non sterilisans doch einmal das Virus im Körper müßte aussterben können. Dann müßte derselbe aufs neue der betreffenden Erkrankung zugänglich werden. So ließen sich die seltenen zweiten Masern- und Scharlachfälle deuten.

**Einführung der mittleren Infektiosität in die Seuchengleichung.** Für die Seuchengleichung bedeutet diese Annahme, daß ein Rechnen mit der mittleren Infektiosität, wie ich sie in meiner Arbeit von 1921 für die Malaria durchgeführt habe, in vielen Fällen unzulässig ist, auch bei der Malaria ist sie schon unzulässig bei Betrachtung kleiner Reihen von Jahren. In die Formel  $u = 1 - \frac{q}{\alpha}$  würde dann ein Faktor  $\beta$  eintreten müssen, der eben die mittlere Infektiosität im gegebenen Augenblick bedeuten würde. Die Formel würde in  $u = 1 - \frac{q}{\beta \alpha}$

übergehen, worin  $\beta$  eine Funktion der Zeit und der übrigen Größen würde.  $\beta$  würde z. B. auf der Höhe und bald nach einer Malariaepidemie hoch, mehrere Jahre später niedrig sein, also schwanken. Nur bei Vergleich längerer Reihen von Jahren kann  $\beta$  unter Einsetzung seines Mittelwertes etwa von 25 Jahren als Konstante für eine Gegend behandelt werden. Dann kann es aber unter Umständen in die Definition von  $\alpha$  wie in der ursprünglichen Gleichung einbezogen werden. Bei variablem  $\beta$  ergibt sich als Gleichung für die Veränderung der Endemie  $\frac{du}{dt} = \alpha \beta u (u - 1) - qu$ . In allen diesen Ansätzen ist  $\beta$  als Mittel-

wert gedacht zwischen den verschiedenen Stärken der Infektiosität der einzelnen Keimträger. In dem Falle, daß ich bei Seuchen mit langdauernder Immunität auch eine, wenn auch äußerst geringe Zahl noch vorhandener Keime für diese Immunität verantwortlich denke, rücken die Gleichungen für solche Krankheiten als Spezialfall in die letztgenannte ein. Und wenn man diese Immunen für so gering infiziert hält, daß sie praktisch überhaupt nicht mehr ins Gewicht fallen, also praktisch als eine Gruppe steril Immuner behandelt werden könnten, so wird, indem  $\beta$  der Mittelwert einer Anzahl verschiedener Infektiositäten vom Grenzwert 0 ab wird, der Fall mit Immunitas sterilisans, den ich 1921 als besonderen behandelt habe, ein Grenzfall der vorliegenden Gleichung. Für diesen Fall haben wir daher zwei ganz verschiedene Formulierungen gewonnen. Auch für die neue Gleichung kann man natürlich gewisse besondere Fälle

diskutieren, z. B.  $\frac{du}{dt} = 0$ , und daraus Schlüsse darüber zu ziehen suchen, ob es

Werte der Variablen  $\alpha, \beta, u, q$  geben kann und welche es sind, für die ein Gleichgewichtszustand eintritt. Ferner ob, wenn dieser Gleichgewichtszustand gestört wird, eine Rückkehr zu ihm notwendig ist und ob diese unter Schwankungen um das Gleichgewicht oder mehr oder weniger direkt erfolgt. Die Ergebnisse meiner Untersuchung von 1921 lassen schließen, daß auch die allgemeine Gleichung  $u = 1 - \frac{q}{\beta \alpha}$  auf Oszillationen bei der Rückkehr ins Gleichgewicht führen wird.

**Oszillationen.** Nun hat jedes Jahr ein anderes Klima, nur wenige zeigen nahezu das durchschnittliche Verhalten von Wärme, Niederschlägen usw. Fast jedes Jahr neigt also dazu, der Endemie, etwa der der Malaria, gegenüber dem langjährigen Durchschnitt einen Stoß entweder nach der Plus- oder Minusseite zu geben. Wie sehr das der Fall ist und mit welcher Gesetzmäßigkeit, lehren die erfolgreichen Versuche von Gill im Punjab, die Malariaverhältnisse der eigentlichen Epidemiezeit (Oktober) aus den meteorologischen Verhältnissen der ersten zwei Drittel des Jahres und der aus dem Vorjahr übernommenen Malerialage mit ziemlicher Genauigkeit für die einzelnen Bezirke vorherzusagen. Ebenso sind erhebliche Schwankungen auf kulturellem Gebiet, Hungersnöte, Viehsterben, Erdbeben, Kriege in der Lage, der Endemie Stöße aus dem Gleichgewicht zu versetzen. Nach dem Ausgeführten würde nun jede solche Änderung, ganz gleich, ob sie wesentlich Einwirkungen auf die Überträger oder die Menschen ihre Entstehung dankt, nicht bloß eine einmalige Änderung im Spiegel der Endemie bewirken, sondern ein langsam abklingendes System von Wellen. Die Wellen der einzelnen Stöße, welche es ja mehr oder weniger stark jedes Jahr



gibt, müssen sich superponieren. Zwischen diesen Systemen würden dann Interferenzen auftreten, welche es bewirken könnten, daß sich gelegentlich an warme Jahre z. B. eine mächtige Malariawelle anschließt (wenn nämlich auch auf Grund vorheriger Malariastöße jetzt gerade eine leichte positive Nachschwankung zu erwarten wäre), während in einem anderen, anscheinend ganz ähnlich liegenden Falle von warmen Jahren nur eine geringfügige Welle auftreten muß, weil sie gerade auf den Augenblick der negativen Nachschwankung traf. Zu bestimmen, wie stark solche Nachwirkungen bei den verschiedenen Seuchen sind und in welchem Maße sie sich neben der Einwirkung des laufenden Jahres selbst fühlbar machen, ist wohl eine noch in recht weiter Ferne liegende Aufgabe der Epidemiologie.

**Bedeutung der frischen Fälle und des Klimas.** Die Hypothese, es gäbe keine Immunitas sterilisans und jede dauernde Immunität beruhe auf dem Vorhandensein des Erregers im Wirt, bedeutet, das muß hier nochmals betont werden, nicht die Behauptung, daß diese Form chronischer Infektion ohne klinischen Befund praktisch als ansteckend zu gelten habe. Ihre Infektiosität ist der der frischeren Erkrankungen gegenüber so gering, daß viel Seuchen wohl erlöschen würden<sup>1)</sup>, wenn sie ausschließlich auf diese chronischen Zustände angewiesen wären und wenn nicht in den ersten Jahren, gelegentlich auch noch späterhin, Rückfälle mit größerer Infektiosität auftreten würden. Christophers fand, daß die Schwere einer Malariaerkrankung u. a. erheblich von der Menge des eingeführten Virus abhängig ist, die Zahl der eingeführten Sporoziten werde aber weniger dadurch bestimmt, ob eine oder mehr Mücken infizierten, sondern ob der geflügelte Missetäter hoch oder wenig infiziert sei, und das hänge in erster Linie wieder davon ab, ob er an einem gametenreichen Fall gesogen habe. Oben gaben wir zu, daß die Aussicht für die Mücken, sich überhaupt anzustecken, bei gametenreichen Personen größer sei, als bei gametenarmen. So ist also sowohl die Zahl als Schwere der Erkrankungen in einer Epidemie abhängig von der Menge des Virus in den vorausgehenden Fällen. Christophers schreibt z. B., daß bei Kindern in seinem Beobachtungsgebiet auf den Kubikmillimeter Blut 2095 Gameten durchschnittlich kamen, bei Erwachsene nur 132, und daß die Gesamtsumme der Halbmonde bei 57 Kindern doppelt so groß ist als in der ganzen übrigen Gemeinde. Welche erhebliche epidemiologische Bedeutung also gerade den frischeren Fällen bei den Kindern zukommt, ist danach leicht einzusehen. Wie wir die Überzeugung haben, daß, wenn es bei Syphilis und Gonorrhöe nur gelänge, die frischen Erkrankungen, ehe sie neue Ansteckungen gemacht haben, in das chronische latente Stadium überzuführen (oder zu heilen, wenn das Glück gut ist) und auch die infektiösen Rückfälle rechtzeitig zu erfassen, eine ganz ungeheure Einschränkung ihrer Verbreitung erreicht werden könnte, so gilt das gleiche für viele andere, auch für von Insekten übertragene Krankheiten. Auch hier steckt der bei weitem größere Teil der Infektiosität in den frischeren Fällen. Das ist es eben, was sich in den Wellen der Epidemiekurve auch von Seuchen mit Immunitas non sterilisans ausspräche. Die Malaria zeigte uns nun, daß Rückfälle mit starker Infektiosität des Keimträgers nicht nur infolge der klimatischen Verhältnisse verschiedener Jahreszeiten oder Jahre ihre Periodizität haben,

---

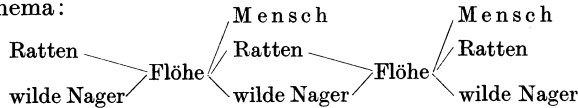
<sup>1)</sup> Das gilt hoffentlich von der Berliner Tropica.

sondern daß auch geographische und lokale klimatische Verhältnisse sie außerordentlich fördern oder verhindern können, den Faktor  $\beta$  unserer Gleichung  $u = 1 - \frac{q}{\beta \alpha}$  also entscheidend beeinflussen. Daraus ist zu entnehmen, daß für das geographische und lokale Vorkommen einer Krankheit nicht nur die Verbreitungsverhältnisse der Überträger, sondern auch die Einwirkung des klimatischen Faktoren auf den Menschen oder den Krankheitserreger im Menschen von ausschlaggebender Bedeutung sind. Ganz paralleles Verhalten zeigt nach S. 443 und S. 454 vielleicht die Ruhr, auch sie ist vielleicht eine zum Chronischwerden neigende Krankheit mit einer Blütezeit.

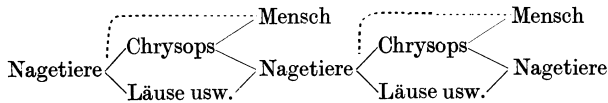
**7. Bedeutung der Mono- und Polyphagie der Überträger und Erreger.**

**Mono- und Polyphagie.** Noch in anderer Weise bestimmt die Natur des Erregers neben der des Überträgers den Seuchengang. Das ist die Monophagie oder Polyphagie. Vielfach wird sich der Beurteilung dieses Unterschiedes eine Schwierigkeit entgegenstellen, die aus der Neigung erwächst, Parasiten verschiedener Wirte, auch wenn sie sich morphologisch nicht unterscheiden lassen, als verschiedene Arten zu behandeln und zu benennen (hierüber s. Chandler). Leicht übersichtlich ist die Epidemiologie bei Malaria, wo der Erreger stark monophag ist. Anders in vielen andern Fällen, wo der Mensch gewissermaßen im Zyklus der Seuche mit anderen Tieren parallelgeschaltet ist, diese also als Reservoir dienen, wie das Pest und Tularämie gezeigt haben. Für die allgemeine Erscheinung vgl. das S. 420 Gesagte.

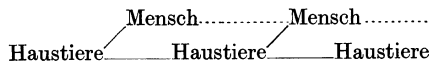
Es gibt nun Fälle, wo die Übertragung vom Menschen nicht mehr weiter zu gehen pflegt, der Erreger im Menschen also gewissermaßen in eine Sackgasse gerät. Das sind die extremsten Fälle von Reservoirseuchen. Wo z. B. Leichenverbrennung dafür sorgen würde, daß vom Menschen die Pest nicht wieder auf Ratten usw. übergehen kann, würde sich die Pestepidemiologie darstellen nach folgendem Schema:



Die Fälle von Menschenpest erscheinen also gewissermaßen als blinde Arme am Strome der Epidemie. Noch anders stellt sich nach den bisherigen Befunden die Tularämie dar:



Hier ist der Überträger, der neben einzelnen Fällen direkter Übertragung, bei der Zubereitung von Nagetieren oder im Laboratorium, allein die Seuche auf den Menschen überträgt, ein besonderer Chrysops, weil er allein von den zahlreichen Insekten, welche zwischen den Nagetieren die Krankheit übertragen, auch in erheblicher Zahl den Menschen angeht. Einfacher ist natürlich die Formel bei Krankheiten ohne Überträger z. B. des Maltafiebers:



Nun wissen wir aber aus Versuchen, daß manche Tiere für Erreger menschlicher Erkrankungen durchaus empfänglich sind und diese bei ihnen doch keine Epidemien machen. Hier muß wohl der Übertragungsmodus schuld sein. Wir können uns ganz gut vorstellen, daß ein durch Läuse übertragener Schmarotzer stark monophag erscheint, da Läuse ihre ganz spezifischen Wirte haben. Wo dagegen Flöhe die Überträger sind, könnte die Krankheit leichter von einer Wirtsart auf die andere übergehen. Wir würden es gut verstehen, daß Vieherkrankungen, welche durch Läuse übertragen werden, nur ganz ausnahmsweise Menschen befallen. Fleckfieber wird durch Affenläuse (*Pedicinus*) unter Affen übertragen. Der erste Übergang vom Menschen auf Affen wird aber unter natürlichen Verhältnissen fast unmöglich sein. Würde diese Schwierigkeit einmal überwunden sein, so müßte die Seuche sich unter Affen leicht ausbreiten. Und manche sporadischen Fälle von Erkrankungen, welche an sich an Infektionskrankheiten erinnern, aber doch fast stets isoliert auftreten, sind vielleicht solche sporadischen Ausläufer von Krankheiten, deren normaler Überträger eben ziemlich streng an ein anderes Tier gebunden ist. Ich denke hier an die perniziöse Anämie, Leukämie und Poliomyelitis (vgl. Bruce, Lovett and Sheppard u. a.), auch wohl an die selteneren Würmer des Menschen, wie *Dipylidium* und *Hymenolepis*. Es ist überhaupt eine Frage, wie weit anscheinende Monophagie eines Parasiten primär oder nur sekundär durch die Monophagie des Überträgers bzw. durch andere Besonderheiten des Übertragungsweges induziert, mithin nur scheinbar ist. Echte hochgradige Monophagie liegt dagegen nach unseren heutigen Kenntnissen z. B. bei Hämospodien und Filarien vor.

Der Grad der Monophagie ist auch gegenüber dem Überträger oft schwer zu bestimmen. Gehen die Eier eines Pferdeparasiten mit dem Kot ab, so werden vor allem Fliegen- und Dungkäferlarven Aussicht haben, Zwischenwirte zu werden. Ob aber bei künstlicher Verfütterung nicht noch sehr viele andere Insektenlarven infiziert werden könnten, würden natürlich nur Versuche entscheiden können.

Der Austausch der Parasiten unter verschiedenen Warmblütern und daher auch die Reservoirverhältnisse können in verschiedenen Gegenden ganz verschieden sein, nicht nur nach den dort vorkommenden Warmblütern, sondern auch nach den Gewohnheiten der Überträger. Während bei *Glossina morsitans*, also in Ostafrika, vor allem ein Austausch der Trypanosomen zwischen Wild und Vieh und Menschen in Frage kommt, Reptilien aber zweifellos praktisch keine Rolle spielen, kommen in Westafrika wahrscheinlich weit eher letztere zur Möglichkeit eines Parasitenaustausches mit den Menschen, sofern dieser für ihre Blutschmarotzer empfänglich wäre (und auch an Affen scheint man unter Umständen denken zu müssen).

Ist der Überträger einer Seuche ausgesprochen polyphag, so wird sich der Gang der Seuche natürlich sehr verschieden gestalten, je nachdem, ob die von ihm außer dem Menschen noch aufgesuchten Lebewesen für die Seuche empfänglich sind, also die oben erwähnten Reservoirverhältnisse vorhanden sind oder nicht. In letzteren Fällen wirken die anderen Geschöpfe, z. B. das Vieh, das die Malariamücke sticht, oder die Krokodile, welche die Tsetsefliegen anlocken, wie ebenso viele Blitzableiter. In solchen Fällen wird ja für die Übertragung der Seuche nur der Bruchteil der Stiche eines Stechinsektes von Bedeutung,

der auf Menschen entfällt. Bei der Malaria ist das schon rechnerisch behandelt. Man könnte hier sagen, die Infektiosität wäre proportional dem Quadrat des Quotienten aus der Zahl der Menschen, dividiert durch die Zahl von Vieh und Menschen, wenn Mensch und Vieh im gleichen Maße den Mückenstichen ausgesetzt wären, was aber aus verschiedenen Gründen nicht der Fall ist. Immerhin ergibt sich, daß eine Zunahme des Viehstandes *ceteris paribus* die Menschen schützt, eine Abnahme die Überträger auf die Menschen konzentriert und damit die Infektiosität der Seuche erhöhen muß. So sieht auch Cragg in Indien die schwersten Epidemien auftreten, wenn ein nasses Jahr, Anophelesjahr, auf Trockenzeiten mit Futternot und starkem Rückgang des Viehes folgt, und die gleiche Überlegung tritt bei allen epidemiologischen Erörterungen über die Schlafkrankheit jetzt rücksichtlich des Wildes hervor. Wildsterben führt zur Konzentration der Fliegen auf den Menschen und damit zur Verstärkung der Infektiosität der Schlafkrankheit (Swynnerton). Sehr wichtig ist in diesem Zusammenhang, ob die betreffenden Überträger für den einen oder anderen Wirt eine Vorliebe haben, und es spielt, wie wir sahen, die Frage nach der Leichtigkeit, mit denen Stechinsekten den Menschen angehen, sowohl in der Malarialehre (*misanthropie Anophelen*) als in der Lehre von der Pest eine große Rolle. Man denke sich einmal die Stechinsekten geordnet in eine Reihe von monophag auf dem Menschen parasitierenden bis zu monophag auf anderen Tieren parasitierenden, welche den Menschen nicht oder doch nur ganz ausnahmsweise stechen, und stelle sich die ganz verschiedenen Bilder vor, welche sie der Epidemiologie aufprägen müssen, unter Berücksichtigung einer Mono- oder Polyphagie der Krankheitserreger.

Die große Bedeutung von Ronald Ross' Entdeckung lag nicht nur in der Erkenntnis der Plasmodienübertragung durch Mücken, sondern auch in dem Nachweis, daß diese Seuche, deren chronischen Aufenthalt man in Sumpfwässern und Böden in unbestimmter und daher unangreifbarer Form sich vorgestellt hatte, chronisch nur im Menschen vorkommt, und außerhalb seines Körpers nirgends als vorübergehend in den Stechmücken. Die analogen Erkenntnisse bei anderen Seuchen werden sich vielleicht noch immer mehr ausdehnen. Die beiden Grunderkenntnisse mündeten in zwei Methoden der Seuchenbekämpfung, die sich manchmal wie Gegner gegenüberstanden. Ross forderte Mückenbekämpfung, Koch Bekämpfung der Keime im Menschen im Winter, wenn sie nirgends anders vorkommen.

## V. Bekämpfung.

Alle Infektionskrankheiten mit Zwischenwirt bieten der Bekämpfung natürlich die doppelte Zahl von Angriffsflächen wie die mit einem Wirt. Man kann den Erreger im Hauptwirt oder Zwischenwirt bekämpfen oder den Übergang von ersterem auf letzteren oder von letzterem auf ersteren verhindern. Leider hat sich der Kochsche Weg, die restlose Vernichtung der Krankheitskeime im Menschen, jenseits unseres therapeutischen Könnens erwiesen. Die Bekämpfung im Zwischenwirt wird meist als Bekämpfung des Zwischenwirts selbst ausgeführt, wobei dessen regionale Ausrottung angestrebt, meist aber nur seine Verminderung bis unter den Schwellenwert erreicht wird. Die Ver-

hinderungsmaßnahmen des Überganges der Seuche vom Kranken auf den Überträger und des Überganges vom Überträger auf den Gesunden fallen beinahe zusammen, wenn, wie bei den Stechmücken, beide Übergänge im wesentlichen gleichgeartet sind. Ich kann z. B. die Kranken unter Moskitogaze nehmen, damit sich keine Stechmücken infizieren, oder Gesunde, damit sie nicht von Stechmücken infiziert werden. Überhaupt lassen sich diese Punkte nur begrifflich scharf trennen. Bei Körperungeziefer, wo, solange es überhaupt vorhanden ist, der Übergang des Erregers hin und her nicht verhindert werden kann, greift die Bekämpfung natürlich nur am Kranken selbst und am Überträger an. Je mehr es sich um permanent stationäre Parasiten handelt, desto mehr fällt die Verhinderung des Überganges weg zugunsten der Bekämpfung des Ungeziefers selbst. Schon dadurch unterscheidet sich die Bekämpfung der Seuchen, die von Körperungeziefer übertragen werden, von solchen, deren Überträger fliegen oder sich sonst weiter vom Menschen entfernen.

Das Charakteristicum der echten Körperungezieferbekämpfung ist die Säuberung von Körper und Kleidung und der nächsten Umgebung der infizierten Personen, beim typischen Hausungeziefer kommen auch noch die Zimmer usw. in Frage, Berücksichtigung von Haustieren einschl. Ratten, sofern sie das Ungeziefer mit den Menschen teilen, ist unbedingt notwendig. Die Mittel sind aber gegenüber den verschiedenen Ungezieferarten verhältnismäßig ähnlich: Hitze, gasförmige oder gelöste Gifte. Auch sind sie meist, richtig angewandt, sofort von durchschlagendem Erfolg. Viel schwieriger ist die Bekämpfung temporärer und stationärer Schmarotzer, besonders geflügelter, welche den Menschen im Freien oder doch in den Wohnungen, entfernt von den Brutplätzen, aufsuchen. Hier ist mit einer Säuberung von Körperbekleidung und Wohnung natürlich wenig bis gar nichts zu machen. Die Vernichtung der Imagines zeigt sich in vielen Fällen als sehr schwierig oder unrentabel, und der Hauptnachdruck des Kampfes liegt in der Beseitigung der Brutplätze und der Vernichtung der Brut. Natürliche Feinde können hier eine wesentliche Hilfe werden, aber auch von ihnen abgesehen sind die Maßnahmen außerordentlich viel verwickelter und vielseitiger als beim Körperungeziefer. Zwischen beiden Extremen gibt es zahlreiche Übergänge in den buntesten Kombinationen.

Überblicken wir überhaupt die Fortschritte der Menschheit im Kampf gegen Seuchen, so kann man folgendes allgemeine Ergebnis aufstellen: Verbesserte Behandlungsverfahren der Krankheit führten meist zu einer gewissen Abnahme ihrer Morbidität und einer ausgesprochenen Abnahme der Mortalität, aber Befreiung der Bevölkerung von den Seuchen überhaupt ist auf diesem Wege nicht erreicht. Weit günstiger sind die vorbeugenden Maßnahmen. Die Impfungen, Chininisierungen usw., welche dem Krankheitskeim das Eindringen hindern oder die Krankheit sehr rasch in eine chronisch wenig ansteckende Form überführen. Man muß aber bedenken, daß die Pocken auch in Ländern abgenommen haben, wo es keine Zwangsimpfung gibt und heute vielleicht ebensoviel Nichtgeimpfte sind, wie vor 150 Jahren überhaupt Einwohner, daß also hier wohl noch andere Gründe mit im Spiel sind.

Die größten Erfolge sind da erreicht, wo der Weg der Seuchen von einem Menschen zum anderen richtig erkannt ist und abgeschnitten ist. Große Erfolge hat vor allem die saubere Fäkalierversorgung unserer Großstadt gebracht,

welche Typhus, Ruhr und Cholera doch fast ganz aus ihnen verbannt haben. Kein Wunder! Fängt man die zum Zwecke der Verbreitung der Seuche aus dem Körper mit den Faeces herausgeschickten Bakteriennachkommenschaft gewissermaßen am Anus ab, um sie ihnen widerwärtigen Bedingungen zuzuführen, so ist die Seuche ihres natürlichen Verbreitungsweges beraubt. Könnten wir die Sputa durch Spülspuckknöpfe in ähnlicher Weise in den Städten fast restlos abfangen, so müßte, sofern unsere Vorstellung von der Bedeutung der Lungeninfektion für den Typus humanus hat, dieser aus der Großstadt verschwinden. Nicht dagegen der Typus bovinus, für den mir die alte Behring'sche Auffassung der Übertragung mit der Nahrung zum Teil schon im jugendlichen Alter am wahrscheinlichsten scheint.

Die allergrößten Triumphe hat aber die Seuchenbekämpfung durch die Ungezieferbekämpfung gefeiert. Dahin gehört die Tatsache, daß in dem fast 5jährigen Weltkrieg Mittel- und Westeuropa vor schwereren Fleckfieberepidemien völlig verschont blieben, ferner die Vernichtung des gelben Fiebers in Cuba, in Panama im Lauf von  $\frac{3}{4}$  Jahren, in Rio, überhaupt im größeren Teile des warmen Amerika. Auch auf dem Gebiet der Malaria sind hervorragende Erfolge erreicht, und weitere große Fortschritte der Hygiene stehen hier zu hoffen. Andererseits muß man aber immer wieder betonen, daß ein großer Teil der bewußten und unbewußten Seuchenbekämpfung der letzten Zeit in dem wirtschaftlichen Wohlstande wurzelten und daß durch die schwierige Lage der Weltwirtschaft auch die sanitären Verhältnisse der Welt ernstlich bedroht erscheinen.

Denn etwas weiter gefaßt, ergeben sich doch tiefgründige Analogien zwischen beiden Arten von Ungeziefer, dem Körperungeziefer und dem andern, und denen von ihnen verursachten Krankheiten. Bei den Krankheiten der ersten Gruppe sind Angriffspunkte der Bekämpfung die Bodenverhältnisse und die Bodenkultur, welche ja die Bodenverhältnisse auch stark beeinflußt, jedoch keineswegs unerheblich die Wohnungskultur, vielleicht auch Reinlichkeit usw. Umgekehrt sind im zweiten Falle Körperkultur und Wohnungskultur das Ausschlaggebende, wenn auch klimatische Verhältnisse usw. keineswegs ganz bedeutungslos sind. Aber in einem Falle so gut wie im anderen gilt, daß die rationellste Bekämpfung die dauernde Umgestaltung der letzten Grundlagen der Epidemie ist, d. h. gerade in dem Falle der durch Haus- und Körperungeziefer übertragenen Krankheiten, der Körper- und Wohnungskultur. Hier ist also eine wirtschaftliche Lage der Bevölkerung, welche Reinlichkeit und gesundheitsgemäßes Wohnen erlaubt, die Vorbedingung, ferner unter Umständen aber auch geeignete Belehrung und Erziehung. Entlausungen werden immer wiederholt werden müssen, die gesäuberten Häuser immer wieder von Ungeziefer wimmeln, wenn nicht der ortsübliche Wäschewechsel, Körperreinigung, Wohnungsbau und -haltung dem Ungeziefer die Bedingungen zur Erhaltung verderben. Ist das aber der Fall, dann werden die einmaligen Eingriffe nur noch selten nötig sein und Einschleppungen von Krankheitsfällen und -überträgern relativ bedeutungslos bleiben, weil sie nicht Fuß fassen können in einem hochkultivierten Lande.

### Schlußbetrachtung.

Es ist im vorausgehenden selbstverständlich nicht möglich gewesen, zu den verschiedenen Hypothesen alle einschlägigen Gedanken und Beobachtungen

anderer Autoren, selbst nicht alle bedeutsamen und von bedeutsamen wissenschaftlichen Persönlichkeiten geäußerten Meinungen anzuführen, aus Gründen teils der Raumbeschränkung, teils der Unkenntnis. Immerhin hoffe ich überzeugt zu haben, daß die Lehre von den Insekten als Krankheitsüberträgern ein großes, interessantes und noch arbeitsreiches Gebiet ist, das gleichzeitig eine Menge Lichter auf verschiedene epidemiologische Fragen wirft.

Es ist in letzter Zeit wiederholt und mit Recht betont worden (Sticker, Wolter, Kisskalt), daß die bakteriologische Zeit uns von den wichtigen Problemen abgelenkt hat, die eigentlich die Aufgabe der Epidemiologie sind. Dem muß ich durchaus zustimmen. Es sei wieder eine Parallele gestattet. Wenn mich ein Waldbesitzer zu einer Gruppe absterbender Bäume führt und ich kann ihm vielleicht unter der Rinde die Borkenkäfer und ihre Gänge zeigen, so wird ihn das interessieren. Soll ich ihm nun das Wichtigste über diese Tiere sagen und ich setze ihm deren Bau und Entwicklung, ihre verschiedenen Arten und Varietäten, wie sie fressen und verdauen und warum sie den befallenen Baum töten, haarklein auseinander, so würde er das wohl alles recht schön finden, aber sagen, wesentlich sei, daß seine Bäume absterben, und das habe er vorher schon gewußt. Er wird wissen wollen, in welcher Jahreszeit verbreitet sich der Schaden, was kann man dagegen tun. Nicht womit man einen einzelnen Käfer umbringen oder einen einzelnen Baum retten kann, sondern womit man ganze Bestände behandeln kann, vor allem aber, warum dieser Bestand befallen ist und ein anderer nicht. Daß dieser Käfer aus dem Nachbarbaum und jener aus dem dritten Baum von links stamme (selbst wenn ich ihm so etwas verraten könnte), und daß das eben die Herkunft des Schadens sei, würde er für einen schlechten Spaß halten. Er würde meinen, es müsse allgemeinere Gründe geben, warum der eine Bestand befallen wird, der andere nicht, und man müsse doch versuchen, den befallenen Bestand so einzurichten, daß er werde wie der unbefallene, in dem die Käfer kein günstiges Fortkommen fänden. Warum sind die Käfer nicht früher aufgetreten? Es muß doch das Klima der letzten Jahre oder Boden oder Kulturveränderung mit im Spiele sein. Kann man das nicht wissen und den Schaden vorhersehen? Das heißt, er fordert, auf unser Gebiet übersetzt, „die von Sydenham inaugurierte und von Pettenkofer an den Beispielen von Typhus und Cholera zuerst wissenschaftlich begründete Lehre von örtlich-zeitlichen Bedingtheiten der Seuchenentstehung“ (Wolter).

Wie sehr verwickelt diese Bedingtheiten sein können, trat oben wiederholt hervor.

Daß es in einzelnen Fällen der Epidemiologie gelungen ist, sich dem gesteckten Ziel erheblich zu nähern, glaube ich bei der Malaria gezeigt zu haben. Daher lasse ich hier noch klarere Worte von Petrie und Mitarbeitern sowie Flu folgen. „Die Ausdehnung der Pest in jedem Augenblick ist von den Wetterverhältnissen abhängig, die 4–6 Wochen vorher bestanden haben. Das kommt von der Einwirkung der atmosphärischen Verhältnisse auf die Flöhe. Unter Berücksichtigung dieser Zwischenzeit ist die am meisten pesterzeugende Wetterlage eine Wärme von 20–25° und ein Sättigungsdefizit von 1–10 Millibar. Das sind auch die günstigsten Bedingungen der Flohentwicklung, und dem Grade der Annäherung an diese Verhältnisse folgt die Pestepidemie mit größter Präzision. An der See, wo die entsprechende Luftfeuchtigkeit meist vorhanden

ist, ist die Wärme der wesentlichere Faktor. Die lokalen Unterschiede in der Zeit des Pestausbruches in Ägypten sind von den lokalen Verschiedenheiten der Wetterentwicklung abhängig.“ „Wurfzeit der Ratten, Anstieg der Rattenpest, massenhaftes Überwandern der Rattenflöhe von toten Ratten auf den Menschen: Höhepunkt der menschlichen Pestepidemie; allmähliche Immunisierung oder Aussterben der Ratten und Verschwinden der Rattenflöhe: Abklingen der Pestepidemie. Die Änderungen im Tierleben sind von der Jahreszeit bestimmt, die Abhängigkeit der menschlichen Epidemie von der Jahreszeit ist daher nur eine sekundäre.“

In anderen Fällen ist sie aber auch eine primäre.

Die Seuchen betrachteten wir als Erscheinungen der Verbreitung und Massenvermehrung (Gradation) gewisser Parasiten. Diese stehen, wie jeder Organismus, mit anderen in einer Biocönose und ihre Häufigkeit ist fixiert in gewissen Grenzen durch das biocönotische Gleichgewicht (Martini), um das die Verhältnisse der einzelnen Jahre oder Jahreszeiten schwanken, das aber bestimmt wird in letzter Linie durch die Boden- und durchschnittlichen klimatischen Verhältnisse. Bei einer so gestörten Biocönose, wie sie in unserer menschlichen Umgebung stets herrscht, spielen natürlich die jeweiligen und oft rasch wechselnden Kulturverhältnisse<sup>1)</sup> eine große Rolle.

Aufgabe der Epidemiologie ist es also, die Seuchen nicht bloß von Fall zu Fall zu verfolgen (das ist eine Forschungsmethode), sondern 1. die Abhängigkeit des Endemieindex in letzter Linie vom Klima, Boden-, auch gegebenenfalls kosmischen und Kulturverhältnissen nachzuweisen; 2. aber, da Endemieindex noch nicht Morbidität ist, diejenigen Verhältnisse zu ermitteln, welche, auf den Menschen wirkend, ihn für die Erkrankung disponieren, eine Forschungsrichtung, die auch Sauerbruch betont. Die eigentliche Strukturlehre der Epidemie ergibt sich aus der Verbindung beider Gebiete.

#### Literatur.

Zusammenfassende Veröffentlichungen, die einen größeren Teil des vorstehend besprochenen Materials behandeln.

- Alcock: Entomology for medical Officers. London: Gurney u. Jackson 1911.  
 Berlese: Insetti delle Case e dell' Uomo e Malattie che diffondono. Milano: Ulrico Hoepli 1917.  
 Blanchard: Traité de Zoologie médicale. Bd. 2. Paris: Bailliére 1890.  
 Braun: Die tierischen Parasiten des Menschen. Würzburg: Kabitzsch 1915/20.  
 Brumpt, E.: Précis de Parasitologie. 3. Aufl. Paris: Masson 1922.  
 Byam, W. and Archibald, R. G.: The Practice of Medicine in the Tropics. London: Frowde and Hodder & Stoughton 1921/23.  
 Castellani, Aldo and Chalmers, A. J.: Manual of Tropical Medicine. 3. Aufl. London: Bailliére 1919.  
 Chanal, L.: Rôle pathogène des Moustiques en Pathologie humaine et comparée. Lab. Paras. Fac. Med. Paris: Vigot Frères 1921.  
 Chandler, A. C.: Animal Parasites and Human Disease. 2. Aufl. London: Chapman and Hall, Ltd. 1922.  
 Chapin, C. V.: The Sources and Modes of Infection. 2. Aufl. New York: John Wiley and Sons 1912.

<sup>1)</sup> Die Abhängigkeiten dieser wiederum von geographischer Lage, Klima, Boden usw. sind nur noch in Ausnahmefällen Aufgaben des Epidemiologen.



- Collier, A. W.: Die Rolle der Wanze als Krankheitsüberträger. Verhandl. d. dtsh. Ges. f. angew. Entomologie, 4. Mitgl.-Vers. Juli 1924. Herausgeg. von Stellwaag. Berlin: Parey 1924.
- Doane, R. W.: Insects and Disease. London: Constable 1910.
- Doflein, F.: Lehrbuch der Protozoenkunde. 4. Aufl. Jena: Fischer 1916.
- Ealand: Insects and Man. London: Grant Richards Ltd. 1915.
- Göldi: Die sanitärisch-pathologische Bedeutung der Insekten etc. Berlin: Friedländer 1913.
- Graham Smith: Flies in relation to Disease. Non Blood Sucking Flies. 1. Aufl.
- Hermes: Medical and veterinary Entomology. New York: McMillan 1915.
- Hindle, E.: Flies in Relation to Disease. Blood Sucking Flies. Cambridge: At the Univ. Press. 1914.
- Hirst, S.: Species of Arachnida and Myriopoda injurious to Man. Brit. Mus. Nat. Hist. London. Econom. Ser. Nr. 6, 1917.
- Kolle, W. und Wassermann, A. von: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 2. Aufl. Jena: Fischer 1912/13.
- de Langen, C. D. und Lichtenstein, A.: Leerboek der Tropische Geneeskunde. Weltevreden: Kolff 1923.
- Lavier, Georges: Les Parasites des Invertébrés hématophages. Paris: Vigot 1921.
- Lloyd, L. L.: Lice and their Menace to Man. London: Frowde and Hodder & Stoughton 1919.
- Martini, E.: Lehrbuch der medizinischen Entomologie. Jena: Fischer 1923.
- Megnin: Les Parasites et les Maladies parasitaires. Paris 1880.
- Mense, C.: Handbuch der Tropenkrankheiten. 3. Aufl. Leipzig: Barth 1924 u. f.
- Mohr, L. und Staehelin, R.: Handbuch der inneren Medizin. Berlin: Julius Springer 1911/19.
- Neumann-Mayer: Atlas und Lehrbuch wichtiger tierischer Parasiten und ihrer Überträger. München: Lehmann 1914.
- Neveu-Lemaire: Parasitologie des animaux domestiques. Paris: Lâmarre 1912.
- Nocht, B.: Tropenhygiene. 2. Aufl. Berlin u. Leipzig: Samml. Göschen 1923.
- Nuttal, G. H.: On the rôle of insects, arachnids, myriapods as carriers in the spread of bacterial and parasitic diseases of man and animals. A critical and historical study. Johns Hopkins Hosp. reports 8, S. 1. 1900.
- Patton and Cragg: A textbook of medical entomology. London: Christian Literature Soc. for India 1913.
- Pierce, W. D. and others: Sanitary Entomology. Boston, Mass.: The Gorham Press. 1921.
- Prowazek, S. von: Handbuch der pathogenen Protozoen. Leipzig: Barth 1912/21.
- Railliet: Traité de Zoologie médicale et agricole. S. 601 ff. Paris: Asselin & Houzeau 1895.
- Riley and Johannsen: Handbook of medical Entomology. Ithaca: Comstock 1915.
- Tullgren: Våra snyltgäster inomhus och i ladugården bland insekter och spindeldjur. Stockholm 1914.
- Vaughan: Epidemiology and public Health. Bd. II, 917 S. St. Louis: Mosby Company. 1923.

#### Helminthen.

- Ashburn and Craig: A new blood filaria of man: *Filaria philippinensis*. Americ. Journ. of the med. sciences. Sept. 1906.
- Observations on *Filaria philippinensis* and its development in the mosquito. Philippine Journ. of science Bd. 2, Nr. 1, S. 1. 1907.
- Bahr: Filariasis and Elephantiasis in Fidji. Journ. of the London school of trop. med. Suppl. 1. London 1912.
- Balfour: Fourth Rept. of the Willcome trop. Res. Labor. at the Gordon Memorial Coll. Khartoum Bd. A, S. 347. London 1911.
- Bancroft: On the metamorphosis of the young form of *filaria bancrofti* Cobbold etc. Journ. of trop. med. a. hyg. 1899—1900, S. 91 und 149.
- Preliminary notes on the intermediary host of *Filaria immitis*, Leidy. Ebenda 1901, S. 347.
- Some further observations on the life history of *Filaria immitis*, Leidy. Brit. med. Journ. Bd. 1, S. 822. 1904.
- Baretto: A propos de la *Filaria volvulus* Leuck. Rev. méd. hyg. trop. 1904.

- Bastian: Note on the probable mode of infection by the so-called *Filaria perstans*, and on the probability that this organism really belongs to the genus *Tylenchus*. *Lancet* Bd. 1, S. 286. 1904.
- Baylis, H. A.: On *Gongylonema* collected in Italy. *Journ. of trop. med. a hyg.* Bd. 28, S. 71. 1925.
- Beneden, P. J. van: Mémoire sur les Vers intestinaux. Paris: 4°, avec 12 pl. 1858.
- Bernhard u. Bauche: Conditions de propagation de la filariose sous-cutanée du chien. *Stegomyia fasciata* hôte intermédiaire de *Dirofilaria repens*. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 6, S. 89. 1913.
- A propos de la *Filaria volvulus* Leuck. *Rev. méd. hyg. trop.* 1904.
- Blacklock: The signs of filarial disease. *Ann. of trop. med. a. parasitol.* Bd. 16, Nr. 2, S. 107—117. 1922.
- Blaie, K. G.: Some Notes of the Insect, Intermediary Hosts of *Gongylonema*. *Journ. of trop. med. a hyg.* Bd. 28, S. 76. 1925.
- Blocklock, B.: The Signs of filarial Disease. *Ann. of trop. med. a. parasitol.* Bd. 16, Nr. 2, S. 107—117. 1922.
- Breinl: Preliminary note on the development of the larvae of *Dirofilaria immitis* in dog fleas *Ctenocephalus felis* and *canis*. *Ann. of trop. med. a parasitol.* Bd. 14, S. 389. 1920/21.
- Bremsler, J. G.: Über lebende Würmer im lebenden Menschen. Wien 1819. 4°.
- *Icones helminthum, systema Rudolphii entozoologicum illustrantes Viennae 1824, Fol. (Paris 1837.)* 1819.
- Brug: Onderzoek naar de geschiktheid van *Culex fatigans* te Batavia als overbrenger van *Filaria bancrofti*. *Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind.* Bd. 60, S. 612. 1920.
- Brumpt: A propos de la *Filaria volvulus* Leuck. *Rev. de méd. et hyg. trop.* 1904.
- Calandruccio: Ulteriori ricerche sulla *Taenia nana*. *Boll. acad. gioenia Catania* Bd. 89, S. 15—19. 1906.
- Christy: The distribution of sleeping sickness, *Filaria perstans* etc. in East Equatorial Africa. *Repts. of Sleeping Sickness Comm.* Bd. 2, S. 1. London 1903.
- „Tick fever“ in man. Thomson Yates and Jonston Labor. *Rep.* Bd. 5, S. 187. 1903.
- Cilento: Possibilities in the transmission of *Onchocerca gibsoni*. *Med. journ. of Australia* Bd. 1, S. 445. 1923.
- Cobbold: *Parasites.* London 1879.
- Connal: The prevalence of Filarial embryos in the blood of the Lagos natives. *Journ. of trop. med. a. hyg.* Bd. 15, Nr. 1, S. 5, 1912.
- Connal and Connal: A preliminary note on the development of *Loa loa* (Guyet) in *Chrysops silacea* (Austen). *Trans. R. Soc. trop. med. hyg.* Bd. 15, S. 131. London 1921/22, s. a. *Lancet* 19. III. 1921.
- The development of *Loa loa* (Guyet) in *Chrysops silacea* (Austen) and in *Chrysops dimidiata* (van der Wulp). *Ebenda* Bd. 16, Nr. 1—2, S. 64—89. 1922/23.
- Corson: The occurrence of the larvae of *Onchocerca volvulus* (Leuckart 1893), in the skin of natives of the Gold Coast. *Ann. of trop. med. a. parasitol.* Bd. 16, S. 407. 1922.
- Cruikshank and Wright: Filariasis in Coch. *Indian journ. of med. research* Bd. 1, H. 4, S. 741. 1915.
- Daniels and Alcock: Diseases due to the Metazoa. *Trop. med. hyg.* London 1910, S. 2.
- Diskussion on Filariasis. *Journ. of trop. med. a. hyg.* Bd. 16, S. 269. 1913.
- Dunderdale: Notes on the Incidence of filarial infection in the Neighbourhood of Lamu, British East Africa. *Trans. r. soc. trop. med. hyg.* Bd. 15, S. 190—197. London 1921/22.
- Dutcher and Whitmarsh: The Results of Blood Cultures from Thirty-Six Individuals with their possible Bearing on the Etiology of the So-called Filarial Diseases. *Americ. journ. of trop. Diseases* Bd. 3, S. 69. 1915/16.
- Dutton, J. E.: Some points connected with human filariasis. *Brit. med. journ.* Bd. 2, S. 612. 1901, und *Journ. of trop. med. a. hyg.* Bd. 4, S. 272 u. 409. 1901.
- Edwards: The carriers of *Filaria Bancrofti*. *Journ. of trop. med. a. hyg.* Bd. 25, S. 168—170. 1922.
- Engelard: Beobachtungen über den Turnus und das prozentuale Vorkommen der *Microfilaria bancrofti* in Deutsch-Ostafrika. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* Bd. 24, S. 51. 1920.
- Engelard und Manteufel: Ergebnisse einiger Untersuchungen über Mikrofilarien bei Menschen. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* Bd. 15, S. 721. 1911.

- Eysell: Die Stechmücken. Menses Handb. d. Tropenkrankh. Bd. 2. Leipzig 1905.
- Fedtschenko: Bau u. Entwicklung d. *Filaria*. Ber. d. K. Ges. d. Frd. d. Nat. Antrop. u. Ethnogr. Bd. 8, I, S. 71. Moskau 1879.
- Feldmann: Über *Filaria perstans* im Bezirk Bukoba. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 8, S. 285. 1904.
- Über *Filaria perstans* im Bezirk Bukoba. II. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 9, S. 62. 1905.
- Fibiger: Untersuchungen über eine Nematode (*Spiroptera* n. sp.) u. deren Fähigkeit, papillomatöse u. carcinomatöse Geschwulstbildungen im Magen der Ratten hervorzurufen. Zeitschr. f. Krebsforsch. 1913.
- Fülleborn: Über Versuche an Hundefilarien und deren Übertragung durch Mücken. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1908. Beih. 8, S. 309.
- Untersuchungen an menschlichen Filarien und deren Übertragung auf Stechmücken, Ebenda 1908. Beih. 9, S. 353.
- Beiträge zur Morphologie und Differentialdiagnose der Mikrofilarien. Ebenda 1913. Beih. 1, S. 1.
- Untersuchungen über die chemotakt. Wirkung d. Malp. Gef. von Stechmücken auf Hundemikrofil. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 65. S. 349. 1912.
- Flu: Some notes on an inquiry on the spread of *Filaria bancrofti* among the native inhabitants of Weltevreden. Mededeel. Burg. Geneesk. Dienst Neederlandsch Ind. 1921, S. 331—363. Batavia.
- Galli Valerio: L'état actuel de nos connaissances sur le rôle des mouches. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 54, S. 193. 1910.
- Notes de Parasitologie. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 39, S. 230. 1905.
- Goeze, J. A. E.: Versuch einer Naturgeschichte der Eingeweidewürmer tierischer Körper. 4<sup>o</sup>, S. 471 mit 44 Taf. Blankenburg 1782.
- Grassi: Gazzetta d. ospedali. Nr. 59. Les méfaits des mouches. 1883.
- Grassi, B.: Beitrag zur Kenntnis des Entwicklungszyklus von 5 Parasiten des Hundes. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 4, S. 609. 1888.
- Ciclo evolutivo della *Spiroptera* (*Filaria*) *sanguinolenta*. Giorn. di anat., fisiol. Pat. d. animali Bd. 20, S. 99. 1888.
- Die *T. nana* u. ihre medizin. Bedeutung. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 1, S. 97. 1887. — Einige weitere Nachrichten über *T. nana*. Ibid. Bd. 2, S. 282. 1887. — Entw. d. *T. nana*. Ibid. S. 305. — Cenno prev. int. ad una nuova mal. par. nell' uomo. Gazz. de ospit. Bd. 8, S. 450, 619. 1886.
- Grassi, B. und Calandrucchio: Über einen *Echinorrhynchus*, der auch im Menschen parasitiert. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 3, S. 521. 1888.
- Grassi, B. u. G. Noè: Sul ciclo evol. di *Filaria bancrofti* e. d. *Fil. immitis*. Ric. Lab. di Anat. norm. R. Univ. Bd. 8, S. 275. 1901.
- Übertragung der Blutfilariae ganz ausschließlich durch den Stich von Stechmücken. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 28, S. 652. 1900.
- Grassi, B. u. G. Rovelli: Embryol. Forsch. an Cestoden. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 5, S. 370. 1889.
- Ric. embr. sui Cestodi. Atti d. accad. Gioen. nat. in Catania Bd. 4, IV. 1892.
- Green: Notes on the prevalence of Filariasis in the Calcutta Police Force. Indian med. gaz. 1902, S. 91—92.
- Hodges: Sleeping sickness and *Filaria perstans* in Busoga and its neighbourhood, Uganda Protectorate. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 5, S. 293. 1902.
- Houllon und Bauvallet: Rapport sur l'épidémie de fièvre jaune à Grand-Bassam. 18. Aug. bis 8. Sept. 1922. Ann. méd. pharm. colon. Bd. 21, Nr. 1, S. 42—52. 1923.
- Howard, Dyar und Knab: The Mosquitoes of North and Central America and the West Indies. Washington 1913.
- James: On the metamorphosis of the *Filaria sanguinis hominis* in Mosquitos. Especially with reference to its metamorphosis in the *Anopheles Rossii* and other mosquitos of the *Anopheles* genus. Brit. med. journ. Bd. 2, S. 533. 1900.

- Janicki und Rosen: Le cycle évolutif du *Dibothriocephalus latus*. Bull. soc. Neuchâtel des sc. Bd. 42, S. 19—53. 1917.
- Johnson: Filial infection. Verh. d. 8. Jahresvers. d. South. med. assoc. z. Richmond 9. bis 12. November 1914. 1915.
- Johnston: Notes on some Entozoa. Proc. r. soc. Queensl. Bd. 24, S. 63. 1913.
- Joyeux: Sur le cycle évolutif de quelques Cestodes. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 9, S. 578. 1916.
- Kaiser, J.: Über die Entwicklung d. *Echinorhynchus gigas*. Zool. Anz. Bd. 10, S. 414. 1887.
- Die Acanthocephalen u. ihre Entwicklung. Bibl. zool. Bd. 7. Kassel 1893.
- Kawakami: The report on the filariasis. Japan med. world Bd. 2, Nr. 9, S. 251—254. Tokio 1922.
- Kleine: Die Übertragung von Filarien durch Chrysops. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 80, S. 345. 1915.
- Kosuge, I.: Beiträge zur Biologie der *Microfilaria immitis*. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 28, S. 340—351. 1924.
- Küchenmeister, F.: Die in und an dem Körper des lebenden Menschen vorkommenden Parasiten. Leipzig 1855. 8° mit 14 Tafeln.
- Lebrede: Metamorphosis of *Filaria* in the body of the mosquito (*Culex pipiens*). Journ. of infect. dis. Suppl. Bd. 1, S. 332. 1905.
- Leiper: Report of the Helminthologist, London School of Tropical Medicine. Rpt. to the Advisory Comm. of the Tropical Dis. Res. Fond. 1913.
- Leon: Bull. de Méd. et Naturalistes Jassy Nr. 9 u. 10. 1908.
- Leuckart, R.: Die menschlichen Parasiten u. die von ihnen herrührenden Krankheiten, Bd. 1. Leipzig 1863; Bd. 2. Leipzig 1876. 8°.
- Commentatio de statu embrionali et larv. *Echinorrhynch*. Lipsiae 1873.
- Die Parasiten d. Menschen u. die von ihnen herrührenden Krankheiten. 2. Aufl., Leipzig 1779—1901. Die Protozoa, Cestodes, Trematodes Hirudinei (fortges. v. Brandes) umfassend.
- Lewis, T. R.: On a haematozoon inhabit. human blood. Calcutta 1872. 2. Aufl. 1874.
- T. R.: The pathol. signific. of nematode haematozoa. Calcutta 1874.
- Looss: Zur Lebensgeschichte des *Ankylostoma duodenale*. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 24, S. 483. 1898.
- Von Würmern u. Arthropoden hervorgerufene Erkrankungen. Menses Handb. d. Tropenkrankh. Bd. 1, S. 77. Leipzig 1905.
- Lopez Neyra u. Munoz Medina: Studien über die Entwicklung gewisser Arten des Genus *Dipylidium* Leuckart. Bol. R. soc. esp. historia natur. Bd. 19, S. 494—506. Madrid 1919.
- Low: A recent observation on *Filaria nocturna* in *Culex*: probable mode of infection of man. Brit. med. journ. Bd. 1, S. 1456—1457. 1900.
- Malarial and filarial diseases in Barbados. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 4, S. 283. 1901.
- Notes on *Filaria demarquaii*. Brit. med. journ. Bd. 1, S. 196. 1902.
- The development of *Filaria nocturna* in different species of mosquitos. Brit. med. journ. Bd. 1, S. 1336. 1901.
- *Filaria perstans*. Journ. of trop. med. a. hyg. 1903, S. 180 u. 198 und Brit. med. journ. Bd. 1, S. 722. 1903,
- The unequal distribution of filariasis in the tropics. Journ. of trop. med. a. hyg. 1908, S. 59.
- The life of filarial embryos outside the body. Journ. of trop. med. a. hyg. 1912, S. 338.
- Macfie: Observations on the rôle of Cockroaches in Disease. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 16, Nr. 4, S. 441—448. Liverpool, Dez. 1922.
- Macfie and Corson: Observations on *Onchocerca volvulus*. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 16, S. 459. 1922.
- A new species of filarial larva found in the skin of natives in the Gold Coast. Ebenda 1922, S. 465—471.
- Mackenzie: Transact. of the pathol. soc. London. Bd. 23, S. 394. 1881—82. Zitiert nach Fülleborn.
- Maitland: Note on the etiology of filariasis. Brit. med. journ. Bd. 2, S. 537. 1900.

- Manson: China Imperial Marine Customs Med. hepts. Shanghai 1882, Nr. 23, S. 1. Zit. n. Panel S. 199.
- The metamorphosis of *Fil. sang. hom.* in the mosquito. *Transact. linn. soc.* Bd. [2] 2, S. 10. 1884.
- The *Filariæ sanguinis hominis* and *Filaria* disease. *Davidsohns Hygiene a. Diseases of warm Climates*, S. 738—851. Edinburgh and London 1893.
- The *Filaria sanguinis hominis* major and minor, two new species of *Haematozoa*. (*The Lancet* Bd. 1, S. 4.) *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 2, S. 298. 1891.
- Geograph. distrib. of *Filaria sanguinis hominis diurna*. *Transact. VII. internat. Congr. of Hygiene and Demography* Bd. 1, S. 79. London 1891.
- Maxwell: *Filariasis in China*. *Philippine journ. of science.* Bd. 19, Nr. 3, Sept., S. 257—327. Manila 1921.
- Melnikow, W.: Über d. Jugendzust. d. *Taen. cucum.* (*Arch. f. Naturgesch.* Bd. 35, I, S. 62. 1869.)
- Narayan: Observations on the morphology and lifecycle of *Filaria recondata*, Grassi. *Agric. Res. Inst. Pusa. Bull.* 144, S. 7. 1923.
- Nicoll, W.: On the part played by flies in the disposal of eggs of parasitic worms. Reports of the local government board on *Publ. Health and Med. Subj.* N. S. 1911, S. 53.
- Nicoll and Minchin: Two species of cysticercoïds from the rat-flea (*Ceratophyllus fasciatus*). *Proc. of the zool. soc. of London* 1911, S. 9.
- Noè: Sul ciclo evolutivo della *Filaria bancrofti* Cobbold e della *F. immitis* Leidy. *Ricerche fatte nel labor. di anat. normale Univ. di Roma etc.* Bd. 8, S. 275—353. 1901.
- Pallas: *Neue Nord. Beiträge* Bd. 1, S. 43 u. Bd. 2, S. 80.
- Penel: *Les Filaires du Sang de l'Homme*. 2<sup>e</sup> éd., Paris 1905.
- Phalen and Nichols: Notes on the distribution of *Filaria nocturna* in the Philippine Islands. *Philippine journ. of science* Bd. 3, S. 305. 1908.
- The distribution of *Filaria* in the Philippine Islands. *Ebenda* Bd. 4, S. 127. 1909.
- Ransom: The Life-History of *Habronema Muscae* (Carter), a parasite of the Horse transmitted by the House-Fly. U. S. Dept. of Agriculture, Bureau of Animal Industry, *Bulletin* No. 163. Washington 1913.
- Ransom and Hall: The Life-History of *Gongylonema scutatum*. *Journ. of parasitol.* Bd. 2, S. 80—86. 1916.
- Ringenbach et Guyomarc'h: La filariose dans les régions de la nouvelle frontière Congo-Cameroun. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 7, S. 619. 1914.
- Robles: Onchocercose humaine au Guatémala produisant la cécité et l'érysipèle du littoral. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 12, S. 442. 1919.
- Rodhain et van den Branden: Recherches diverses sur la *Filaria* (*Onchocerca*) *volvulus*. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 9, S. 186. 1916.
- Roy and Bose: *Filariasis at Puri*. *Indian med. gaz.* Bd. 57, S. 281—286. Calcutta 1922.
- Rudolphi, C. A.: *Entozoorum sive vermium intestinalium historia naturalis*. I., Amstelod. 1808; II., 1809, 8<sup>o</sup> cum 18 tab. — *Entozoorum synopsis*. Berol. 1819, 8<sup>o</sup> cum 3 tab.
- Sambon: Remarks on the life-history of *Filaria bancrofti* and *Filaria immitis*. *Lancet* Bd. 2, S. 422. 1902.
- Diskussion zu Low, 1908.
- Researches on the Epidemiology of cancer. *Journ. of trop. med. a hyg.* Bd. 28, S. 39. 1925.
- Scheube: *Die Krankheiten der warmen Länder*. 4. Aufl. Jena 1910.
- Schneider, A.: *Entwicklung d. Echinorrhynchus gigas*. (*Sitzungsber. Oberhess. Ges. f. Natur- u. Heilkunde* 1871, S. 1.)
- Shattuck, G. Ch.: A Case of *Filariasis* apparently contracted in Boston. *Boston med. a. surg. journ.*, July 26, Bd. 189, Nr. 4, S. 142—144. 1923.
- Sonsino, P.: *Ric. s. ematoz. del cane e sul ciclo evol. d. T. cucum.* (*Atti d. soc. Toscana sc. nat.* Bd. 10, S. 1. 1888.)
- Stein: *Zeitschr. f. wiss. Zool.* Bd. 2, S. 210. 1850.
- Stewart: On the development of *Ascaris lumbricoides* Lin. and *Ascaris suilla* Duj. in the rat and mouse. *Parasitology* Bd. 9, S. 213. 1916/17.
- Stewart, F. H.: On the life history of *Ascaris lumbricoides*. *Brit. med. journ.* Bd. 2, S. 5 u. 474 u. 753. 1916.

- Stewart, F. H.: Further experiments on *Ascaris* infection. Brit. med. journ. Bd. 2, S. 486. 1916.
- Stiles, Ch. W.: Sur l'hôte interméd. de l'*Echinorhynchus gigas* en Amérique. (C. R. soc. biol. Bd. 9, III, S. 764.) Paris 1891.
- Suganuma: Beiträge zur Kenntnis über die Periodizitäts- oder Turnusfrage der *Filaria bancrofti*. Japanisch. Jg. Kw. Z. Bd. 35. 1921.
- The thread worm *Gongylonema hominis* introduced into man by insects. Entom. News. Bd. 32, S. 280—281. Philadelphia 1921.
- Sweet, W. C.: The Periodicity of *Microfilaria bancrofti* in Brisbane. Health, Melbourne Mar. Bd. 2, Nr. 2, S. 42—46. 1924.
- Thiroux, A.: Les fil. embryon du sang des indig. de l'Afrique occ. franç. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 5, S. 438. 1912.
- Travassos: Contribuições para o conhecimento da fauna helmintologica brasileira. Parte I. Mem. do Inst. Osw. Cruz. Bd. 9. 1917.
- Walker: The morphology of the adults of the filaria found in the Philippine Islands. Philippine Journ. of science 1914, Abteilung B, Bd. 9, Nr. 6, S. 483. 1915.
- Walker, M. J.: Some observations on the transmission of *Filaria bancrofti* in Queensland. Australian Journ. of exp. biol. a. med. science, June 16, Bd. 1, Pt. 2, S. 39—45. 1924.
- Ward: *Gongylonema* in the Role of a human Parasite. Journ. of parasitol. Bd. 2, S. 119—125. 1916.
- Wellmann: Preliminary note on some bodies found in ticks — *Ornithodoros moubata* (Murray) — fed on blood containing embryos of *Filaria perstans* (Manson). Brit. med. journ. Bd. 2, S. 142. 1907.
- Wolffhügel, K.: Sobre *Echinorrh. hirudin*. (Rev. d. Centro de Estud. de Agron y Veterin. Buenos Ayres 1908.)
- Versuche mit dem Riesenkratzer. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 26, S. 177. 1924.
- Yakimoff, Schokhor, Koselkine, Winogradoff et Demidoff: La microfilirose de chevaux au Turkestan. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 7, S. 189. 1914.
- Yamada: Description of ten new species of *Aedes* found in Japan, with notes on the relation between some of these mosquitoes and the larva of *Filaria bancrofti*, Cobbold. Annot. Zool. Japonensis Bd. 10, S. 45—81. 1921.
- Yamada, Shiro: Supplementary Contribution to the Study of *Sparganium mansoni*, Cobbold. Osaka Igakkwai Zasshi. Journ. of Osaka med. soc., Febr. Bd. 22, Nr. 2, 1923 (summarized in Japan med. world. Tokio, 1923, Aug. 15. Bd. 3, Nr. 8, S. 191).
- Ziemann: Beitrag zur Filariakrankheit des Menschen und der Tiere in den Tropen. Dtsch. med. Wochenschr. 1905, S. 420.

#### Insekten usw.

- Blanchard: Zitiert nach Surcouf.
- Dunn, L. H.: The tick as a possible agent in the collocation of the eggs of *Dermatobia hominis*. Journ. of Parasitol. Bd. 4, S. 154. Urbana 1918.
- Knab, F.: Egg disposal in *Dermatobia hominis*. Proc. entom. soc. Bd. 18, S. 179. Washington 1916.
- Lutz: Contribuições ao conhecimento dos Oestrideos brasileiros. Mem. do Inst. Oswaldo Cruz Bd. 9, S. 94. 1917.
- Morales: Zitiert nach Surcouf.
- Neiva, A.: Informações sobre o berne. Mem. do Inst. Oswaldo Cruz Bd. 6, S. 206. 1914.
- Neiva e Gomes: Biologia da mosca do berne (*Dermatobia hominis*), observada em todas as suas fases. Annaes Paulistas de Med. e Cir. Bd. 8, S. 197. 1917.
- Nuñez-Tovar: Zitiert nach Surcouf.
- Peryassú, A.: Os mosquitos portadores de ovos da mosca do „Berne“. (Nota prévia). A Folha Med. Bd. 3, S. 105. 1922.
- Rinconez: Zitiert nach Surcouf.
- Schulze, H.: Über die Biologie von *Tyroglyphus mycophagus* (Mégnin). Zeitschr. f. Morphol. u. Oekolog. d. Tiere Bd. 2, H. 1—2, 20. Oktober 1924.
- Surcouf: La transmission du ver macaque par un moustique. C. R. acad. sc. Bd. 156, S. 1406. Paris 1913.

## Hämosporidaen (Malaria u. a.).

- Abbatucci, S.: Le paludisme dans ses rapports avec la situation économique de la Corse. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 15, S. 92. 1922.
- Aldershoff und Korteweg: Jahresbericht der Malariakommission für Nordholland für 1920. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. S. 2055. 1921.
- Annett, Dutton and Elliot: Report on the Malaria Expedition to Nigeria. Part. II. Filariasis. Mem. IV. Of the Liverpool. School of Trop. Med. 1901.
- Babault: Observations sur l'adaptation zoophile des Anophèles in Savoie. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 14, S. 564. 1921.
- Bahr: Studies on malaria in Ceylon. Parasitology Bd. 7, S. 135. 1914.
- On the transmission of the subtertian malaria parasite (*Plasmodium falciparum* Welch 1897) by Egyptian Anopheles. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 30, S. 606. 1918.
- Barber: Some observations and experiments on malayan Anopheles with special reference to the transmission of malaria. Philippine journ. of science Bd. 13, S. 1. 1918.
- Some notes on the relation of domestic animals to Anopheles. Public health reports. Bd. 39, S. 139. 1924.
- Barber and Hayne: Some observations on the dispersal of adult Anopheles. Public health reports Bd. 39, S. 195. 1924.
- Barzilai - Vivaldi und Kauders: Über Impfmalaria. Wien. klin. Wochenschr. 1924, S. 1055.
- Bastianelli, Bignami e Grassi: Coltivazione delle semilune malariche dell' uomo nell' Anopheles claviger Fabr. Atti d. R. accad. d. Lincei. Seduta del 4. Dec. 1898.
- Beauperthuy: Gaceta official de Cumana. Venezuela, 23. May 1854.
- Ben Harel: Studies on Bird Malaria in Relation to Mechanism of Relapse. Americ. journ. of hyg. Bd. 3, S. 652. 1923.
- Bentley: A new Conception regarding Malaria. Proceeding III. Meeting etc. Nov Simela. 1913.
- Bentley, C. A.: Reports of an Investigation into the causes of Malaria in Bombay and the measures necessary for its Control. 1911.
- Bentmann: Über die Malaria im Taurus. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 686.
- Bertels: Über Malaria und Anopheles in Riga und Umgebung. St. Petersb. med. Wochenschr. 1911, Nr. 22.
- Bignami: Le ipotesi sulla biologia dei parassiti malarici fuori dell' uomo. Policlinico. Rome, 15. Juli 1896.
- Come si prendono le febre malariche. Ricerche sperimentali. Boll. d. R. accad. med. di Roma, 15. Nov. 1898.
- Bonservizi: Corriere Sanitario di Milano. 25. Januar 1903 und 1. Oktober 1905. Zitiert nach Grassi.
- Braddock, Ch. S.: Some Notes on malaria fever as seen in the jungle. New York med. journ. a. med. record, 17. Aug. 1907.
- Tropical Malaria and its Causes. New York med. journ. a. med. record 1914, Nr. 20, S. 976.
- Breemen, van: Verdere gegevens betreffende het malariavraagstuk te Weltevreden en Batavia. Meded. v. burgerl. Geneesk. Dienst Nederl. Indie Bd. 4, S. 62. 1920.
- Bresslau: Beiträge zur Kenntnis der Lebensweise unserer Stechmücken. Biol. Zentralbl. Bd. 37, S. 507. 1917.
- Brulé et Jolivet: Cinq cas de paludisme autochtone apparus simultanément dans une ferme belge. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris (3) Bd. 32, S. 2304. 1916.
- Bull and Root: Preferential feeding experiments with anopheline mosquitoes. Americ. journ. of hyg. Bd. 3, S. 514. 1923.
- Bull and Reynolds: Preferential feeding experiments with anopheline mosquitoes. II. Americ. journ. of hyg. Bd. 4, S. 109. 1924.
- Carter: Effect of Anopheles punctipennis on the natural conveyance of malarial fever. Public health reports Bd. 33, S. 572. 1918.
- Celli und Marchiafava: Über die Malariafieber Roms, namentlich im Sommer und Herbst. Berlin. klin. Wochenschr. 1890, S. 1010.
- Celli: Atti della Soc. studi d. malaria Bd. 3. 1903.

- Cheinnisse, L.: La Théorie des moustiques peut-elle être admise comme base unique de l'étiologie et de la prophylaxie du paludisme et de la fièvre jaune? *La Semaine médicale* 1904, Nr. 23.
- Christophers, S. R.: Malaria in the Andamans. *Sci. mem. by off. of med. a. sanit. depts. Gov. India*, N. S. 1913, Nr. 56.
- Malaria in the Punjab. *Scientific Memoirs Off. of med. a. sanit. depts. Gov. India* 1911, Nr. 46.
- The Mechanism of immunity against Malaria in communities living under hyperendemic conditions. *Indian journ. of med. research* Bd. 12, Nr. 2, S. 273—294. 1924.
- Christophers and Harvey: Malaria research and preventive measures against malaria in the Federated Malay States and the Dutch East Indies. *Indian journ. of med. research* Bd. 10, S. 759. 1922/23.
- Cot et Hovasse: Quelques remarques sur les anophélines de Macédoine. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 10, S. 890. 1917.
- Cragg: The Zoophilisme of Anopheles in relation to the epidemiology of malaria in India: A suggestion. *Indian journ. of med. research* Bd. 10, S. 962. 1923.
- Darling: Transmission of malarial fever in the Canal Zone by Anopheles mosquitoes. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 53, S. 2050. 1909.
- Factors in the transmission and prevention of malaria in the Panama Canal Zone. *Ann. of trop. med. a. parasitol.* Bd. 4, S. 179. 1910/11.
- Studies in relation to malaria. *Isthmian Canal Comm. Labor. of the Board of Health, Deptm. Sanitat.* 2. Aufl., 1915.
- Experimental inoculation of malaria by means of Anopheles Ludlowi. *Journ. of exp. med.* Bd. 32, S. 313. 1920.
- Doczewsky, J.: Über die Übertragung der Malaria. *Wratschebnaja gaseta* 1904, Nr. 47, 48 u. 49. *Ref. Fol. haematol.* Bd. 2, Nr. 7, S. 502. 1905.
- Eckstein, F.: Die Verbreitung von Anopheles in Bayern etc. *Zeitschr. f. angew. Entom.* Bd. 8, S. 229, 1922.
- Zur Systematik der einheimischen Stechmücken. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 82, S. 57. 1919.
- Eugling: Über Malariabekämpfung. *Beih. z. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* Bd. 25, S. 1. 1922.
- Über Malaria in Reisgegenden. *Arch. f. Hyg.* Bd. 92, S. 244. 1923.
- Fabbri: La Malaria nella questione meridionale. *Suppl. agli Annali d'Igiene*, 32. Jahrgang, 1922.
- Faber: Malaria. *Nederlandsch tijdschr. v. geneesk.* 1922, 1. Hälfte, S. 1172.
- Falcioni: Sull' esito di una piccola bonifica. *Policlinico, sez. prat.* 1921, S. 120.
- Falleroni: La malaria di Trinitapoli (Foggia) e l'importanza degli animali domestici nella difesa contra la malaria. *Igiene Moderna* Bd. 14, Nr. 7, 8 u. 9. 1921.
- Fermi, Claudio: La Lotta contre la Malaria e la Disinfestione Idro-Aerea Antianofelica. *Angeli. Rom* 1919.
- Feytaud: Sur la présence des moustiques dans la ville de Bordeaux. *Proc. verb. soc. lim.* Bd. 70, S. 63. Bordeaux 1917.
- Feytaud et Gendre: Sur la répartition des gîtes d'Anopheles maculipennis, Hoffmann, et d'Anopheles bifurcatus Meig. *Bull. Soc. path. exot.* Bd. 12, S. 178. 1919.
- Finlay: El mosquito considerado hipoteticamente como agente de transmission de la fiebre amarilla. *Anales de la Real acad. di Ciencias*, 14. Aug. 1881.
- Fry, A. B.: Note on Malaria in Chota-Nagpur. *Paludism.* Nr. 5, Sept. 1912, S. 52.
- Fry: The role of cattle in the epidemiology of malaria. *Indian med. gaz.* 1922, S. 1.
- Fülleborn: Die Malariaklinik und die Bekämpfung der Malaria im Felde. 1917.
- Fülleborn, F.: Über Versuche an Hundefilarien. *Beihefte zum Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene*, Bd. 12, Heft 8, S. 25. 1908.
- Galli-Valerio: La distribution géographique des Anophélines en Suisse au point de vue du danger de formation de foyers de malaria. *Bull. off. internat. d'hyg. publ.* Bd. 9, S. 1566. 1917.
- Manuel pour la Lutte contre les Moustiques. Lausanne und Paris 1906.
- Gaver, van, et Pringault: Contribution à l'étude des Culicidés de la région marseillaise. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 77, S. 401. 1914.



- Gill: The prediction of malaria epidemics. *Indian journ. of med. research* Bd. 10, S. 1136. 1922/23.
- Malaria in the Punjab. The malaria forecast for the year 1922. *Ebenda* Bd. 11, S. 661. 1923/24.
- Malaria in the Punjab. The Epidemic forecast for the Year 1923. *Indian journ. of med. research.* Bd. 12, S. 185. 1924.
- Malaria in England. With special References to the role of temperature and humidity. *Journ. of soc. hyg.* Bd. 19, Nr. 3. 1921.
- The Role of meteorology in Malaria. *Indian journ. of med. research* Bd. 8, S. 633. 1921.
- Goetghebuer: Culcides et Coréthrides de Belgique. *Ann. soc. entom. de belg.* 1910, S. 81, Addit. S. 410.
- Golgi, C: Sulla infezione malarica. *Arch. per le scienze med.* 1885, Nr. 4.
- Sul ciclo evolutivo dei parassiti malarici nella febbre terzana. *Ebenda* Bd. 13. 1889.
- Goyon et Bouvier: La lutte antipaludique dans un régiment d'infanterie coloniale en Orient 1917. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 10, S. 886. 1917.
- Grassi: Rapporto tra la malaria e peculiare insetti (zanzaroni e zanzare palustri). Nota prelim. Policlinico 1898.
- La malaria propagata per mezzo de peculiare insetti. *Atti d. Reale Accad. dei Lincei, rendiconto* 1898.
- Studi di uno zoologo sulla malaria. Roma 1900.
- L'expérience de prophylaxie antimalarique à Fiumicino. *Bull. office intern. hyg. publ.* Bd. 11, S. 592. 1919.
- Osservazioni sulla vita degli anofeli. *Not. I. Atti d. Reale Accad. dei Lincei, rendiconto Classe Sci. fisiche, matemat. e naturali* Bd. 29, S. 307 u. 339. 1920.
- Nuovo Orizzonte nella lotta antimalarica. *Riv. di biol.* Bd. 3, Fasc. 4, S. 421. 1921.
- L'anophele può propagare la malaria anche direttamente? *Atti d. Reale Accad. dei Lincei, rendiconto* Bd. 30, S. 2. 1921.
- Razza biologica di Anofele che non punge l'uomo. Un singolarissimo caso di anofelismo e paludismo senza malaria. *Atti d. Reale Accad. dei Lincei, rendiconto* Bd. 30, S. 11. 1921.
- Osservazioni sulla biologia degli anofeli. *Ann. d'ig.* Bd. 31, S. 453. 1921.
- Animali domestici e malaria. *Ebenda* Bd. 32, S. 421. 1922.
- I cibi preferiti dagli anofeli. *Atti d. Reale Accad. dei Lincei, rendiconto* Bd. 31, S. 496. 1922.
- Ancora sulle preferenze degli anofeli: conseguenze epidemiologiche. *Atti d. Reale Accad. dei Lincei, rendiconto* Bd. 31, S. 535. 1922.
- Grassi, B.: Sulla trasmissione della malaria. *Atti d. Reale Accad. maz. dei Lincei, rendiconti* Bd. 33, H. 10, S. 373—376. 1924.
- Razze biologiche differenti di *Culex pipiens*. In: *Atti d. Reale Accad. dei Lincei, rendiconti* (5), 2. Sem. Bd. 32, H. 12, S. 457—464. 1923.
- Grassie Sella: Lotta antimalarica a Fiumicino. II. *Rel. Min. Int. Direz. Sanità publ. Commis. per lo Studio delle Opere di Piccola Bonifica.* *Ann. d'ig.* Bd. 30, Suppl. 1920.
- Grassi e Bastianelli: *Atti d. Reale Accad. dei Lincei, rendiconto.* 1898.
- Gross, H.: La Piqure de l'Anopheles est-elle le seul mode d'Infection pallustre? *Bull. méd. d'Algérie.* 2. Sér. 15 Année. Janvier et Mars 1904.
- Hardenburg, W.: *Mosquito Eradication.* New York 1922.
- Hanschell: The prevention of sub-tertian malaria. *Trans. R. soc. trop. med. hyg.* Bd. 18, S. 57. 1924.
- Hehir: Hibernating mosquitoes as carriers of malaria. *Indian med. gaz.* Bd. 55, S. 439. 1920.
- Weitere Fundorte von *Anopheles* in Pommern. *Ebenda* Bd. 2. 1921.
- Herold: Zur Verbreitung von *Anopheles maculipennis*. *Abh. d. Pommer. Naturf. Ges.* Bd. 1. 1920.
- Heydon, G. A. M.: Malaria at Rabaul. *Australia* Bd. 2, Nr. 24, S. 625—633. 1923.
- Howard, Dyar and Knab: The mosquitoes of North and Central America and the West Indies. *Carnegie Institution.* Washington 1913.
- Howard, L. O.: On Zoophilism with *Anopheles*. A Review. In: *Journ. of parasitology,* Urbana Bd. 10, H. 4, S. 191—198. 1924.

- Hylkema: The development of the parasites of quartan malaria in the *Myzomyia ludlowi* and their transmission on man. Meded. v. burgerl. geneesk. Dienst Nederl. Indie. 1920, Deel 6, S. 51.
- Iltis: Über die Verbreitung der Malariamücken in Mähren und über die Gefahr einer Malariaendemie. Brünn. Selbstverl. 1921.
- James: Note recording the proof that *Anopheles maculipennis* is an efficient host of the benign tertian malaria parasite in England. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 29, S. 615. 1917.
- Risks of spread of malaria in relation to demobilisation. Rpts. local govt. bd. on publ. health med. subj. London. New Ser. Bd. 123, S. 25. 1919.
- Malaria contracted in England. Transact. of soc. trop. med. hyg. Bd. 12, S. 37. 1918/19.
- Malaria at home and abroad. London. Bale, Sons and Danielsson 1920.
- James, W. M.: The localization of malarial parasites in man. Internat. clin. Bd. 3, Serie 34, S. 34—37. 1924.
- Jamieson: Malaria arising in a non malarial District. Med. journ. of Australia Bd. 1, S. 163. 1915.
- Jancso: Experimentelle Untersuchungen über die Malariainfektion des *Anopheles* und des Menschen beeinflussenden Umstände. Beih. 2 z. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 25. 1922.
- Jones: Malaria and Greek History. Univ. Press Manchester. 1900.
- Kelsch: Zur Verbreitung der Malaria. Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 3, S. 244.
- Kerschbaumer: Malaria, ihr Wesen, ihre Entstehung u. ihre Verhütung. Wien u. Leipzig 1901.
- King, A. F. A.: Insects and disease — mosquitoes and malaria. Pop. sci. monthly. New York, Sept. 1883.
- King, W. V.: Experiments on the development of malaria parasites in three American species of *Anopheles*. Journ. of exp. med. Bd. 23, S. 703. 1916.
- *Anopheles punctipennis*, a host of tertian malaria. Americ. journ. of trop. dis. Bd. 3, S. 426. 1916.
- King: *Anopheles* Infection under natural conditions. Southern med. journ. 1924, S. 596.
- King and Bull: The blood feeding habits of malaria-carrying mosquitoes. Americ. journ. of hyg. Bd. 3, S. 497. 1923.
- Kinoshita: Über die Verbreitung der Anophelen auf Formosa und deren Beziehungen zu den Malariakrankheiten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 10, S. 621. 1906.
- Koch: Über die Entwicklung der Malariaparasiten. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 32, S. 1. 1899.
- Konsuloff: Mückenfauna und Malariabekämpfung in Mazedonien. Jahresber. d. Sofiot. Univ. Bd. 13—14. 1916—1917 u. 1917—1918. 1919.
- Labbé, A.: Recherches zoologiques, cytologiques et biologiques sur les Coccidies. Arch. de zool. exp. et gén. (3) Bd. 4, S. 517. 1897.
- Lancisi: De Noxiis Paludum Effluviis, Eorumque Romediis. Roma 1717.
- Lang: A map showing the known distribution in England and Wales of the Anopheline mosquitoes, with explanatory text and notes. Brit. mus. nat. hist. London 1918.
- Langeron: Sur l'anophélisme et le paludisme en France. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 15, S. 30. 1922.
- Laveran: Note sur un nouveau parasite trouvé dans le sang de plusieurs malades atteints de fièvre palustre. Bull. de l'acad. de méd. Paris 1880.
- Traité des Fièvres palustres. Doin. Paris 1884.
- Legendre: Anophélisme et cuculiculture. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 173, S. 600. 1921.
- Rôle du bétail et de la basse-cour dans le défense contre la malaria. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 170, S. 766. 1920.
- Sur la zoophilie de certains moustiques et son application à la prophylaxie. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 177, S. 790. 1923.
- Des Variations dans le Trophisme des Culicides. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 178, S. 423. 1924.
- Legendre et Oliveau: Le rôle du lapin domestique dans l'attraction et la nutrition d'*Anopheles maculipennis*. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 172, S. 822. 1921.

- L'éger: Grandes lignes de la répartition géographique des zones anophéliques dans le sud-est de la France et méthode d'étude. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 167, S. 399. 1918.
- Moustiques de Camargue. Un Anophéline nouveau pour la faune française, le *Myzorrhynchus sinensis* Wied. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 1609. 1920.
- L'éger et Mouriquand: Sur la répartition des stations d'Anophèles dans le secteur médical Grenoble-Cap-Briançon et indications prophylactiques qui en résultent. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris Bd. 33, S. 16. 1917.
- Anopheles et anciens foyers paludiques dans les Alpes. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 167, S. 461. 1918.
- Léon: Sur l'anophélisme et le paludisme en Roumanie. Lab. paras. fac. méd. Jassy 1923.
- Le Prince and Orenstein: Mosquito Control in Panama. New York and London 1916.
- Levander: Mitteilungen über *Anopheles claviger* Fabr. in Finnland. Acta soc. pro Fauna et Flora Fennica. 1902.
- Liston, Glen: The Distribution of *Anopheles* in Ellichpur Cantonment. Indian med. gaz. 1901, S. 124.
- Löwy: Über die Möglichkeit der Überwinterung infizierter Malaria-Mücken. Med. Klinik 1921, S. 471.
- Lotka: Nature. Febr. 1912, S. 497.
- Science Progress. Bd. 14, S. 413. 1920.
- Lotka and Sharpe: Contribution to the analysis of malaria epidemiology. Americ. Journ. of Hyg. Bd. 3, Jan.-Suppl. 1923.
- Mac Callum: On the flagellated form of the malarial parasite. Lancet, 13. Nov. 1897, S. 1240.
- On the haematozoan infection of birds. Journ. of exp. med. Bd. 3, Nr. 1. 1898.
- Macdonald: On the relation of temperature to malaria in England. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 35, S. 99. 1920.
- Maidl, F.: Die Verbreitung der Anophelen in Niederösterreich. Veröff. d. Volksgesundheitsamts i. Bundesminist. f. soz. Verwaltung Bd. 14, S. 9. 1921.
- Mangkoewinoto: Anophelines of West Java. Meded. v. burgerl. geneesk. Dienst Nederl. Indie 1919, Nr. 2, S. 41.
- Manson: On the nature and significance of the crescentic and flagellated bodies in malarial blood. Brit. med. Journ., 8. Dez. 1894.
- The life-history of the malaria germ outside the human body. Goulstonian Lectures. Lancet, 15., 21., 28. März 1896.
- Surgeon-Major Ronald Ross's recent investigation on the mosquito malaria theory. Brit. med. Journ., 18. Juni 1898, S. 1575.
- The mosquito and the malaria parasite. Brit. med. Assoc. 28. VII. 1898 und Brit. med. Journ. Bd. 2, S. 849—853.
- Maplestone: Malaria in Australia. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 17, S. 213. 1923.
- Marchiafava e Celli: Siehe Celli e Marchiafava 1890.
- Martini: *Anopheles* in Niedersachsen und die Malariagefahr. Hyg. Rundschau Bd. 30, Nr. 22 u. 24. S. 673 u. 737. 1920.
- *Anopheles* in der näheren und weiteren Umgebung von Hamburg. Abh. a. d. Geb. d. Naturwissensch. Herausg. v. Naturwiss. Verein Hamburg 1920.
- Über Stechmücken. Beiheft z. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 24. 1920.
- Die biologische Malariabekämpfung in Mazedonien. Zeitschr. f. angew. Entom. Bd. 7, S. 225. 1921.
- Berechnungen und Beobachtungen zur Epidemiologie und Bekämpfung der Malaria. Hamburg: Gente 1921.
- Kritische Bemerkungen zur Theorie der „misanthropen“ oder „zoophilen“ Anophelen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 26, S. 257. 1922.
- Über das Stechen unserer Stechmücken. Verh. d. deutsch. Ges. f. angew. Entom., 28.—30. September 1921, S. 25. 1922.
- Theoretisches zur Bestimmung der Lebensdauer von Schädlingen auf Grund der *Anopheles*-Untersuchungen von Schüffner und von Grassi. Zeitschr. f. angew. Entom. Bd. 9, S. 133. 1923.

- Martini: Über den heutigen Stand epidemiologischer Malariafragen. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 3, H. 1, S. 1. 1923.
- Über jugoslawische Anophelen mit besonderer Berücksichtigung der Frage der misanthropen Rassen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 28, S. 254. 1924.
- Maxcy and Ziegler: The malaria problem of southeast Missouri. I. General discussion of the locality. Public health reports Bd. 38, S. 233. 1923.
- Mayer: Über die Wanderung der Malariaeizellen in den Stechmücken und die Möglichkeit ihrer Überwinterung in diesen. Med. Klinik 1920, S. 1290.
- Mayne: The occurrence of malaria parasites in *Anopheles crucians* in Nature. Public health reports Bd. 34, S. 1355. 1919.
- How long does a mosquito retain malaria parasites? Public health reports. Bd. 37, S. 1059. 1922.
- Mazza: Sur la durée de l'immunité relative dans le paludisme des oiseaux. Arch. de l'Inst. Pasteur d'Algérie Bd. 1, S. 609. 1923.
- Meer: Die Malaria in Ostpreußen. Dissertation: Königsberg 1916.
- Mitzmain: Tertian malarial fever. Transmission experiments with *Anopheles punctipennis*. U. S. Publ. health rep. Bd. 31, S. 1172. 1916.
- *Anopheles punctipennis* Say. Its relation to the transmission of malaria, report of experimental data relative to subtertian malarial fever. U. S. Publ. health rep. Bd. 31, S. 301. 1916.
- Is mosquito or man the winter carrier of malaria organisms? U. S. Publ. health serv. publ. health Bull. 1916, Nr. 84.
- *Anopheles punctipennis*. A note on its ability to serve as a host for *Plasmodium falciparum*. Public health reports Bd. 32, S. 1081. 1917.
- Montellano, J. F.: Malaria u. Malaria-Prophylaxe in Argentinien [spanisch]. Semana méd. Jg. 30, Nr. 1556, S. 981—995. 1923.
- Montoro de Francesco, G.: Les Anophèles sont-ils les agents uniques et indispensables du Paludisme? Semana méd. 1902, Nr. 20.
- Mührens: Beobachtungen über das Verhalten der Malariaparasiten in der *Anopheles*-mücke. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 25, S. 58. 1921.
- Bericht über eine Malariaexpedition n. Jerusalem. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 69, S. 41. 1913.
- Beiträge zur Frage der gegenwärtigen Verbreitung der Malaria in Nordwest-Deutschland. Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 33 u. 34, S. 588 u. 605.
- Bericht über die Malariabekämpfung in Wilhelmshaven u. Umgegend in der Zeit vom 1. April 1908 bis 31. März 1909. Klin. Jahrbücher Bd. 22. 1909.
- Mührens und Kirschbaum: Weitere parasitologische Beobachtungen bei künstlichen Malariainfektionen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 28, S. 131. 1924.
- Niclot: Anophélisme et paludisme en Haute-Alsace (1915—1918). Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 11, S. 848. 1918.
- Nott, J.: New Orleans med. a. surg. journ. Bd. 1, S. 563. 1848.
- Nuttall: Hyg. Rundschau 1899, S. 209, 275, 393, 503, 606.
- Palladius: De Re Rustica. Lib. I. 4. Jahrhundert.
- Péju et Cordier: Paludisme et topographie anophélienne en Argonne à propos d'une épidémie de paludisme autochtone. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 12, S. 23. 1919.
- Perry, E. L.: Malaria in the Punjab. Malaria in the Gujrat District in the Punjab during 1908/1909. Paludism. 1910, Nr. 1, S. 44.
- Peryassú: Os Anophelineos do Brasil. Arch. d. mus. nac. Rio de Janeiro Bd. 23, S. 2. 1921.
- Petit et Tournaire: Sur la répartition des gîtes d'*Anophèles* dans l'arrondissement de Bergerac (Dordogne). Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 12, S. 332. 1918.
- Pezza: Studi sperimentali sulla profilassi antimalarica in risaia. Atti della soc. studi della malaria Bd. 6, S. 217. 1905.
- Pfeiffer, R.: Beiträge zur Protozoenforschung. I. Die Coccidienkrankheit der Kaninchen. Berlin 1892.
- Piras: [L'anophélisme sans malaria dans la province de Gênes]. Igiene moderna Bd. 13, S. 1. 1920.
- Pittaluga, G.: Arbeiten der Malariakommission. Siglo med. Bd. 72, Nr. 3644, S. 981—982. 1923.

- Plehn, A.: Die Ergebnisse der neuesten Forschungen auf dem Gebiet der Malaria-Epidemiologie. Arch. f. Hyg. Bd. 49, S. 1. 1904.
- Zur Epidemiologie der Malaria. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 23, S. 371. 1919.
- In der Diskussion zu Stadelmann. Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 1730.
- Zur Lehre von der Einheit der Malariaerreger. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 24, S. 225. 1920.
- Polizzotti: Sulla riviviscenza della malaria per modificazioni di ambiente. Giorn. di med. milit. 1921.
- Pontano: Sulla riproduzione dei macrogameti di Plasmodium vivax nel circolo sanguigno. Policlinico, sez. med. Bd. 27, S. 36. 1920.
- Poskin, Dr. A.: Note sur l'étiologie, le diagnostic et le traitement de quelques formes cliniques de la Malaria. Bull. de la soc. des études col. de Bruxelles 1900, Nr. 8.
- Powell, J. L.: Are there other causes of Malaria than mosquitoes? Med. Record Bd. 5, S. 66. 1904.
- Prell: Anopheles und die Malaria. Flugschr. d. deutsch. Ges. f. angew. Entom., Nr. 9. Berlin 1919.
- Biologische Beobachtungen an Anopheles in Württemberg. Württ. med. Korr. 1917.
- Rees: Experimental Proof of the Mosquitos-Malaria theory. Brit. med. journ. 1. Oktober 1900.
- Rizzi: La malaria debellata in Trinitapoli. La Malariologia Bd. 12, 30. Juni 1919, S. 47; Boll. dell' Ufficio internaz. di Igiene.
- Root: Preferential feeding experiments with anopheline mosquitoes. Americ. journ. of hyg. Bd. 3, S. 354. 1923.
- Ross: Some observations on haematozoic theories of malaria. Med. reporter 1893.
- Observations on the crescent-sphere-flagella metamorphosis of the malaria parasite within the mosquito. S. ind. branch, Brit. med. assoc., 17. Dez. 1895.
- Malaria parasites in Secunderabad. Brit. med. journ., 1. Febr. 1896.
- Dr. Manson's mosquito-malaria theory. Indian med. gaz., Juli 1896.
- Some experiments in the production of malarial fever by means of the mosquito. S. ind. branch, Brit. med. assoc., Dez. 1896 und Indian med. gaz. 1897.
- Observations on a condition necessary to the transformation of the malaria crescent. Brit. med. journ., 30. Jan. 1897, S. 251.
- Further observations on the transformation of crescents. S. ind. branch, Brit. med. assoc., Juli 1897 und Indian med. gaz. 1898.
- On some peculiar pigmented cells found in two mosquitoes fed on malarial blood, with notes by J. Smith, P. Manson, Bland Sutton and Dr. Thin and a drawing by Manson. Brit. med. journ., 18. Dez. 1897, S. 1786.
- Pigmented Cells in mosquitoes. Brit. med. journ., 26. Febr. 1898, S. 550.
- Report on a preliminary investigation into malaria in the Sigur Ghat, Ootacamund. S. ind. branch, Brit. med. assoc., Febr., Indian med. gaz. Bd. 33. 1898.
- Report on the cultivation of Proteosoma, Labbé, in Grey mosquitoes. Governm. Printing, Calcutta, 21. Mai 1898. Second edit. 1901.
- Preliminary report on the infection of birds with Proteosoma by the bites of mosquitoes. Governm. Press., Calcutta, 11. Okt. und Brit. med. journ. with additions, 18. Febr. 1898.
- Letter to Govt. of India on malaria prevention by means of mosquito reduction. Indian med. gaz., 16. Febr. 1899.
- The possibility of extirpating malaria from certain localities by a new method. Inaugural lecture at Univ. Coll. Liverpool. Brit. med. journ., 1. Juli 1899, Nr. 45, S. 1.
- The malaria expedition to Sierra Leone. Brit. med. journ., 30. Sept., 14. Okt. 1899, S. 869 u. 1033.
- Instructions for the prevention of malarial fever. Univ. Press. Liverpool 1899. Sixth edit. 1901.
- Ross, Annett and Austen: Report of the malaria expedition of the Liverpool School of trop. med. (to Sierra Leone). Univ. Press of Liverpool, Febr. 1900.
- Malaria and mosquitoes. Lecture to Royal Institut. 2. März und Nature, 29. März 1900.
- Mosquito Brigades and how to organise them. London: G. Philip and Son. 1902.
- Report on malaria at Ismailia and Suez. Memoir 9, Liverpool Sch. of trop. med., Jan. 1903.

- Ross, Annett and Austen: The logical basis of the sanitary policy of mosquito reduction. St. Louis Congress, Sept. 1904 and Brit. med. journ., 13. Mai 1905.
- Malaria in Greece. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 9, 15. Nov. 1906. S. 341.
- Report on the prevention of Malaria in Mauritius. London: Waterlow 1908.
- The Prevention of Malaria. London: J. Murray, Sept. 1910. 2. Aufl. Juni 1911.
- Some quantitative studies in epidemiology. Nature, 5. Okt. 1911.
- An application of the theory of probabilities to the study of a priori pathometry. Part I, Proc. of the roy. soc. of London (A) Bd. 92. 1916. — Part II, with Hilda and P. Hudson, Proc. of the roy. soc. of London (A) Bd. 93. 1917.
- Ross, R.: Memoirs. London: Murray, 1923.
- Roubaud: Recherches sur la transmission du paludisme par les Anophèles français de régions non palustres (Yonne et région parisienne). Ann. de l'inst. Pasteur. 1918, S. 430.
- Antagonisme du bétail et de l'homme dans la nutrition sanguine de l'*Anopheles maculipennis*. Le rôle antipaludique du bétail domestique. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 169, S. 483. 1919.
- Les conditions de nutrition des Anophèles en France (*A. maculipennis*) et le rôle du bétail dans la prophylaxie du paludisme. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 34, S. 181. 1920.
- La différenciation des races zootropiques d'Anophèles et la régression spontanée du paludisme. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 14, S. 577. 1921.
- A propos des races zoophiles d'anophèles. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 15, S. 36. 1922.
- Russ und Mitarbeiter: Studien über die Malaria in Niederösterreich. Veröffentl. d. Volksgesundheitsamtes im Bundesministerium f. soz. Verwaltung Bd. 14. 1921.
- Sack: Über Malaria und Anopheles in Deutschland. Verh. d. dtsh. Ges. f. angew. Entom. 1918. 1919, S. 167.
- Sakharoff: Zur Biologie des Malariaparasiten. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 15, S. 962. 1894.
- Salvat y Navarro: Die Malaria im unteren Llobregat (spanisch). Rev. española de med. y cirug. Bd. 6, S. 441. 1923.
- Sambon, L. W. und G. C. Low: Report on two experiments on the Mosquito Malaria Theory instituted by the Colonial Office and the London School of trop. Medicine. 1903. Sanitation Supplements des Tropical Diseases Bulletin. London.
- Schaudinn: Studien über krankheitsregende Protozoen. II. Plasmodium vivax. Berlin: Julius Springer. Arbeiten a. d. Kais. Ges.-Amt Bd. 19, S. 169. 1902.
- Schaudinn, F. und Siedlecki: Beiträge zur Kenntnis der Coccidien. Verhandl. d. deutsch. Zoolog. Gesellsch. 1897, S. 192.
- van der Scheer en Berdenis van Berlekom: Malaria en Musketien in Zeeland. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1900. Bd. 2, Nr. 14.
- Schoo: Malaria in Nord-Holland. Haarlem 1905.
- Schuberg, A.: Die Coccidien aus dem Darm der Maus. Verhandl. d. Natur.-med. Vereins, Heidelberg, N. F. Bd. 2. 1895.
- Schüffner: Neuere Malariaforschungen in Niederländ.-Indien. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 26, S. 308. 1922.
- Schüffner und Hylkema: Die Malariaepidemie in Naras im Jahre 1918. Meded. burgerl. geneesk. Dienst Nederl. Indie 1921, S. 49.
- Sella: Distribuzione degli anofeli e rapporti con gli animali domestici. Riv. internat. di sanità publ. 1921.
- s. a. Grassi und Sella.
- Semeleder, F.: Malaria without Mosquitoes. Indian med. rec., 20. Febr. 1901.
- Sergeant, Et.: Existence des Anophèles en grande nombre dans une région d'où le Paludisme a disparu. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 15, 25. Okt. 1901, S. 811.
- Dans le paludisme des oiseaux (dû au Proteosoma) il n'y a pas de parallélisme entre l'infection sanguine de l'oiseau et l'infection consécutive du moustique contaminé par l'oiseau. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 12, S. 603. 1919.
- A malarial locality of limousin (North Africa) rendered healthy without medical intervention. Arch. de l'inst. Pasteur l'Afrique du Nord Bd. 11, Nr. 2. 1923.
- Sergeant, Et. et Edm.: Régions à Anophèles sans Paludisme. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 1359. 1903.

- Sergent, Et. et Edm.: Sur les Régions paludéennes prétendues indemnes d'Anophelinés en Algérie. Recherches expérimentales sur la Pathologie Algérienne 1902—1909. Alger. 1910.
- Disparition de la virulence du plasmodium relictum chez le moustique après plusieurs mois d'hibernation. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 11, S. 281. 1918.
- Le diagnostic de l'infection latente dans le paludisme des oiseaux (Pl. relictum). Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, Nr. 2, S. 1063. 1920.
- Etude expérimentale du paludisme des oiseaux. Un même lot de moustiques peut infecter successivement 3 sujets. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 349. 1922.
- Etudes épidémiologiques et prophylactiques du paludisme. 17e, 18e 19e, Campagne en Algérie en 1918, 1919, 1920. Arch. de l'inst. Pasteur l'Afrique du Nord Bd. 1, S. 324. 1921.
- Sergent, Et. et Ed., Parrot et Foley: L'armature maxillaire des anophèles maculipennis en pays paludéen. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 15, S. 29—30. 1922.
- Sewell and Mc Gregor: An anti-malaria campaign in Palestina. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 34, S. 204. 1920.
- Simond: L'évolution des sporozoaires du genre Coccidium. Ann. de l'inst. Pasteur, Juli 1897, S. 545.
- Simond, P. L.: Note sur le Dimorphisme évolutif de Karyophagus salamandrae, Steinh. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. (10) Bd. 48, S. 1061. Paris 1896.
- Smith and Kilborne: The nature, causation and prevention of Texas or Southern Cattle Fever. Bur. Animal Industry, Dep. Agric. Bull. I, Washington 1893.
- Soulié, M. H.: Contribution à l'étude du Paludisme en Algérie. Presse méd. 1902, Nr. 16 und 1903.
- Stempell: Über das Vorkommen von Anopheles im Bezirk des früheren VII. Armeekorps. Mitt. d. Zool. Inst. Münster Bd. 3, S. 13. 1921.
- Stephens, J. W. W. and S. R. Christophers: The relation of malarial endemicity to species of Anopheles. Royal soc. rep. to the Malaria-Committee, Okt. 1901.
- The Practical Study of Malaria. London: Williams & Norgate 1908.
- Duration of Infection in Malaria. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 18, S. 127. 1924.
- Stephens and Christophers: Reports to the Malaria Committee of the Royal Society. III. Ser. 1900.
- Stephens and Gordon: The relative number of male and female crescents. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 18, S. 55. 1924.
- Studel: Verlauf endemischer Malaria nach Entfernung der Parasitenträger. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 21, S. 21. 1917.
- Storch: Die Verbreitung der Anophelen in Niederösterreich und dem östlichen Österreichisch-Schlesien. „Das österr. Sanitätswesen“ 1914, Nr. 9.
- Strickland: A malaria survey of Sawantwadi state. Indian med. gaz. Bd. 58, S. 7. 1923.
- Suez Canal Company: Suppression du Paludisme à Ismailia. Soc. Anonyme, 13 Quai Voltaire. Paris 1906.
- Swellengrebel: Malariaforschung in Niederländisch-Ostindien. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1920. Bd. 2, S. 770.
- Tijdelijke en plaatselijke ophooping van Anopheles maculipennis om Amsterdam. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Bd. 66, II, S. 350. 1922.
- Verder onderzoek over de periodiciteit der malaria besmetting bij Anopheles maculipennis rondom Amsterdam. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Bd. 66, S. 849. 1922.
- Het overwinteren van Anopheles maculipennis in de omgeving van Amsterdam. Tijdschr. v. vergelijkende geneesk. Bd. 7, S. 297. 1922.
- Fréquence saisonnière des Anophèles impaludés aux environs d'Amsterdam. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 15, S. 116. 1922.
- De Reis der Malaria Commissien von den Volkenbund naar Oost-Europa end Italie. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Bd. 69, S. 139 u. 218. 1925.
- Swellengrebel, Schüffner en Swellengrebel de Graaf: The susceptibility of Anophelines to malarial infection in Netherlands-India. Meded. v. burgerl. geneesk. Dienst. Nederl. Indie 1919, Nr. 3, S. 1.
- Tänzer und Osterwald: Anopheles und Malaria in Halle. Beiheft 2 zum Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 23, S. 37. 1919.

- Tänzer und Osterwald: Ist mit einer weiteren Verbreitung der Malaria in Deutschland zu rechnen oder nicht? Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 25.
- Tarassévitsch: Expansion pandémique de la malaria en Russie. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 16, S. 71. 1923.
- van Thiel: Anopheles en malaria in Leyden en naaste omgeving. Tijdschr. v. vergelijkende geneesk. Bd. 7, S. 216. 1922.
- Thiele: Über Malaria in der Jeverschen Marsch. Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 36, S. 650.
- Thomson: Notes on malaria. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 29, S. 379. 1917.
- Tobias, J. W.: Zum Studium der Malariaphylaxe in Argentinien. Semana méd. Jg. 30, Nr. 35, S. 406—410. 1923. (Spanisch.)
- Trautmann, A.: Malaria u. Anopheles in Leipzig. Arch. f. Hyg. Bd. 67, H. 2, S. 163. 1908.
- Die Verbreitung der einheimischen Malaria in Deutschland in Vergangenheit u. Gegenwart. Arch. f. Hyg. Bd. 80, H. 1/6, S. 84—108. 1913.
- Tsutzuki: Malaria und ihre Vermittler in Japan. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 6, S. 285. 1902.
- Treille, A., E. Legrain, and R. Treille: Transmission de la fièvre dite paludéenne par les moustiques etc. L'Afrique méd., 13. Jan. 1910.
- Valeri (Venezuela): Sobre paludismo. Gac. méd. de Caracas 1922, Nr. 18.
- Varro (116—1128 B. C.): Rerum Rusticarum. Lib. I.
- Viola, G.: Critica della dottrina zanzaro-malarica Tommasi 1908. 1909.
- Vogel: Bemerkungen über das Vorkommen von Anophelesmücken in Pferdeställen. Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 1509.
- Über Vorkommen und Biologie von Anopheles im Bereich des Etappengebietes der V. Armee (östl. Frankreich u. angrenzendes Belgien). Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 25, S. 279. 1921.
- Vorwerk: Bericht im Amtsblatt f. d. Schutzgebiet Kamerun. 1910.
- Waite: Biometrika Bd. 7, S. 421. 1910.
- Wakefield, Homer: A contribution to the Etiology of Malaria and to the analysis of some relations of meteorology to chemical pathology. Med. record Bd. 67, Nr. 3, S. 81—90. 1905.
- Walch, E. W.: De M. sinensis als gevaarlijke overbringer. (Een Sawah-Epidemie). Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 64, Nr. 1, S. 1—27. 1924.
- Walch and Walch-Sorgdrager: Een Epidemie van malaria pernicioosa en tertiana, in hoofdzak overgebracht door M. sinensis. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 62, S. 164. 1922.
- Watson: Observations on Malaria Control. Trans. roy. soc. trop. med. a. hyg. Bd. 18, S. 147. 1924/25.
- Wenyon, C. M.: Carriage of malaria by hibernating mosquitoes. Lancet 1920, S. 42. July 3.
- Haemogregarines in man, with notes on some other supposed parasites. Trop. diseases Bull. Bd. 20, S. 527. 1923.
- The incidence and aetiology of malaria in Macedonien. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 37, S. 172 u. 264. 1921.
- Werner: Die Malaria im Osten und ihre Beeinflussung durch die Besonderheiten des Krieges, nebst Bemerkungen über Anophelenbiologie und Malariatherapie. Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 1375.
- Wesenberg - Lund: Contributions to the biology of the danish Culicidae. D. Kgl. Danske Vidensk. Selsk. Skrifter Naturw. og Mathematisk 8. Ser. Bd. 7. 1920/21.
- Sur les causes du changement intervenu dans le mode de nourriture de l'Anopheles maculipennis. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 383. 1921.
- Les Anophélines du Danemark et les fièvres paludéennes. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 386. 1921.
- Whitmore: Observations on bird malaria and the pathogenesis of relapse in human malaria. Bull. of Johns Hopkins hosp. Bd. 29, S. 62. 1918.
- Ziegler and Maxcy: The malaria problem of southeast Missouri. II. A study of malaria prevalence and some of the factors affecting it in the Sikeston area of southeast Missouri. Public health reports Bd. 38, S. 237. 1923.



- Ziemann: Die Malaria. Menses Handb. d. Tropenkrankh. Bd. 5. 1918.  
 — Über die Beziehungen der Moskitos zu den Malariaparasiten in Kamerun. Dtsch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 25, S. 399.  
 — II. Bericht über Malaria und Moskitos an der afrikanischen Westküste. Dtsch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 47/48, S. 753 u. 769.  
 — Beitrag zur Pathologie der warmen Länder, mit besonderer Berücksichtigung der Cap-Verdischen Inseln. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 6, S. 270. 1902.  
 — Über Malaria einst und jetzt in den Marschen. Dtsch. Med.-Ztg. 1902, Nr. 77/78.

## Amöben usw.

- Buxton, P. A.: The Importance of the House-Fly as a carrier of *E. histolytica*. Brit. med. journ. London 1920, I, S. 142—144.  
 Craig, C. F.: The Occurrence of Endamebic Dysentery in the Troops serving in the El Paso District from July 1916 to December 1916. Military Surgeon, Washington, D. C. Bd. 40, S. 286—302, 423—434. 1917.  
 Flu, P. C.: Vliegen en Amoebendysenterie. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 56, S. 928—939. Batavia 1916.  
 Gabbi, U.: Dissenteria amebica. Malaria e Malattie dei Paesi Caldi. Bd. 8, S. 218—240. Rom 1917.  
 Jausion, H. et M. Dekester: Sur la Transmission comparée des Kystes d'Entamoeba dysenteriae et de Giardia intestinalis par les mouches. Arch. de l'inst. Pasteur l'Afrique du Nord Bd. 3, S. 154—155. Algier, Mai 1923.  
 Macfie, J. W. S.: Observations on the Rôle of the Cockroaches in Disease. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 16, S. 441—448. 1922.  
 Root, F. M.: Experiments on the Carriage of Intestinal Protozoa of Man by Flies. Americ. journ. of hyg. Bd. 1, S. 131—153. 1921.  
 Roubaud, E.: Le Rôle des Mouches dans la dispersion des Amibes dysentériques et autres protozoaires intestinaux. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 11, S. 166—171. Paris 1918.  
 Wenyon, C. M. and F. W. O'Connor: The Carriage of Cysts of Entamoeba histolytica and other Intestinal Protozoa and Eggs of Parasitic Worms by House-Flies with some Notes on the Resistance of Cysts to Disinfectants and other Agents. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 28, S. 522—527. London 1917.  
 — An Inquiry into some Problems affecting the Spread and Incidence of Intestinal Protozoal Infections of British Troops and Natives in Egypt, with special Reference to the Carrier Question, Diagnosis and Treatment of Amoebic Dysentery, and an Account of three new Human Intestinal Protozoa, their Carriage by House-Flies and the Resistance of their Cysts to Disinfectant and other Agents. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 28, S. 686—698. London 1917.  
 Woodcock, H. M.: Note on the Epidemiology of Dysentery. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 30, S. 110—111. London 1918.  
 — Note on the Epidemiology of Amoebic Dysentery. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 32, S. 231—235. London 1919.

## Trypanosomiasis.

- Alexeieff, A.: Quelques remarques à propos de la spécificité parasitaire. Zool. Anz. Bd. 41, S. 17. 1913.  
 — Notes protistologiques. Zool. Anz. Bd. 43, S. 515. 1914.  
 Archibald, R. G.: Trypanosoma rhodesiense in a case of sleeping sickness from the Sudan. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 16, S. 339—340. Liverpool 1922.  
 Austen, E. E. and E. Hegh: Tsetse-Flies. Their characteristics, distribution and biometrics with some account of possible methods for their control. Imper. bur. ent. London 1922.  
 Barclay, A. H.: Nyasaland Sleeping Sickness Diary, Zomba. Tl. 23, S. 10. 1914.  
 Beck und Weck: Die menschliche Trypanosomenkrankheit am Rovuma in Deutsch-Ostafrika. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 17, S. 145—160. 1913.  
 Bruce, D.: Preliminary Report on tsetse fly Disease or Nagana in Zululand. Ref. im Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 19, S. 955. 1895.

- Bruce, D.: Further Report on the Tsetsefly-Disease or Nagana in Zululand. London 1897.
- Bruce, David and F. P. Mackie: The development of *Trypanosoma gambiense* in *Glossina palpalis*. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 14, S. 116. 1910.
- Bruce, D. Harvey, Hamerton and Lady Bruce: Infectivity of *Glossina morsitans* in Nyasaland. Proc. of the roy. soc. of London (Ser. B) Bd. 86, S. 422. 1913.
- Morphology of various strains of the Trypanosome causing disease in man in Nyasaland, the wild-game strain. Proc. of the roy. soc. of London (Ser. B) Bd. 86, S. 394 bis 407. 1913.
- Bruce, Hamerton, Watson and Lady Bruce: Über *Tryp. brucei* u. *rhodesiense*. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1915, S. 555. I u. II. Trop. dis. bull. 1914.
- Bruce, D.: The Croonian lectures on trypanosomes causing disease in man and domestic animals in Central Africa. Brit. med. journ. I, S. 1073—78. II, S. 5—10, 48—53, 91—97. London 1915.
- Brumpt: Le *Trypanosoma rhodesiense*. Faits et Hypothèses concernant son Individualité. Ann. parasit. humaine et comparée Bd. 2, S. 254. 1924.
- Carpenter, Hale: Reports on an Investigation into the Epidemiology of Sleeping Sickness in Central Kavirondo, Kenyc Colony. Bull. ent. res. Bd. 15, S. 187. 1924.
- Castellani, A.: Researches on the etiology of sleeping sickness. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 6, S. 167. Juni 1903.
- Presence of *Trypanosoma* in sleeping sickness. Reports of the Sleeping Sickn. Comm. roy. soc. Nr. 1 u. 2. 1903.
- Da Costa, F. B.: Sleeping Sickness in the Islands of Principe. London 1913.
- Da Costa, B. F. G., Sant' Anna, J. F., Dos Santos, A. C. and Alvares, M. G. de A. Sleeping sickness; A record of four years' war against it in Principe, Portuguese West Africa. Publ. for the Centro Colonial, Lisbon, by Bailliere, Tindall and Cox. London 1916.
- Davey, J. B.: Outbreak of Human Trypanosomiasis (*Tryp. rhodiense* Infection) in Mwanza District, Tanganyika Territory. Trans. roy. soc. trop. med. a. hyg. Februr 21. Bd. 17, Nr. 8, S. 474—481. 1924.
- Discussion on Human Trypanosomiasis. Brit. med. journ. Bd. 24, IX. II, S. 864. 1910.
- Duke, H. L.: Some observations on *Trypanosoma pecorum* and *Tryp. uniforme*. Proc. of the roy. soc. of London (Ser. B) Bd. 85, S. 554. 1912.
- Antelope as a Reservoir for *Trypanosoma gambiense*. Proc. of the roy. soc. of London (Ser. B) Bd. 85, S. 156. 1912.
- Some attempts to transmit *Trypanosoma gambiense* by wild *Stomoxys*; with a note on the intestinal fauna of these flies. Rep. Sleep. Sickn. Comm. R. Soc. Nr. 13, S. 89. London 1913.
- Some trypanosomes recovered from wild game in western Uganda. Rep. Sleeping Sickness Commiss. R. Soc. Nr. 14, S. 37—59. London 1913.
- Tsetse flies and trypanosomiasis. Some questions suggested by the later history of the sleeping sickness epidemic in Uganda Protectorate. Parasitology Bd. 11, Nr. 3—4, S. 415. Cambridge 1919.
- On the zoological status of the polymorphic mammalian trypanosomes of Africa and their relation to man. Parasitology Bd. 13, Nr. 4, Nov., S. 352—397. Cambridge 1921.
- An inquiry into an outbreak of hum. trypanosom. in a *G. morsitans* belt to the east of Mwanza, Tanganyika Territory. Proc. of the roy. soc. of London (Ser. B) Bd. 94, S. 250—265. London, Januar 1923.
- Further Inquiries into the zoological status of the polymorphic mammalian trypanosomes of Africa, and the means by which they are spread in nature. Parasitology Bd. 15, S. 258. Cambridge, September 1923.
- The transmission of *T. congolense* by *Glossina palpalis*. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 17, Nr. 4, S. 511—530. 1923.
- Further observations on the effects of direct transmission on trypanosomes Parasitology. Bd. 16, Nr. 3, S. 251—254. 1924.
- Dutton: *Tryp. Gambiense*. Note on a *Trypanosoma* occurring in the Blood of Man. Brit. med. journ. Bd. 2, S. 881. 20. Sept. 1902; and Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 5, S. 363. Dez. 1902.

- Eckard, B.: Übertragung des *Trypanosoma rhodesiense* durch die *Glossina palpalis*. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 72, Nr. 1 u. 2, S. 73—76. Jena 1914.
- Evans: In: Report published by the Punjab Government Military Department. 1880.
- Fiske, W. F.: Investigations into the bionomics of *Glossina palpalis*. Bull. entom. res. Bd. 10, Nr. 4, S. 347—463. London 1920.
- Fleming, A. M.: Trypanosomiasis in southern Rhodesia. Trans. soc. trop. med. hyg. Bd. 6, S. 298. 1912/13.
- Fülleborn und Mayer: Versuche, Trypanosomen und Spirochäten durch *Stegomyia fasciata* zu übertragen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 11, S. 535. 1907.
- Hearsey, H.: Nyasaland Sleeping Sickness Diary, Zomba Tl. 22, S. 10. 1913.
- Heckenroth et Blanchard: Transmission du *Trypanosoma gambiense* par des moustiques (*Mansonia uniformis*). Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 6, S. 442. 1913.
- Heckenroth: Tournée médicale effectuée sur le Congo et l'Oubangui. Ann. hyg. méd. coloniales Bd. 16, S. 104—144. 1913.
- Hutchins, E.: Annal Reports of the Chief Veterinary Officer. Uganda Dept. Agric. Ann. Rept. Year ended March 1919. Entebbe 1920, S. 33.
- Ingram, A.: Concerning age, sex and race in the incidence of human trypanosomiasis. Rept. Accra labor. f. the year 1915, S. 36—44. 1917.
- Jamot, E.: Essai de prophylaxie médicale de la maladie du sommeil dans l'Oubangui-Chari. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 13, S. 343—376. 1920.
- Kinghorn and Yorke: On the Influence of meteorological conditions on the Development of *Trypanosoma rhodesiense* in *Glossina morsitans*. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 6, S. 405. 1912.
- On the Transmission of human Trypanosomes by *Glossina morsitans* etc. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 6, S. 1. 1912.
- Trypanosomes obtained by feeding wild *Glossina morsitans* on monkeys in the Luangwa valley, Northern Rhodesia. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 6, S. 317. 1912.
- Kinghorn, A., W. Yorke and L. Lloyd: Final report of the Luangwa Sleeping Sickness Commiss. of the British South Africa Company 1911—12. Ann. of trop. med. a. parasitol. Series T. M. Bd. 7, S. 183—302. 1913.
- On the development of *Trypanosoma rhodesiense* in *Glossina morsitans*. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 6. 1912.
- Kleine, F. K. und M. Taute: Ergänzungen zu unseren Trypanosomen-Studien. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt Bd. 31, H. 2, S. 321. 1911.
- Kleine, F. K. und W. Fischer: Schlafkrankheit und Tsetsefliegen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 73, S. 253. 1913.
- Schlafkrankheit und Tsetsefliegen. II. Mitt. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 75, S. 375. 1913.
- Kleine, F. K., W. Fischer und B. Eckard: Über die Bedeutung der Speicheldrüseninfektion bei der Schlafkrankheitsfliege (*Glossina palpalis*). Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 77, S. 495. 1914.
- Kleine, F. K. und B. Eckard: Über die Bedeutung der Haustiere und des Wildes für die Verbreitung der Schlafkrankheit. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 75, S. 118. 1913.
- Über die Bedeutung der Speicheldrüseninfektion bei der Schlafkrankheitsfliege (*Glossina palpalis*). Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 74, S. 183. 1913.
- Kleine: Zur Epidemiologie der Schlafkrankheit. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, S. 505.
- Koch, R.: Über die Unterscheidung der Trypanosomenarten. Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss. 1905, Nr. 46, S. 958.
- Kudicke: Zur Ätiologie der Schlafkrankheit. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 12, S. 37. 1908.
- Kuhn, P.: Die Geschichte der Schlafkrankheit in Kamerun und ihre Lehren. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 81, S. 69. 1916.
- Livingstone: Missionary Travels and Researches in South Africa. London: John Murray 1857.
- Low, G. C.: The transmission in nature of *Tryp. gambiense*. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 13, VII. 1910.

- Macfie, J. W. S.: Preliminary note on the development of a human trypanosome in the gut of *Stomoxys nigra*. Ann. of trop. med. a. parasitol. Series T. M. Bd. 7, S. 359—362. Liverpool 1913.
- Macfie, J. W. S., and G. H. Gallagher: Sleeping sickness in the Eket District of Nigeria. Ann. of trop. med. a. parasitol. Series T. M. Bd. 8, S. 379—427. Liverpool 1914/15.
- Manson: Trypanosomiasis on the Congo. Report of several cases of infection. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 6, S. 85. 1903.
- Martini, E.: Über einige medizinisch-entomologische Aufgaben. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 18, S. 683, Beiheft 7. 1914.
- Mayer, M.: Pathogene Trypanosomen in Prowazeks Handbuch. Leipzig: Barth 1912 u. 1920.
- Mongalla Province Sleeping Sickness Regulations: Gouvernm. London 1913.
- Nattan-Larrier: Essai de Transmission héréditaire de la dourine. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 14, S. 273—277. Paris 1921.
- Maladie du sommeil et hérédité. Rev. méd. et hyg. trop. Bd. 13, S. 65—71.
- Newham, H. B.: Trypanosomyiasis. Journ. of the London. School of trop. med. Bd. 2, S. 144—146. London 1911.
- Newstead, R., A. Evans und W. H. Potts: Guides to the Study of Tsetse-Flies. Liverpool, School of trop. med. Memoir new series, Nr. 1, Oktober. London 1924.
- Nöller, W.: Die Übertragungsweise der Rattentrypanosomen. II. Teil. Arch. f. Protistenkunde Bd. 34, S. 295. 1914.
- Nuttal, G. H. F.: The Herter Lectures II. Trypanosomes. Parasitology Bd. 5, S. 275. 1912/13.
- Ouzilleau, F.: Rapport d'ensemble sur la maladie du sommeil dans le Bas-M'Bomou (1912—1913). Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 8, S. 138—154 u. 178—198. Paris 1915.
- Perrier, E.: Le gros gibier, les mouches piquantes et les maladies à trypanosomes. Bull. de la soc. nat. acclimat. Bd. 60, S. 771—773. Paris 1913.
- Petrie and Avari: On the seasonal prevalence of *Trypanosoma lewisi* etc. Parasitology Bd. 2, S. 305. 1909.
- Prentice, G.: Sleeping sickness, tsetse, and big game. Brit. med. journ., S. 293—294. London 1914, I.
- Rabinowitsch, L. und Kempner: Beitrag zur Kenntnis der Blutparasiten, speziell der Rattentrypanosomen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 30, S. 251. 1899.
- Reichenow: Untersuchungen über das Verhalten von *Trypanosoma gambiense* im menschlichen Körper. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 94, S. 266. 1921.
- Report of the Government Entomologist on the spread of the tsetse-fly and trypanosomyiasis in the Wankie District. Brit. S. Africa Dept. Agric. Salisbury, Juni 1918.
- Robertson, M.: Notes on the life-history of *Trypanosoma gambiense*. Proc. of the roy. soc. (Ser. B) Bd. 85, S. 66. 1912.
- Notes on the Polymorphism of *Trypanosoma gambiense* in the Blood and its Relation to the exogenous Cycle in *Glossina palpalis*. Proc. of the roy. soc. of London (Ser. B) Bd. 85, S. 527. 1912.
- Rodhain, J., C. Pons, J. v. d. Branden et J. Bequaert: Essais de transmission du *Trypanosoma gambiense* par la *Glossina morsitans*. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 5. 1912.
- Rodhain, J.: Sur la réceptivité des roussettes épaulières. *Epomophorus Wahlbergi*, Haldemani (Hallowel) et *Epomophorus pusillus* (Peters) aux *Trypanosoma gambiense* (Dutton) et congolense (Brodén). Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 15, S. 246. 1922.
- Rogers: The transmission of *Trypanosoma evansi* by Horse Flies. Proc. of the roy. soc. Bd. 68, S. 163. 1901.
- Roubaud, E.: Influence des réactions physiologiques des Glossines sur le développement salivaires et la virulence des trypanosomes pathogènes. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 151, S. 729. 1910.
- Evolution comparée des trypanosomes pathogènes chez les glossines. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 6, S. 435. 1913.
- Relations bio-géographiques des glossines et des trypanosomes. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 6, S. 28. 1913.
- Roubaud et Lafont: Expériences de transmission de trypanosomes humains d'Afrique par les moustiques des habitations (*Stegomyia fasciata*). Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 7, S. 49. 1914.

- Sangiorgi, G.: Experimentelle Untersuchungen über die Übertragung der Protozoen-Blutparasiten durch *Cimex lectularius*. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 57, S. 81. 1911.
- Schilling, Claus: Beobachtungen über die Schlafkrankheit in Uganda. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 39, S. 2094. 1913.
- Schuberg und Kuhn: Über die Übertragung von Krankheiten durch einheimische stechende Fliegen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Ref. Bd. 47, S. \*155. 1910.
- Schwetz, I.: Les glossines et la maladie du sommeil dans la Vallée de la Lukuga. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 17, S. 37—54. 1913.
- Sergent, Edm. et Et. et A. Donatien: Deuxième note sur l'hérédité de l'infection et de l'immunité dans la trypanosomiase des dromadaires. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 13, S. 525—527. Paris 1920.
- Les stomoxes propagateurs de la trypanosomiase des dromadaires. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 174, S. 582. 1922.
- Steffan: Die Verbreitung der Glossinen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 26, H. 11, S. 348—358. 1922.
- Stephens and Fantham: On the peculiar morphology of a Trypanosome from a case of sleeping sickness . . . Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 4, S. 343. 1910/11.
- Stuhlmann: Beiträge zur Kenntnis der Tsetsefliege. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt Bd. 26, S. 301. 1907.
- Swynnerton, C. F. M.: The Entomological Aspects of an outbreak of Sleeping Sickness near Mivanza Taganyika Territory. Bull. ent. res. Bd. 13, S. 317—370. London, Januar 1923.
- An Examination of the Tsetse Problem in North Mossurise, Portuguese East Africa. Bull. ent. res. London Bd. 11, S. 315—386. 1921.
- Taute, M.: Experimentelle Studien über die Beziehungen der *Glossina morsitans* zur Schlafkrankheit. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 69, S. 553. 1911.
- Taute, M.: Über die Beziehungen zwischen Schlafkrankheit, Großwild u. Haustieren. Dtsch. Kolonialbl. Bd. 25, S. 45. 1914.
- Untersuchungen über die Bedeutung des Großwildes u. der Haustiere für die Verbreitung der Schlafkrankheit. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Berlin, Bd. 45, S. 102—112. 1913.
- Taute, M. und F. Huber: Die Unterscheidung des *Trypanosoma rhodesiense* von *Tryp. brucei*. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 23, Nr. 11, S. 211—226. Leipzig 1919.
- Teichmann, E.: Die tierischen Trypanosomenkrankheiten Deutsch-Ostafrikas. Entom. Zeitschr. Bd. 27, S. 109—110 u. 118—119. Frankfurt a. M. 1913.
- Yakimoff, W. L.: Sur la question de l'infection de l'homme par les trypanosomes. Ann. de la soc. med. trop. de Bruxelles. Jan. Bd. III, Nr. 3, S. 307. 1924.
- Yamasaki: Über *Leptomonas ctenocephali*, *Trypanosoma lewisi* und pathogene Trypanosomenarten im Hundefloh. Arch. f. Protistenkunde. Bd. 48, S. 136. 1924.
- Yorke, W.: Sleeping Sickness and Big Game. Month. Mag. Chamb. Commerce. Bd. 12, S. 4—9. Liverpool 1913.
- Yorke, W. and Blacklock, B.: The Identity of *Tryp. rhodesiense* with the *Tryp.* of the same Appearance found in Game. Brit. med. journ., Juni 1914, S. 1234—1236.
- The Reservoir of the human Trypanosome in Sierra Leone. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 9, S. 383—390. Liverpool 1915.

#### Schizotrypanum.

- Blacklock, B.: On the multiplication and infectivity of *Tryp. cruzi* in *cimex lectularius*. Brit. med. journ., April 1914, S. 912.
- Brumpt, E.: Présentation de préparations de *Schizotrypanum cruzi*. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 5, S. 261. 1912.
- Importance du cannibalisme et de la coprophagie chez les Réduvidés hématophages pour la conservation des Trypanosomes pathogènes en dehors de l'hôte vertébré. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 7, S. 702. 1914.
- Le *Trypanosoma cruzi* évolue chez *conorhinus megistus*, *Cimex lectularius*, *Cimex Boueti* et *Ornithodoros moubata*. Cycle évolutif de ce parasite. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 5, S. 360. 1912.

- Brumpt, E.: Immunité partielle dans les infections à *Trypanosoma cruzi*, transmission de ce Trypanosome par *Cimex rotundatus*. Rôle régulateur des hôtes intermédiaires. Passage à travers la peau. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 6, S. 172. 1913.
- Pénétration du *Schizotrypanum Cruzi* à travers la muqueuse oculaire saine. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 5, S. 723. 1912.
- Brumpt et Gonzales-Lugo: Présentation d'un Réduvide du Venezuela, le *Rhodnius prolixus*, chez lequel évolue *Tryp. cruzi*. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 6, S. 382. 1913.
- Brumpt et Da Silva: Existence du *Schizotrypanum cruzi* Chagas, 1909, à Bahia. Biologie du „*Conorhinus megistus*“ Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 5, S. 22. 1912.
- Carini, A. et J. Maciel: Existence de la Maladie de Chagas dans l'Etat de São Paulo. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 7, S. 289. 1914.
- Chagas, C.: Host of the *Trypanosoma cruzi*. Revista Medico Cirurgica Brazil, Rio de Jan. Bd. 26, S. 220. 1918. — Abstract. in Journ. of the Americ. med. assoc. (3) Bd. 71, S. 1015. 1918.
- Chagas: Neue Trypanosomen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 13, S. 120. 1909.
- Über eine neue Trypanosomiasis des Menschen. Mem. do Inst. Oswaldo Cruz Bd. 1, S. 159. 1909.
- Ein neu entdeckter Krankheitsprozeß des Menschen. Mem. do Inst. Oswaldo Cruz Bd. 3, S. 219. 1911.
- American Trypanosomiasis. Proc. inst. of med. Chicago Bd. 3, S. 220. 1921.
- Le cycle de *Schizotrypanum cruzi* chez l'homme et les animaux de laboratoire. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 4, S. 467. 1911.
- Chatton, E. et G. Blanc: Culture de Trypanosome du Gecko chez la Punaise de Lits. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 11, S. 387—390. 1918.
- Chatton, E. et R. Courrier: Sur un Trypanosome de la Chauve-souris, *Vesperugo pipistrellus*, à Formes crithidiennes intratissulaires et cystigènes. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 172, S. 1254—1257. 1921.
- Escomel, E.: La Trypanosomiase humaine existe dans les forêts orientales du Pérou. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 12, S. 723. 1919.
- Hartmann, M.: Notiz über eine weitere Art der Schizogonie bei *Schizotryp. cruzi* [Chagas]. Arch. f. Protistenkunde Bd. 20, S. 361. 1910.
- Hoffmann, W. H.: Zur Vererbung von Krankheitserregern in den übertragenden Insekten nach Beobachtungen an *Rhodnius prolixus*. Münch. med. Wochenschr. Jg. 69, S. 1623—1624. 1922.
- Kraus, R. und F. Rosenbusch: Kropf, Kretinismus und die Krankheit von Chagas. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 30, S. 1104. 1917.
- Maggio, C. und F. Rosenbusch: Studien über die Chagaskrankheit in Argentinien u. die Trypanosomen der „*Vinchucas*“ (Wanzen, *Triatoma infestans*, Klug.). Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. I, Orig. Bd. 77, S. 40. Sept. 1916.
- Mayer, M. und Rocha-Lima: Zur Entwicklung von *Schizotrypanum cruzi* usw. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Beiheft 4, Bd. 16. 1912.
- Verhandlungen der Deutschen tropenmedizinischen Gesellsch., ref. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 16, S. 263. 1912.
- Mayer, M.: Zur Vererbung von *Schizotrypanum* im Zwischenwirt. (Deutsche trop.-med. Ges., Hamburg. Sitzung v. 17. bis 19. August 1922.) Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 26, S. 327—328. 1922.
- Über den Dauerparasitismus von *Schizotrypanum cruzi* bei *Ornithodoros moubata*. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 22, S. 158—160. 1918.
- Munk: Die Chagaskrankheit. Med. Klinik 1923, S. 784 u. 822.
- Nattan-Larrier: Hérité des infections expérimentales à *Schizotrypanum cruzi*. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 14, S. 232. 1921.
- La *Schizotrypanosomiase* américaine peut-elle être transmise par contagion génitale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 84, S. 773. 1921.
- Neiva e Pinto: Chave dos Reduvidos hématofagos Brasileiros. Habitos, Sinonimia e Distribuição. Brazil-med. Bd. 37, 8. Februar 1923.
- Neiva, A.: Beiträge zur Biologie des *Conorhinus megistus*. Mem. do Inst. Oswaldo Cruz Bd. 2, S. 206. 1910.

- Neiva, A.: Multiplicação na vinchuca (*Triatoma infestans*, Klug.) do trypanosomo do mal de cadeiras. *Brazil-med.*, 15. Sept. 1913. Bd. 27, S. 366.
- Transmissão da *Trypanosoma cruzi* pelo *Rhipicephalus sanguineus* (Latr.). *Brazil-med.*, 8. Dez. 1913. Bd. 27, S. 498.
- Pringault, E.: *Cimex pipistrelli*, Jen. Agent de la transmission de la trypanosomiase des chauves-souris. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 76, S. 881—884. 1914.
- Robertson, A. and M. J. Triffitt: *Trypanosoma cruzi* (Chagas 1909) in laboratory animals in the reduviid (*Rhodnius prolixus*) and in the bed-bug (*Cimex lectularius*). *Vet. journ.* Bd. 79, S. 49—50. 1923.
- Segovia: Une nouvelle trypanosomiase observé au Salvador. *Revue de méd. et d'hyg. trop.* 1914. S. 111.
- Tejera: La Trypanosomosis americana o enfermedad de Chagas en Venezuela, Nota prelim. *Ann. de la direccion de sanidad nacional* Bd. 1, S. 73. 1919.
- La Trypanosomose américaine ou maladie de Chagas au Vénézuéla. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 12, S. 509—513. 1919.
- Torres, M.: Alguns fatos que interessam á epidemiologia da molestia de Chagas. *Mem. do Inst. Oswaldo Cruz.* Bd. 7, S. 120—138. 1915.
- Viana: Beitrag zum Studium der pathologischen Anatomie der Krankheit von Carlos Chagas. *Mem. do Inst. Oswaldo Cruz* Bd. 3, S. 276. 1911.
- Yamasaki, S.: Über *Leptomonas ctenocephali*, *Trypanosoma lewisi* und pathogene Trypanosomenarten im Hundefloh. *Arch. f. Protistenkunde* Bd. 48, S. 136. 1924.

*Leishmania donovani* und *infantum*.

- Adelheim, R.: Über Leishmaniasis infantum et canina in Riga. (Aus dem Pasteur-Inst. zu Riga.) *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* Bd. 28, Nr. 9, S. 367—387. 1924.
- Adie, H. A.: Preliminary Note on the development of the Leishman-Donovan parasite in spleen juice and in the alimentary tract of *Cimex lectularius*, Lin. *Indian journ. of med. research* Bd. 9, S. 255—260. 1921/22.
- Telegram announcing finding Leishman-Donovan-Bodies in salivary Glands and Ducts of *Cimex rotundatus*. *Indian journ. of med. research* Bd. 9, Nr. 3, S. V. 1922.
- Kala-Azar inquiry of the Indian Research Fund Association. *Indian journ. of med. research* Bd. 9, Nr. 3, S. V. 1921/22.
- A Note on bodies observed in *Cimex rotundatus* Linné collected in Kala-Azar infected area in Assam. *Indian journ. of med. research* Bd. 10, S. 236—238. 1922/23.
- Alvares, D. und E. P. Da Silva: Sobre a frequencia do kala-azar nos cães em Lisboa. *Med. contemp.* Nr. 13, S. 97. 1911.
- Sobre a presença de formas de *Leishmania* na pulga. *Med. contemp.* 1911, S. 197 u. 216.
- Ein neuer Fall von Kala-Azar in Portugal. *Med. contemp.* Bd. 1, S. 1. 1911.
- Archibald, R. G.: A preliminary report on some further investigations on kala-azar in the Sudan. *Journ. of the roy. army med. corps* Bd. 23, S. 479—495. London 1914.
- The Leishmaniasis. *Pract. med. trop.* Bd. 2, S. 1443.
- Kala-Azar in the Sudan with special Reference to its treatment by tartar emetic. *Americ. journ. of trop. med.* Bd. 3, Nr. 4, S. 307—324. 1923.
- Aravandinos, A.: Il Kala-Azar in Grecia. *Malaria et Mal. dei Paesi caldi* Bd. 2, S. 125. 1911.
- Awati, P. R.: Some notes on *Conorhinus rubrofasciatus*, De Geer. *Indian journ. of med. research* Bd. 9, S. 371—373. Calcutta 1921/22.
- Survey of biting insects of Assam with reference to kala-azar for the whole year from november 1921 to october 1922. Biting insects found in dwelling-houses. *Indian journ. of med. research* Bd. 10, S. 579—591. Calcutta 1922/23.
- Balfour, A.: *Herpetomonas* parasites in fleas. *Journ. of hyg.* Bd. 6, S. 652. 1906.
- Banerjee: The latent phase of Kala-Azar. *Calcutta med. journ.* Bd. 19, S. 655. 1924.
- Basile, C.: Alcune osservazione sulla presenza di Leishmanie nei cani. Nota preliminare. *Atti d. Reale Accad. dei Lincei, rendiconto* Bd. 19, Serie 5a, S. 158. 1910.
- Sulla Leishmaniosi del cane e sull'ospite intermedio del kala-azar infantile. *Atti d. Reale Accad. dei Lincei, rendiconto, Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali* Bd. 19, Serie 5a, S. 523. 1910.

- Basile, C.: Sulla Leishmaniosi e sul suo modo di trasmissione. Atti d. Reale Accad. dei Lincei, rendiconto, Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali Bd. 20, Serie 5a, Fasz. 1, S. 278. 1911.
- Sulla Leishmaniosi e sul suo modo di trasmissione. II. Atti d. Reale Accad. dei Lincei, rendiconto, Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali Bd. 20, Serie 5a, S. 479. 1911.
- Sulla trasmissione delle Leishmaniosi. Nota preventiva. Atti d. Reale Accad. dei Lincei, rendiconto Bd. 20, Serie 5a, Fasz. 1, S. 50. 1911.
- Un caso di kala-azar a Roma. Atti d. Reale Accad. dei Lincei, rendiconto, Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali Bd. 20, Serie 5a, S. 132. 1911.
- L'Haemogregarina canis in Italia. Atti d. Reale Accad. dei Lincei, rendiconto Bd. 20, Serie 5a, S. 730. 1911.
- Sull'identità delle Leishmaniosi. Culture su mezzo N. N. N. dei parassiti, della leishmaniosi nel cane. Atti d. Reale Accad. dei Lincei, rendiconto Bd. 20, Serie 5a, S. 590. 1911.
- Sur l'identité des Leishmanioses et sur leur mode de Transmission. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 5, Nr. 10, S. 812. Paris 1912.
- Basile, C.: Patologia. Sulla Leishmaniosi nel cane e sull'esistenza di Leishmania nel midollo spinale di cani naturalmente infetti. Atti d. Reale Accad. dei Lincei, rendiconto Bd. 22, Serie 5a, S. 524. 1913.
- Patologia. La Trasmissione sperimentale della Leishmaniosi naturale del cane ai topi, conigli e cavie. Atti d. Reale Accad. dei Lincei, rendiconto Bd. 22, Serie 5a, S. 392. 1913.
- La trasmissione sperimentale delle Leishmaniosi del Mediterraneo ai topi per mezzo delle pulci. Atti d. Reale Accad. dei Lincei, rendiconto Bd. 22, S. 468—470. Rom 1913.
- La Meteorologia della Leishmaniosi interna nel Mediterraneo. Atti d. Reale Accad. dei Lincei, rendiconto Bd. 23, Serie 5a, S. 539. 1914.
- Leishmaniosi interna. Ann. d'ig. Bd. 26, S. 248—268. Rom 1916.
- Leishmania, Herpetomonas, and Crithidia in fleas. Parasitology Bd. 12, S. 366—377. Cambridge 1920.
- Becker, E. R.: Observations on the morphology and life-history of Herpetomonas muscaedomesticae in North-American muscoid-flies. Journ. parasit. Bd. 9, S. 199—213. Urbana, 3. Juni 1923.
- Studies on the relationship between insect flagellates and Leishmania. Americ. journ. of hyg. Bd. 3, S. 462. 1923.
- Birt: The Leishman-body, the gregarine stage of a Herpetomonas. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 6, S. 653. 1906.
- Bizard et Terrieu: Cas de leishmaniose interne chez une adulte, contracté en France. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 16, S. 89. 1923.
- Blacklock, E.: The aetiology of kala-azar and tropical sore. Lancet Bd. 205, S. 273 bis 274. 1923.
- Buchner: Sind die Crithidien der Schaflaus für Mäuse pathogen? Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 95, S. 115. 1922.
- Buen, Sadi de: Betrachtungen über Kala-Azar in Spanien. (Spanisch.) Rev. de hig. y de tubercul. Bd. 15, S. 253. 1922.
- Burgess: Leishmania and Mosquitoes. Lancet S. 123. 1912, I.
- Cardamatis: Des flagellaires dans la mouche domestique. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 65, S. 66. 1912.
- Carnot et Libert: Un cas de kala-azar d'origine macédonienne survenu chez un adulte et observé à Paris. Bull. et mém. de la soc. méd. de Paris S. 1039. 1921.
- Cathoire: Observation d'un cas de piroplasmose généralisée en Tunisie. Arch. gén. de méd. Bd. 1, S. 1426. 1904.
- Chatton, E.: Sur la Culture pure d'un Leptomonas de la Puce du Chien et sur un caractère de ses formes culturales qui les distinguent de celles du Kala-Azar de souches humaine et canine. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 12, S. 313—316. Paris 1919.
- Christophers: Mitgeteilt in Kala-azar Inquiry of the Indian Research Fund Association. Indian journ. of med. research Bd. 9, Nr. 4, S. V. 1921/22.
- Cornwall, J. W.: A contribution to the study of kala-azar. II. Indian journ. of med. research Bd. 4, S. 105—119. Calcutta 1916/17.



- Cornwall, J. W. und H. M. La Frenais: A contribution to the study of kala-azar. I. Indian Journ. of med. research Bd. 3, S. 698—724. Calcutta 1915/16.
- A contribution to the study of kala-azar. V. Indian Journ. of med. research Bd. 9, S. 533—544. Calcutta 1921/22.
- Cornwall, J. W. und T. K. Menon: A contribution of the study of kala-azar. III. Indian Journ. of med. research Bd. 4, S. 672—687. Calcutta 1916/17 und IV: Indian Journ. of med. research Bd. 5, S. 541—547. 1917/18.
- Cortesi et Levi: Dix-septième observation tunisienne de Kala-azar infantile etc. Arch. inst. Pasteur de Tunis. 1910. S. 13.
- Cummings: Kala-Azar and its intermediate host. A suggestion. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 7, S. 393. 1906.
- Donovan, C.: Kala-azar. Rep. govern. general hospital Madras for the year 1908. 1909.
- Kala-azar in Madras, especially with regard to its connexion with the dog and the bug (*Conorrhinus*). Lancet Bd. 177, 1909, S. 1495—96.
- Kala-azar. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 12, S. 198. 1909.
- Kala-azar, its distribution and the probable modes of infection. Indian Journ. of med. research Bd. 1, S. 177. 1913/14.
- Kala-Azar, its Distribution and the probable Mode of Infection. Proceed. 3rd. Meeting Gen. Malaria Committee Madras, Nov. 1912, Simla 1913, S. 211. 1913.
- Editorial. Note on the bodies found by Mrs. Adie. Indian Journ. of med. research Bd. 9, Nr. 4, S. V. 1921/22.
- Fantham, H. B.: *Herpetomonas pediculi* nov. spec. parasitic in the alimentary tract of *Pediculus vestimenti*, the human body louse. Proc. of the roy. soc. of med. Bd. 84, S. 505. 1912.
- Note on the specific name of the *Herpetomonas*, found in the dog-flea, *Ctenocephalus canis*. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 6, S. 254. 1913.
- Some insect flagellates and the problem of the transmission of *Leishmania*. Brit. med. Journ. 2. Nov. 1912, S. 1196.
- Insect flagellates and the evolution of disease, with remarks on the importance of comparative methods in the study of protozoology. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 9, S. 335—348. 1915.
- Some parasitic protozoa found in South Africa. V. S. African Journ. science Bd. 19, S. 332—339. Johannesburg, Dez. 1922.
- Fantham, H. B. and A. Porter: Some experimental researches on induced *Herpetomoniasis* in birds. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 9, S. 543—558. Liverpool 1915.
- Some insect-flagellates introduced into vertebrates. Proc. of the Cambridge philos. soc. Bd. 18, II, S. 39—50. 1915.
- The significance of certain natural flagellates of insects in the evolution of disease in vertebrates. Journ. of parasitol. Bd. 2, S. 149—166. Urbana 1916.
- On the natural occurrence of *Herpetomonads* (*Leptomonads*) in the blood of a fish, *Dentex argyrozona*, and its significance. Journ. of parasitol. Bd. 7, S. 16—22. Urbana 1921.
- Flu, P. C.: Studien über die im Darm der Stubenfliege (*Musca domestica*) vorkommenden protozoären Gebilde. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 57, S. 522. 1911.
- França, C.: L'Insecte Transmetteur de *Leptomonas davidi*. (Note préliminaire.) Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 12, S. 513—514. Paris 1919.
- La flagellose des euphorbes. II. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 34, S. 432—465. 1920.
- Sur les flagellés parasites des latex (à propos de la note de M. Franchini). Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 15, S. 408—410. Paris 1922.
- Encore quelques Considérations sur la Flagellose des Euphorbes. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 15, S. 166—168. Paris 1922.
- Franchini, G.: On the presence of *Leishmania* in the digestive tract of *Anopheles maculipennis*. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 6, S. 41. 1912.
- Note on *Leishmania* and mosquitos. Lancet Bd. 2, S. 1268. 1911.
- Infezione sperimentale da *Leishmania* nella cavia. Pathologica H. 3. 1911.
- La vita e lo sviluppo della *Leishmania donovani* nelle cimici, nelle pulci e nei pidocchi. Malaria e malatti dei paes. cald. Bd. 2, S. 157. 1911.

- Franchini, G.: Leishmania et punaises. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 5, S. 817—819. 1912.
- Au sujet de la Culture de l'Herpetomonas du Pyrrhocoris apterus. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 15, S. 161—163. 1922.
- Sur un Trypanosome du Latex de deux Espèces d'Euphorbes. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 15, S. 18—23. Paris 1922.
- Flagellose du chou et des punaises du chou. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 15, S. 163—165. Paris 1922.
- Essais d'inoculation de différents protozoaires dans le latex des euphorbes. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 15, S. 792—795. 1922.
- Sur un Flagellé nouveau du latex de deux apocynées. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 15, S. 109—113. 1922.
- Amibes et autres protozoaires de plantes à latex du muséum de Paris. (Note préliminaire.) Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 15, S. 197—203. 1922.
- Protozoaires de muscides divers capturés sur des Euphorbes. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 15, S. 970—978. 1922.
- Sulla presenza dell' Herpetomonas (leptomonas) Davidi nel tubo digestivo di mosche catturate su delle euforbie. Pathologica Jg. 14, Nr. 332, S. 568—569. 1922.
- Remarques à propos de la note de M. França sur la flagellose des euphorbes. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 15, S. 205—207. 1922.
- Essais d'inoculation aux souris blanches du latex parasité de différentes espèces d'euphorbes. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 36, S. 873—881. 1922.
- Flagellés et amibes d'une urticacée exotique, Ficus parietalis. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 15, S. 399—404. 1922.
- Essais d'inoculation de latex parasités aux souris blanches. Abcès du foie expérimentaux déterminés par les Amibes des latex. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 16, S. 162 bis 166. 1923.
- Action du latex d'euphorbes sur différents trypanosomes. Culture de flagellés dans des Latex divers. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 16, S. 41—50. 1923.
- Action des latex végétaux sur différents protozoaires. Culture de trypanosomes dans les latex. (2. Note.) Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 16, S. 256—263. 1923.
- Franchini, G. und M. Mantovani: Infection expérimentale du rat et de la souris par Herpetomonas muscae domesticae. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 8, S. 109—111. 1915.
- Gabbi, G.: Über den Ursprung der Leishmaniosis interna (Kala-Azar) vom Hunde. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 69, S. 504. 1913.
- Gabbi, Pellegrino, Montoro: Inchiesta intorno al Kala-Azar nelle Provincie della Sicilia orientale e della Calabria inf. Malaria Bd. 4, S. 239. 1913.
- Galli - Valerio, B.: La Flagelliase des Euphorbiacées en Suisse. Schweiz. med. Wochenschr. 1921, S. 1154.
- Le cycle évolutif probable de l'Herpetomonas pyrrhocoris, Zotta et Galli-Valerio Schweiz. med. Wochenschr. Bd. 1, S. 401—402. 1920.
- Girault: The indian bed-bug and the kala-azar disease. Science Bd. 25, S. 1004. 1907.
- Glaser, R. W.: Herpetomonas muscae-domesticae, its behavior and effect in Laboratory Animals. Journ. parasitol. Bd. 8, S. 99—108. Urbana 1922.
- Gupta, B. M. Das: A note on some cultural phases of Leishmania donovani. Indian Journ. of med. research Bd. 9, S. 809—813. Calcutta 1921/22.
- Harms, B.: Die Larven der Flöhe als Träger von Krankheitserregern. Verhandl. d. Ges. f. angew. Entomol. 2. Mitgliedervers. München 1918, S. 122.
- Heckenroth: Deux nouveaux cas de Leishmaniose canine a Dakar. Bull. de la soc. de pathol. exot. Februar. Bd. 11, Nr. 2, S. 57. 1916.
- Hoare, Cecil A.: Some observations and experiments on insect flagellates with special reference to artificial infection of vertebrates. Parasitology Bd. 13, S. 67—83. 1921.
- Holcomb: The bed-bug as the intermediary host of Leishman-Donovan body of Kala-Azar. U. S. nav. med. bull. (Nach Ruge.)
- Iglesias Garza, Tomas F.: Eine schwere Epidemie von kindlicher Leishmaniosis in Spanien. Siglo med. Bd. 72, Nr. 3642, S. 938—941; Nr. 3643, S. 960—966; Nr. 3644, S. 988—992; Nr. 3645, S. 1011—1014; Nr. 3646, S. 1036—1040; Nr. 3647, S. 1061—1064;

- Nr. 3648, S. 1084—1088; Nr. 3649, S. 1111—1113; Nr. 3650, S. 1138—1140; Nr. 3651, S. 1167—1169. 1923. (Spanisch.)
- Jemma, R.: Über Spontaninfektion durch Leishmansche Parasiten bei Hunden. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 56, S. 40. 1910.
- Jemma, R., G. Di Cristina und S. Cannata: Experimentelle Infektion mit *Leishmania infantum* bei Hunden. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 57, S. 59. 1911.
- Jerusalem: Kala-azar infantile en China. Soc. de méd. et d'hyg. trop. 1910.
- Knowles, R.: Notes on some results in kala-azar. Indian Journ. of med. research Bd. 5, S. 548—566. Calcutta 1917/18.
- Kala-azar in India. The Present Position. Indian med. gaz. Bd. 58, S. 317—320. 1923.
- Knowles, R., L. E. Napier and B. M. Das Gupta: The kala-azar-transmission problem. Indian med. gaz. Bd. 58, S. 321—349. 1923.
- Knowles und Das Gupta: On transient infections with *Leishmania donovani* in man and animals. Indian med. gaz. Bd. 59, S. 293. 1924.
- Knowles, R., L. E. Napier and R. O. A. Smith: On a *Herpetomonas* found in the gut of the Sandfly, *Phlebotomus argentipes*, fed on kala-azar Patients. Indian. med. gaz. Bd. 59, Nr. 12, S. 593. 1924.
- Kohl - Yakimoff, Yakimoff und Schokhor: Leishmaniose canine à Tashkent. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 6, S. 432. 1913.
- Laveran, A.: La Leishmaniose canine chez la souris. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 13, S. 680. 1920.
- Laveran et Pettit: Infections expérimentales légères ou latentes du singe et du chien par le Kala-Azar tunisien. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 2, S. 584. 1909.
- Laveran, A. et C. Nicolle: Le kala-azar méditerranéen ou infantile. Arch. de l'inst. Pasteur de Tunis 1913, S. 204—242.
- Laveran, A. et G. Franchini: Infections expérimentales de la souris par *Herpetomonas ctenocephali*. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 157. 1<sup>er</sup> sept. et 4 nov. 1913.
- Infections de mammifères par des flagellés d'invertébrés. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 7, S. 605—612. 1914.
- Infection naturelle du rat et de la souris au moyen de puces de rat parasitées par *Herpetomonas pattoni*. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 158, S. 450—453. 1914.
- Infection de la souris au moyen des flagellés de la puce du rat, par la voie digestive. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 158, S. 770—772. 1915.
- Au sujet d'un *Herpetomonas* de *Ctenopsylla musculi* et de sa culture. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 8, S. 266—270. 1915.
- Infection des souris blanches à l'aide des cultures des *Herpetomonas ctenocephali*. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 12, S. 379—383. 1919.
- Au sujet de l'*Herpetomonas ctenocephali* de la puce du chien et de sa culture. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 12, S. 310—313. 1919.
- Sur les Flagellés parasites de quelques insectes et sur les infections, qu'ils peuvent produire chez les souris. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 12, S. 665—671. 1919.
- *Herpetomonas* et *spirochaeta* de la Blatte orientale. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 13, S. 331—333. 1920.
- Infections expérimentales de chiens et de cobayes à l'aide de cultures d'*Herpetomonas* d'insectes. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 13, S. 569—576. 1920.
- Contribution à l'étude des flagellés des culicides, des muscides, des phlébotomes et de la Blatte orientale. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 13, S. 138—147. 1920.
- Contribution à l'étude de la flagellose des euphorbes. Bull. de la soc. pathol. de exot. Bd. 13, S. 796—800. 1920.
- Contribution à l'étude des insectes propagateurs de la flagellose des euphorbes. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 14, S. 148—151. 1921.
- Expériences sur les flagellés de la punaise du chou. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 16, S. 319—323. 1923.
- Leishman, W. B.: On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India. Brit. med. Journ. 1903, I, S. 1252.

- Leishman, W. B.: The nature of the Leishman-Donovan bodies. *Brit. med. journ.* 1904, II, S. 642.
- Kala-Azar in *Menses Handbuch*. 1. Aufl., 3. Bd, S. 591. 1906.
- Lemaire, Sergent, L'héritier: Recherches sur la leishmaniose du chien d'Alger. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 6, S. 579. 1913.
- Lignos, A.: L'infection par *Leishmania* des chiens de l'île d'Hydra. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 6, S. 117. 1913.
- Lloyd: Note on the occurrence of a Herpetomonad in *Glossina morsitans*. *Bull. ent. res.* Bd. 15, S. 185. 1924.
- McCombie - Young: Fourteen Years' experience with Kala-Azar-Work in Assam. *Trans. roy. soc. trop. a. med.* Bd. 18, S. 81. 1924.
- McCombie Young, T. C. M.: The season of onset of kala-azar. *Indian med. gaz.* Bd. 58, S. 52—56. 1923.
- Macfie, I. W. S.: Preliminary Note on the Development of a human Trypanosome in the gut of *Stomoxys nigra*. *Ann. of trop. med. a. parasitol.* Bd. 7, S. 359—362. 1913.
- Mackie, F. P.: A flagellate infection of sand-flies. *Indian journ. of med. research* Bd. 2, S. 377—379. Calcutta 1914/15.
- Kala-azar in Nowgong, Assam. *Indian journ. of med. research* Bd. 1, S. 626—662. 1913/14.
- Insects and kala-azar. *Indian journ. of med. research* Bd. 2, S. 942—949. 1914/15.
- The problem of kala-azar. *Indian med. gaz.* Bd. 57, S. 326—331. Calcutta, Sept. 1922.
- Mackinnon, D. L.: Note on two new flagellate parasites in fleas *Herpetomonas Ctenophthalmi* n. sp. and *Crithidia hystriochopsyllae* n. sp. *Parasitology* Bd. 2, S. 288. 1909.
- Magrou, J.: A propos de la Flagellose des Euphorbes. *Bull. de la soc. de pathol. vég. France* Bd. 9, S. 58—61. 1922.
- Marshall: Further experimental investigation into Sudan kala-azar. *Journ. of the roy. army med. corps* Bd. 19, S. 276. 1912.
- Marchand und Ledingham: Über Infektion mit „Leishmanschen Körperchen“ (Kala-Azar?) und ihr Verhältnis zur Trypanosomenkrankheit. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 47, S. 1. 1904.
- Mayer, M.: Leishmanien. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann* Bd. 7, S. 419. 2. Aufl. 1913.
- Mesnil, M.: Hémiptères des euphorbes parasitées de *Leptomonas davidi*. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 6, S. 292. 1913.
- Mesnil, F.: La flagellose ou leptomoniasse des euphorbes et des asclépiadacées. *Ann. sci. nat. botan.* Paris 10. série, Bd. 3, S. 42—57. 1921.
- Napier: The *Leishmania* problem. *Indian med. gaz.* Bd. 57, S. 143. 1922.
- Ann. rept. of the work of the kala-azar research laboratory during 1921. *Ann. rept. of Work done in the Calcutta school of trop. med. a. hyg.* 1922, S. 1—36.
- Kala-Azar. A Handbook. Calcutta: Thacker, Spink and Co. 1923.
- Napier and Das Gupta: Cultural examination of the urine in kala-azar. *Indian med. gaz.* Bd. 58, S. 530. 1923.
- Nelson, R.: The occurrence of protozoa in plants affected with mosaic and related diseases. *Michigan agric. expt. sta. tech. bull.* Bd. 58, S. 30. 1922.
- Newman: Note on three cases of infantile kala-azar. *Journ. of the roy. army med. corps* Bd. 38, S. 379. 1922.
- Nicolle, C.: Quelques faits nouveaux relatifs au kala-azar infantile. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 1, Nr. 10, S. 602. 1908.
- Le Kala-Azar infantile. *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 23, S. 361 u. 441. 1909.
- Sur trois cas d'infection splénique infantile à corps de Leishman observés en Tunisie. *Arch. de l'inst. Pasteur de Tunis* 1908, S. 3.
- Nouvelles acquisitions sur le kala-azar: Cultures; inoculation au chien; étiologie. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.* März 1908.
- Nicolle et Anderson: Conservation du virus de la leishmaniose canine sur les chiens dans les laboratoires. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 16, S. 171—173. 1923.
- Recherches expérimentales sur le mode de transmission du kala-azar. *Arch. de l'inst. Pasteur de Tunis* Bd. 12, S. 168—198. Tunis 1923.
- Nicolle, Ch. et Ch. Anderson: Recherches expérimentales sur le Mode de Transmission du Kala-Azar. 2. Mémoires. *Arch. de l'inst. Pasteur de Tunis.* Bd. 13, Nr. 2, S. 155. 1924.

- Nicolle et Comte: Origine canine du kala-azar. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 166, S. 789, April 1908, u. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 1, S. 299. 1908.
- Nicolle, Gavioli, Manceaux et Comte: Recherches sur le kala-azar infantile. Arch. de l'inst. Pasteur de Tunis 1909, S. 129—138.
- Nicolle, Morpugo, Mara, Cortesi, Lévy, Conor et Conseil: Nouveaux faits d'observation ou d'expérience relatifs au kala-azar. Arch. de l'inst. Pasteur de Tunis 1911, S. 111.
- Nieschulz, O.: Unsere bisherigen Kenntnisse von der Flagellatenkrankheit der Pflanzen. Zeitschr. f. Pflanzenkrankh. u. Gallenkunde Bd. 32, S. 102—108. Stuttgart 1922.
- Nöller, W.: Blut- und Insektenflagellatenzüchtung auf Platten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 21, S. 53. 1917.
- Novy, F. G.: Successful canine infection with cultures of *Leishmania infantum*. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 51, S. 1423. 1908.
- Oringault, E.: Recherches sur la Leishmaniose canine. Thèse. Montpellier 1917.
- Patton, W. S.: Preliminary Report on the development of the Leishman-Donovan body in the bed bug. Scient. mem. of the govt. of India Nr. 27. 1907.
- Preliminary note on the life cycle of a species of *Herpetomonas*, found in *Culex pipiens*. Brit. med. journ. Bd. 13, II, S. 78. 1907.
- The development of the Leishman-Donovan-parasite in *Cimex rotundatus*. Appendix to the annual report upon the work of the Bacter. Section of the King Institute of Preventive Med. 1907.
- The development of the Leishman-Donovan-parasite in *Cimex rotundatus*. Scientif. Memoirs by Officers of the Medical and Sanitary Department of the Government of India Nr. 31, S. 1—18. 1907.
- *Herpetomonas lygaei*. Arch. f. Protistenkunde Bd. 13, S. 1. 1908.
- Inoculation of dogs with the parasite of kala-azar [*Herpetomonas (Leishmania) Donovanii*] with some remarks on the genus *Herpetomonas*. Parasitology Bd. 1, S. 311—313. 1908.
- Patton and Strickland: A critical review of the relation of bloodsucking invertebrates to the life cycles of the trypanosomes of vertebrates etc. Parasitology Bd. 1, S. 322. 1908.
- Patton, W. S.: The parasite of kala-azar and allied organisms. (Discussion Sambon, Low, Havelock Charles, Wenyon, Manson, Patton.) Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 12, S. 87. 1909.
- The parasite of kala-azar and allied organisms. Lancet 1909, January 30, S. 306.
- The parasite of kala-azar and allied organisms. Trans. soc. trop. med. a. hyg. Bd. 2, Nr. 3, S. 113. 1908/09.
- The development of the parasite of Indian kala-azar in *Cimex rotundatus* and *Cimex lectularius*. Communicated by R. Ross. Kala-Azar-Bull. 1912, Nr. 3, S. 124.
- The development of the parasite of Indian kala-azar. Scientific Mem. by Officers of the Medic. a. Sanitary Departments of the Government of India Nr. 53. Calcutta 1912.
- Further observations on the development of *Herpetomonas Donovanii* in *Cimex rotundatus* and *Cimex lectularius*. Proc. 3. meet. gen. mal. committee 1913, S. 221.
- Is Kala-Azar in Madras of animal origin? Indian journ. of med. research Bd. 1, S. 185. 1913/14.
- The behaviour of the parasite of indian kala-azar in the dog-flea, *Ctenocephalus felis*, Bouché, with some remarks on canine kala-azar and its relation to the human disease. Indian journ. of med. research Bd. 2, S. 399—403. 1914/15.
- Patton, W. S. and others: Studies on the flagellates of the genera *Herpetomonas*, *Crithidia* and *Rhynchoidomonas*. Nr. 1. The morphology and life history of *Herpetomonas culicis*, Novy, MacNeal and Torrey. Calcutta 1912. Scientific Memoirs by Officers of the Medical and Sanitary Departments of the Government of India. Nr. 57.
- and Sundara Rao: Nr. 2. The morphology and life-history of *Crithidia ctenocephali*, sp. nov. parasitic in the alimentary tract of *Ctenocephalus canis* Curtice.
- Patton, W. S.: Nr. 3. The morphology and life-history of *rhynchoidomonas siphunculinae*, sp. nov. parasitic in the Malpighian tubes of *Siphunculina funicola* de Meijere.

- Patton, W. S.: Nr. 4. The morphology and life-history of *Herpetomonas siphunculinae*, sp. nov. parasitic in the alimentary tract of *Siphunculina funicola*, de Meijere.
- and Sundara Rao: Nr. 5. The morphology and life-history of *Herpetomonas pulicis*, sp. nov. parasitic in the alimentary tract and Malpighian tubes of *Pulex irritans*, L.
- H. M. La Frenais and Sundara Rao: Nr. 6. Note on the behaviour of *Herpetomonas pulicis*, Patton and Sundara Rao, *Crithidia ctenocephali*, Patton and Sundara Rao, and *Herpetomonas muscae domesticae*, Burnett, in the bed-bug, *Cimex hemiptera*, Fabr. Indian journ. of med. research Bd. 8, S. 593—632. 1921.
- Patton, W. S.: Studies on the flagellates of the genera *Herpetomonas*, *Crithidia* and *Rhynchoidomonas*. Nr. 7. Some miscellaneous notes on insect flagellates. Indian journ. of med. research Bd. 9, Nr. 2, S. 230—239. 1921/22.
- Patton, W. S., La Frenais and Sundara Rao: Studies on the flagellates of the genera *Herpetomonas*, *Crithidia* and *Rhynchoidomonas*. Nr. 9. Note on the behaviour of *Herpetomonas donovani*, Laveran and Mesnil, in the bed-bug, *Cimex hemiptera*, Fabricius. Indian journ. of med. research Bd. 9, S. 252—254. 1921/22.
- Patton, W. S.: Some reflections on the kala-azar and oriental sore problems. Indian journ. of med. research Bd. 9, S. 496—532. 1921/22.
- Perry, H. M.: Some observations on the occurrence of *Leishmania* in the intestinal tissues in Indian kala-azar, on the pathological changes occasioned by their presence, and on their possible significance in this situation. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 39, S. 323—329. 1922.
- Pianese, G.: Sull'anemia splenica infantile. II. Reunione dei Patologi in Roma. Gazz. internaz. med.-chirurg. 1905.
- Porter, A.: The structure and life history of *Crithidia pulicis*, n. sp. Parasitology Bd. 4, S. 237. 1911.
- Life-cycle of *Herpetomonas jaculum*. Parasitology Bd. 2, S. 367. 1909.
- Price, J. D. and L. Rogers: The uniform success of Segregation measures in eradicating Kala-Azar from Assam Tea-Gardens: its bearing on the probable mode of infection. Brit. med. journ., Februar 1914 S. 285—289.
- Renault, Monier-Vinard et Gendron: Kala-azar infantile d'origine française Guérison par l'acétyl-p-amino-phényl-stibinate de soude (stibenyl). Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris Déc. 7, 1922, Nr. 34, S. 1624.
- Rodhain, J., C. Pons, F. v. d. Branden et J. Bequaert: *Leptomonas* d'Asilides et *Trypanosomides* intestinaux de Réduves et d'Hémiptères phytophages au Katanga. Rev. zool. Africaine Bd. 2, S. 291—301. Bruxelles 1913.
- Rogers, L.: The Milroy lectures on kala-azar, its differentiation and its epidemiology. Lancet 1907, I, Nr. 4356, 4357, 4358, S. 486, 568, 643.
- On kala-azar. Brit. med. journ. 1907, I, S. 427, 490, 557.
- The bearing of Assam tea-garden experience on the problem of the etiology of kala-azar. Proc. third All-India Sanitary Conf. Lucknow, January, Suppl. to Indian journ. of med. research 1914, S. 236.
- in der Discussion zu Mc. Combie-Young 1924.
- Ross and Hussain: The Life History of *Herpetomonas muscae domesticae*. Indian. med. gaz. 1924, S. 614.
- Roubaud, E. et G. Franchini: Infection naturelle de la souris par les flagellés de la puce, *Ctenopsylla musculi*, Dug. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 15, S. 405—406. 1922.
- Infection leishmaniforme produite chez la souris par l'inoculation des fèces de la puce, *Ctenops. Musc.* Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 15, S. 407. 1922.
- Culture des parasites leishmaniforme obtenus chez la souris par inoculation de fèces de la puce, *Ctenopsylla musculi*. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 16, S. 14. 1923.
- Row, R.: On reversion of the flagellate form of *Leishmania donovani* and *Leishmania tropica* to the resistant non flagellate torpedo and O-body, in culture tubes, and its bearing on the attempts at the search for the transmitter. Indian journ. of med. research Bd. 10, S. 476. 1922/23.
- Some problems in connection with the study of the etiology of Leishmaniasis. Trans. r. soc. trop. med. a. hyg. Bd. 16, S. 211, 215. 1922/23.
- Scordo, F.: A proposito di alcuni tentativi d'infezione delle „Anopheles“ con succo splenico di malati di Leishmaniosi interna. Malaria e Malattie dei Paesi Caldi Bd. 4, S. 84. 1913.

- Scordo, F.: Sulla questione della trasmissibilità del Kala-Azar per mezzo di alcuni insetti ematofagi. *Malaria e Malattie dei Paesi Caldi* Bd. 4, S. 20—32. 1913.
- Senevet: Sur la fréquence de la leishmaniose canine à Alger et ses variations saisonnières. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 5, S. 89. 1912.
- Sergent, E. und E., A. Lhéritier et G. Lemaire: Transmission de *Leishmania* de chien à chien par piqûres de *Pulex serraticeps*. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 5, S. 595. 1912.
- Sergent, E.: Existence de *Leptomonas davidi* dans le Latex d'Euphorbiacées d'Algérie (*E. peploïdes*). *Arch. de l'Inst. Pasteur de l'Afrique du Nord* Bd. 1, S. 58. 1921.
- Sergent, E. et E.: Formes leishmaniennes et leptonomadiennes chez les punaises de chavessouris. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 85, S. 413—415. 1921.
- Shortt: The recovery of *Herpetomonas donovani* from the urine of a kala-azar patient. *Indian journ. of med. research* Bd. 11, S. 319. 1923/24.
- *Herpetomonas ctenocephali*, Fantham; some observations on its Life-history and reactions to different environments. *Indian journ. of med. research* Bd. 10, S. 721—738. 1922/23.
- The pathogenicity of insect flagellates to vertebrates with special reference to *Herpetomonas ctenocephali*, Fantham. *Indian journ. of med. research* Bd. 10, S. 908—933. 1922/23.
- Shortt, H. E.: Record of Kala-Azar Research Work carried out at the King Edward VII. memorial Pasteur institute Shillong, during 1922. *Indian journ. of med. research* Bd. 10, Nr. 4, S. 1150—1168. 1923.
- Shortt and Swaminath: Note on the Infection of a mouse by means of bed bugs, *Cimex hemiptera* Fabr. fed on the peripheral blood of a case of Kala-Azar. *Indian journ. of med. research* Bd. 11, S. 965. 1924.
- The behavior of Cultures of *Herpetomonas donovani* in bed bugs. *Indian journ. of med. research* Bd. 12, S. 391. 1925.
- Shortt, Swaminath and Ram Taran Sen: A second report on the recovery of *Herpetomonas donovani* from the urine of kala-azar cases. *Indian journ. of med. research* Bd. 11, S. 667. 1923/24.
- Da Silva, P.: Notes sur le kala-azar. *Arq. inst. bact. camara pestana, Lisbon.* Bd. 4, S. 147 bis 172. 1916.
- Expériences sur la transmission de la leishmaniose infantile par les puces (*Pulex irritans*). *Arquivos inst. bact. camara pestana, Lisbon.* Bd. 4, S. 261—267. 1916.
- Spagnolio, Giu.: Leishmaniosi canina e umana e loro rapporti. *Malaria e malattie dei paesi caldi* Bd. 4, S. 203. 1913.
- Tyzzar, E. E. and E. L. Walker: A comparative study of *Leishmania infantum* of infantile kala-azar and *Leptomonas (Herpetomonas) ctenocephali* parasitic in the gut of the dog flea. *Journ. of med. research* Bd. 40, S. 129—176. Boston 1919.
- Wenyon, C. M.: Oriental sore in Bagdad etc. *Parasitology* Bd. 4, S. 273. 1911.
- Experiments on the behaviour of *Leishmania* and allied flagellates in bugs and fleas, with some remarks on previous work. *Journ. London sch. trop. med.* Bd. 2, S. 13 bis 26. 1912—13.
- Kala-azar in Malta, with some remarks on the various leishmaniasis. *Trans. soc. trop. med. hyg.* Bd. 7, S. 97—118. 1913/14.
- White, Ch.: Notes on a case of kala-azar. *Journ. of the roy. army med. corps* Bd. 14, S. 313. 1910.
- Yakimoff, W. L. und N. Kohl-Yakimoff: Canine leishmaniasis. *Zeitschr. f. wiss. prakt. Vet.-Med.* Dorpat 1912.
- Yamasaki, S.: Über *Leptomonas ctenocephali*, *Trypanosoma lewisi* und pathogene *Trypanosomenarten* im Hundefloh. *Arch. f. Protistenkunde* Bd. 48, S. 136. 1924.
- Zotta, G.: Un *Leptomonas* du type *L. davidi*, Laf. chez les Euphorbes de France. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 84, S. 226—228. 1921.
- A propos de l'action favorisante du sang sur le développement du *Leptomonas pyrrocoris* dans le bouillon glucosé. (Laborat. de méd. Bucarest.) *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 88, S. 913—915. 1923.
- L'action favorisante de la „catalase“ du foie de veau sur le développement du *Leptomonas pyrrocoris* en culture. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 88, Nr. 18, S. 1350—1352. 1923.

*Leishmania tropica.*

- Acton: A study of the distribution of Bagdad boils on the body made with a view to discover the transmitting agent. Indian Journ. of med. research Bd. 6, S. 262—274. Calcutta 1918/19.
- Baqué, B.: A propos d'un cas de bouton d'Orient observé dans le pays des dunes. Arch. de l'Inst. Pasteur Afrique du Nord Bd. 1, S. 82. 1921.
- de Beaurepaire, Aragao: Transmissão da leishmaniose no Brazil pelo. Brazil-med. Bd. 1, S. 129—130. Rio de Janeiro 1922.
- Bidault: Le bouton d'orient au pays des dunes (Oued Souf, Sahara Constantinois). Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 16, S. 92. 1923.
- Blanchard: Note critique sur les corpuscules de Leishman. Rev. de méd. et d'hyg. trop. 1904.
- Blanc et Caminopetros: Enquête sur le bouton d'orient en Crète. Réflexions qu'elle suggère sur l'étiologie et le mode de dispersion de cette maladie. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 35, S. 151. 1921.
- Brumpt et Pedroso: Recherches épidémiologiques sur la Leishmaniose forestière américaine dans l'état de São-Paulo (Brésil). Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 6, S. 752. 1913.
- Cardamatis et Mellissidis: Deux cas de bouton d'Orient. . . Antagonisme probable entre le bouton d'Orient et le Kala-Azar. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 4, S. 454. 1911.
- Du rôle probable de la mouche domestique dans la transmission des „leishmania“. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 4, S. 459. 1911.
- Carter, R. M.: Oriental sore of northern India a protozoal infection. Brit. med. Journ. Bd. 2, S. 647. 1909.
- Cerqueira: Phlebotomus as transmitter of dermal leishmaniasis. Saude Bd. 11, S. 22. 1919.
- Chatton et Blanc: La Leptomonas de la Tarente dans une région indemne de bouton d'Orient. Observations et expériences. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 11, S. 595. 1918.
- Inoculations positives de cultures de *Leishmania tropica* aux geckos. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 12, S. 316—322. 1919.
- Connor and Shortt: *Leishmania tropica* infections in Mesopotamia. Indian Journ. of med. research Bd. 6, S. 162. 1919.
- Darling: Autochthonous oriental sore in Panama. Trans. soc. trop. med. hyg. Bd. 4, S. 60. 1910/11.
- Oriental sore. Journ. cutaneous dis. 1911.
- Dostrowsky, A.: Über einen neuen endemischen Leishmaniaherd in Palästina. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 29, S. 101. 1925.
- Elliott, J. F.: Natal boils. Journ. of trop. med. a. parasitol. 1. Jan. 1907, S. 1.
- Finger: Orientbeule. Realenzyklopädie d. ges. Heilk. Bd. 11. 4. Aufl. 1911.
- Fink, G. H.: Similarity in nature of some of the morphological characters and habits of insects. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 8, S. 263. 1905.
- Oriental sore. Brit. med. Journ. 1909.
- Firth: Notes on the appearance of certain sporozoid bodies in the protoplasm of an „Oriental sore“. Brit. med. Journ. 1891.
- Flu: Die Ätiologie der in Surinam vorkommenden sog. „Boschyaws“, einer der Aleppo-beule analoge Erkrankung. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 60, S. 624 ff. 1911.
- Fox: Two cases of oriental sore (cutaneous leishmaniasis). New York med. Journ. a. med. record Bd. 116, S. 365. 1922.
- Gonder, R.: Experimentelle Übertragung von Orientbeule auf Mäuse. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 17, S. 397. 1913.
- Gachet: Thérapeutique spécifique et prophylaxie du bouton d'Orient. Bull. de l'acad. de méd. 20. April 1915, S. 475.
- Hamill: Intravenous injection of antimonium tartratum in Kala-Azar. Brit. med. Journ. 1919, II, S. 28.
- Hartmann - Keppel: Un mode d'inoculation de la leishmaniose cutanée. Rev. méd. hyg. trop. Bd. 15, S. 135. 1923.
- Hartmann et Keppel: L'Appendicite à *Leishmania*. Presse méd. 1923, S. 291.



- Herxheimer und Bornemann: Über die Orientbeule. Sonderabdr. a. d. Verhandl. d. 5. internat. Dermatol.-Kongr. Bd. 2. 1904(5).
- Hoare: Some observations and experiments on insect flagellates, with special reference to artificial infection of vertebrates. *Parasitology* Bd. 13, S. 67—83. 1921.
- Howlett, F. M.: The natural host of *Phlebotomus minutus*. *Indian journ. of med. research* Bd. 1, S. 34. 1913/14.
- Report of the Imperial Pathological Entomologist Rept. Agric. Res. Inst. a. Coll. Pusa for 1912—13, S. 80. 1914.
- Laveran, A.: Leishmaniose américaine de la peau et des muqueuses. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 8, S. 382. 1915.
- Au sujet de l'évolution des infections expérimentales des petits rongeurs par *Leishmania tropica*. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 10, S. 110. 1917.
- Comment le bouton d'Orient se propage-t-il? *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 29, S. 415. 1915.
- Présentation des macaques inoculés avec succès au moyen d'une culture de la leishmania du bouton de Delhi. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 5, S. 573. 1912.
- Laveran et Franchini: Contribution à l'étude des flagellés des culicidés, des muscides, des phlébotomes et de la blatte orientale. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 13, S. 138 bis 147. 1920.
- Lindsay, J. W.: American forestal leishmaniasis. *Transact. soc. trop. med. hyg.* Bd. 7, S. 259. 1913/14.
- Mackie, T. P.: Kala-azar in Nowgong (Assam). *Indian journ. of med. research* Bd. 1, S. 626. 1913/14.
- Marzinowsky: Über einen positiven Impfversuch von Bouton d'Alepp. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Ref.* 40, S. 32. 1907.
- Die Orientbeule und ihre Ätiologie. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 58, S. 327. 1908.
- Marzinowsky und Bogrow: Zur Ätiologie der Orientbeule (bouton d'Orient). *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. 178, H. 1, S. 112. 1904.
- Marzinowsky and Schourenkoff: Immunity in Oriental Sore. *Russ. Journ. of trop. med. a. hyg.* Bd. 1, S. 17. 1924.
- Migone, L. E.: Buba, or Leishmaniasis americana, in Paraguay. *Transact. soc. trop. med. hyg.* Bd. 8, S. 219 u. 226. 1914/15.
- Naab, J. P.: Etwas über die Jahresbeule. *Münch. med. Wochenschr.* 1905, S. 1281.
- Neligan, A. R.: A case of *Leishmania tropica* with a fatal termination, Teheran. *Journ. of trop. med. a. hyg.* Bd. 17, S. 322. November 1914.
- Neumann, R. O.: *Leishmania tropica* im peripheren Blute bei Dehlibeule. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 52, S. 469. 1909.
- Nicolle: Culture du parasite du bouton d'Orient. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* Bd. 140, Nr. 15, S. 842. 1908.
- La question du réservoir de virus du bouton d'Orient. Hypothèse du gecko. Hypothèse du chameau. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 13, S. 511. 1920.
- Nicolle, Blanc et Langeron: Recherches expérimentales sur le rôle du gecko (*Tarentola mauritanica*) dans l'étiologie du bouton d'Orient. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 13, S. 508. 1920.
- Nicolle et Manceaux: Reproduction expérim. du bouton d'Orient chez le chien. Origine canine possible de cette infection. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* Bd. 150, S. 889. 1910.
- Parrot, L.: Trois observations de bouton d'orient avec des réflexions sur les circonstances de la contamination. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 12, S. 607. 1919.
- Répartition géographique de *Phlebotomus minutus*, var. *africanus*, dans le département de Constantine. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 11, S. 791. 1918.
- Parrot et Donatien: Un nouveau cas sporadique de bouton d'Orient sur le littoral Algérien. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 15, S. 410. 1922.
- Patton: The development of the parasite of oriental sore. *Brit. med. journ.* 1909, I, S. 936.
- Preliminary report on an investigation into the etiology of oriental sore in Cambay. *Scient. mem. by Off. Med. San. Department of Gov. India.* 1912.
- Note on the etiology of oriental sore in Mesopotamia. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 12, S. 500. 1919.

- Pittaluga y de Buen: Nota sollos dipteros de genere Phlebotomus an España. Bol. Inst. Nat. Higiene de Alfons (13) Bd. 13, S. 137. 1917.
- Ravaut: Deux cas de bouton d'orient contractés en Espagne et en France. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 13, S. 235. 1920.
- Reinhardt: Erreger der Aeppobeule (Orientbeule). Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 62, S. 49. 1909.
- Risque Cebrian et Vargas Pesado: Un cas de Leishmaniose tropicale à Barcelone Estudios Medicos de Murcia 1920. Analysé dans Gac. Méd. Catalana 1920. Bd. 57, S. 7. — Deux cas de leishmaniose cutanée contractée en Espagne et en France. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Ser. 6, Bd. 2, S. 29. 1921.
- Roubaud, E.: Quelques mots sur les phlébotomes d'Afrique occidentale française. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 6, S. 126. 1913.
- Row: Pathological observations in experimental leishmaniasis in mice. Indian journ. of med. research Bd. 12, S. 435. 1924.
- v. Schroetter: Zur Kenntnis der Leishmaniosis cutanea, der sog. Orientbeule. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 27, S. 234. 1923.
- Sergent, Ed. et Et.: Sur un culicide nouveau très commun à Biskra (*Grahamia subtilis*). Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 58, S. 673. 1905.
- Sergent, Ed. et Et., Lemaire, Senevet: Hypothèse sur le phlébotome „transmetteur“ et la tarente „reservoir de virus“ du bouton d'Orient. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 29, S. 309. 1915.
- Sergent, Ed. et Et., Parrot, Donatien et Béguet: Transmission du clou de Biskra par le Phlébotome (*Phlebotomus papatasi* Scop.). Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 173, S. 1030. 1921.
- Sergent, Gueidon, Bouguet, Catanëi: Existence de la Leishmaniose cutanée chez le chien dans une localité du Tell algérien où le boubon d'Orient et endémique chez l'homme. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 17, S. 360. 1924.
- Da Silveira: Frequencia a distribuição da leishmaniose em S. Paulo. Brazil-med. Bd. 34, S. 200. 1920.
- Stancanelli: Un caso di triplice bottone di oriente al volto etc. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle Bd. 54, S. 37. 1923.
- Strong, R.: Investigations upon flagellate infections. Americ. journ. of trop. med. Bd. 4, S. 345. 1924.
- Tejera: La leishmaniose américaine au Venezuela. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 13, S. 238. 1920.
- Townsend, C. H.: The insect vector of Uta, a Peruvian disease. Journ. of parasitol. Bd. 2, S. 67. 1916.
- Walker, E. L.: Observations on Leishmaniasis and Pseudoleishmaniasis of the Amazon Basin. New Orleans med. a. surg. journ. Bd. 70, S. 283. 1917.
- Wenyon: Orient sore in Bagdad etc. Parasitology Bd. 4. 1911.
- Report of six month's work of the expedition to Bagdad on the subject of oriental sore. Journ. of trop. med. Bd. 14, S. 103. 1911.
- [Mehrere Arbeiten in:] Journ. of London school trop. med. 1912.
- Wright: Protozoa in a case of tropical ulcer (Delhi sore). Journ. of med. research Bd. 10, Nr. 3 (new series Bd. 5, Nr. 3). 1903.
- Yakimoff, W. L.: Contribution à l'étude des Leishmanioses de l'homme et du chien dans le Turkestan russe. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 8, S. 474. 1915.
- Yakimoff et Shochor: Haut-Leishmaniose (Orientbeule). Bull. lab. biologique Petrograd Bd. 15, S. 33. 1915. (Russisch. Ref. in Rev. of applied entomology Bd. 3, S. 124. 1915.)

#### Recurrensspirochäten.

- Balfour, A.: The rôle of the infective granule in certain Protozoal infections as illustrated by the Spirochaetosis of Sudanese fowls. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 14, S. 113. 1911.
- The life cycle of *Spirochaeta gallinarum*. Parasitology Bd. 5, Nr. 2, S. 122. 1912/13.
- Bisset, Major E.: Relapsing-fever in Meerut Division. Proc. third All-India sanitary conf. Lucknow, 19.—27. Jan. 1914, S. 191—194. Suppl. to Indian journ. of med. research 1914.

- Blanc, G. R.: Les spirochètes contribution à l'étude de leur évolution chez les ixodidae. Thèse. Faculté de Médecine. Paris 1911.
- Blanchard, M., G. Lefrou et J. Laigret: Spirochètose ictérique épidémique observée sur des indigènes à Brazzaville (Afrique équatoriale Française). Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 16, S. 184—193. 1923.
- Breinl, A.: On the morphology and life-history of *Spirochaeta duttoni*. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 1, S. 435. 1907.
- Breinl, Kinghorn and Todd: Attempts to transmit *Spirochaetes* by the bites of *Cimex lectularius*. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 42, S. 537. 1906.
- Briggs, le Roy, H.: Relapsing Fever in California. Transact. of the Assoc. of Americ. Physicians Bd. 37, S. 376—386. 1922.
- Brumpt, E.: Transmission du *Spirochaeta Duttoni* par l'*Ornithodoros savignyi*. Transmission du *Spirochaeta Duttoni* et du *Spirochaeta gallinarum* par l'*Ornithodoros moubata*, non transmission des Spirochètes de la fièvre récurrente américaine et algérienne par ce même parasite. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 1, S. 577. 1908.
- Existence de la fièvre des tiques en Abyssinie. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 1, S. 432. 1908.
- Les Spirochètes. Nouveau traité de médecine Fasc. 4, S. 490—531. 1922.
- Casaux, J.: Considérations épidémiologiques concernant la fièvre récurrente au Tonkin. Bull. soc. méd. chirurg. de l'Indochine, Hanoi Bd. 5, S. 142—150. 1914.
- Catanei: Infection sanguine à spirochètes, de longue durée, sans symptômes apparents, chez des enfants indigènes algériens. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 16, S. 392. 1923.
- Christy: Spirillum fever (relapsing or famine fever). Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 5, S. 39. 1902.
- Cragg, F. W.: A note on relapsing fever in India with special reference to its seasonal prevalence. Indian journ. of med. research, Congr. Number S. 22. 1920.
- Relapsing fever in the United Provinces of Agra and Oudh. Indian journ. of med. research Bd. 10, S. 78—189. 1922/23.
- The epidemiology of relapsing fever in India. Transact. R. soc. trop. med. a. hyg. Bd. 15, S. 236—252. 1921/22.
- Dobell, C.: Researches on the spirochaetes and related organisms. Arch. f. Protistenkunde Bd. 26, S. 117. 1912.
- Doenitz: Die wirtschaftlich wichtigen Zecken mit besonderer Berücksichtigung Afrikas. Leipzig: Barth 1907.
- Dudgeon, L. S.: Examination of the urin in cases of relapsing fever occurring in Macedonia. Lancet 1917, Dec. 1, S. 823.
- Dutton and Todd: The nature of tick fever in the eastern part of the Congo Free State. Brit. med. journ. Bd. 2, S. 1259. 1905.
- Dutton, Todd and Tobey: Concerning certain parasitic Protozoa observed in Africa. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 1, S. 285. 1907; and Mem. of the Liverpool school of trop. med. Bd. 1, S. 21. 1906.
- Fantham and Porter: The modes of division of *Spirochaeta recurrentis* and *Spirochaeta Duttoni* as observed in the living organisms. Roy. soc. Bd. 19. 1909.
- Fantham, H. B.: Some researches on the life-cycle of *Spirochaetes*. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 5, S. 479, 1911/12.
- Flügge: Grundriß der Hygiene S. 473 u. 532. 1891.
- Fraenkel, C.: Beobachtungen an den Spirillen des Zeckenfiebers und des amerikanischen Recurrens. Hyg. Rundschau Bd. 17, S. 263. 1907.
- Gambier, A.: Essai de transmission aux animaux de laboratoire du spirochète de la fièvre récurrente soudanaise. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 16, Nr. 3, S. 159—161. 1923.
- Gill, C. A.: Relapsing fever in the Punjab. (A preliminary report.) Indian journ. of med. research. Calcutta Bd. 9, Nr. 4, S. 747—780. 1921/22.
- Gleitsmann: Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der Spirochäten (Borrelien). Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 68, H. 1, S. 31. 1913.
- Goldberg, L.: Kritische Bemerkungen zur Übertragung des Typhus recurrens durch die Läuse. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 36, S. 1135.
- Gonder, R.: Studien über die Spirochäten. Zool. Jahrb. Suppl. 15, Bd. 1. 1912.

- Gonder, R.: Experimentelle Studien mit *Spirochaeta gallinarum* und *Spirochaeta recurrentis*. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Tl. 1, Bd. 21, S. 309. 1914.
- Heron, D.: Relapsing fever in Seistan. Indian med. gaz. Bd. 52, S. 378. 1917.
- Hindle, E.: On the life-cycle of *Spirochaeta gallinarum*. Parasitology Bd. 4, Nr. 4, S. 463. 1911.
- Jouveau-Dubreuil: Etude clinique sur la fièvre récurrente du Setchouen (Chine occidentale). Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 13, S. 38—62. 1920.
- Karlinski: Zur Ätiologie des Recurrenstyphus. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 31, S. 566. 1902.
- Kennedy, J. C.: Observations on the Formation of „buds“ by the *Spirochaeta* of relapsing fever in the Louse. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 33, S. 407—411. 1919.
- Kerrest, J. A., Gambier et Bourron: La Fievre recurrenente au Soudan. Rückfallfieber im Sudan. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 15, Nr. 5, S. 320—331. 1922.
- Klodnitzky: Über die Vermehrung der Rückfallfieberspiröchäten im Körper der Wanzen. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 45, S. 126. 1907.
- Koch, R.: Vorläufige Mitteilungen über die Ergebnisse einer Forschungsreise nach Ostafrika. Dtsch. med. Wochenschr. 1905, S. 1865.
- Koch, J.: Zur Übertragung des Erregers des europäischen Rückfallfiebers (*Febris recurrens*) durch die Kleiderlaus. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 43, Nr. 34, S. 1066—1069. 1917.
- Külz, L.: Beiträge zur Pathologie und Therapie des Rückfallfiebers. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Leipzig Bd. 21, Nr. 11/12, S. 181—188. 1917.
- Leishman, W. B.: Observations on the mechanism of infection in tick-fever and on the hereditary transmission of *Spirochaeta duttoni* in the Tick. Transact. of the soc. of trop. med. Bd. 3, S. 77. 1909/10.
- Livingstone: Missionary Travels and Researches in South Africa. London 1857.
- Mackie: The part played by *Pediculus corporis* in the transmission of relapsing fever. Brit. med. journ. 1907, II, S. 1706.
- The transmission of relapsing fever. Brit. med. journ. 1920, I, S. 380.
- Mallannah, S.: Relapsing fever in Raichur. Indian med. gaz. Bd. 58, S. 168. 1923.
- Manteufel: Weitere Untersuchungen über Rückfallfieber. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt Bd. 29, S. 337. 1908.
- Experimentelle Untersuchungen zur Epidemiologie des europäischen Rückfallfiebers. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 42, Beiheft S. 116. 1909.
- Marchoux, E. et E. Couvy: *Argas* et *Spirochètes*. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 5, Nr. 1, S. 796. 1912.
- *Argas* et *Spirochètes*. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 27, S. 450 u. 620. 1913.
- Martini, E.: Zur Kenntnis des Verhaltens der Läuse gegenüber Wärme. Zeitschr. f. angew. Entom. Bd. 4, S. 34. 1918.
- Mayer, Martin: Zur Übertragung des Erregers des europäischen Rückfallfiebers durch die Kleiderlaus. Bemerkungen zu J. Kochs Arbeit. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 39, S. 1231.
- Die Übertragung der *Recurrens* durch Läuse. Bemerkungen zu der gleichnamigen Arbeit von Töpfer. Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 70.
- Moellers: Experimentelle Studien über die Übertragung des Rückfallfiebers durch Zecken. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 58, S. 277. 1908.
- Neumann: Über das Verhalten der *Spirochäten* des Rückfallfiebers im Tierkörper und die experimentelle Übertragung der Parasiten durch Zecken und Läuse. Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 477.
- Newcomb, C.: On an outbreak of relapsing fever in Turkey in 1918. Indian med. gaz. Calcutta Bd. 55, S. 208—217. 1920.
- Nicolle, Blaizot et Conseil: Etiologie de la fièvre récurrente. Son mode de transmission par le pou. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 154, S. 1636. 1912.
- Nicolle, Blaizot et E. Conseil: Etiologie de la fièvre récurrente, son mode de transmission par les poux. Ann. de l'inst. Pasteur. Bd. 27, S. 204. 1913.

- Nicolle et Blaizot: Courte durée de l'immunité dans la fièvre récurrente expérimentale. Valeur nulle de l'épreuve de l'immunité croisée pour la distinction des spirochètes du groupe „Obermeieri“. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 6, S. 107. 1913.
- Nicolle, C. et G. Blanc: Etudes sur la fièvre récurrente poursuivies à l'institut Pasteur de Tunis. Deuxième mémoire. Arch. de l'inst. Pasteur Tunis Bd. 9, S. 69—83. 1914.
- Les spirilles de la fièvre récurrente sont-ils virulents aux phases successives de leur évolution chez le pou? Demonstration de leur virulence à un stade invisible. Cpt. rend. des séances de l'acad. des sciences Paris Bd. 158, S. 1815—1817. 1914.
- Nicolle et Lebaillly: Contribution à la connaissance de l'évolution des spirochètes de la fièvre récurrente chez le pou. (Etude des coupes en série.) Arch. de l'inst. Pasteur Tunis Bd. 11, S. 131—137. 1920.
- Nuttall, G. H. F.: Spirochaetosis. Parasitology Bd. 5, Nr. 4, S. 262—274. 1912/13.
- Note on the supposed transmission of plague by fleas and of relapsing fever by bed-bugs. Journ. of trop. med. Bd. 5, S. 65. 1902.
- Note on the behaviour of spirochaetae in *Acanthia lectularia*. Parasitology Bd. 1, S. 143. 1908.
- Pino - Pou, R.: La fiebre recurrente en general y particularmente en Venezuela. Gac. med. de Caracas Bd. 28, Nr. 9—11, S. 111—123, 125—137, 139—150. 1921.
- Aclaraciones oportunas. Historia del Descubrimiento de la fiebre recurrente en Venezuela (relapsing fever). Gac. med. de Caracas Bd. 25, Nr. 9, S. 93—97. 1918.
- Prowazek, S. v.: Zur Entwicklung von *Spirochaeta gallinarum*. Mem. do Inst. Oswaldo Cruz. Bd. 1, S. 79. 1909.
- Rabinowitsch: Über die Rückfalltyphus-Epidemie in Kiew. Berlin. klin. Wochenschr. 1907, S. 1458.
- Über die Febris recurrens. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., Beiheft z. Bd. 194, S. 38. 1908.
- Da Rocha Lima: Die Übertragung des Rückfallfiebers und des Fleckfiebers. Dtsch. med. Wochenschrift 1919, S. 732.
- Ross, P. and Milne: Tick fever. Brit. med. journ. 1904 II, S. 1453.
- Russel, Aygar, Ubhaya: Epidemiological observations on an Epidemic of relapsing fever in Madras presidency. Indian journ. of med. research Bd. 11, S. 791. 1924.
- Schellack: Versuche zur Übertragung der *Spirochaeta gallinarum* und Sp. Obermeieri. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt Bd. 30, S. 351. 1909.
- Schuberg und Kuhn: Über die Übertragung von Krankheiten durch einheimische stechende Insekten. I. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt Bd. 31, S. 377. 1911.
- Schuberg und Manteufel: Über erworbene Immunität gegen Recurrens bei *Ornithodoros moubata*. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 4, S. 512. 1910.
- Selwyn-Clarke, Le Fanu and Ingram: Relapsing fever in the Gold Coast. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 17, S. 389. 1923.
- Sergent et Foley: Fièvre récurrente du Sud-Oranais et *Pediculus vestimenti*. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 1, S. 174. 1908.
- Recherches sur la fièvre récurrente et son mode de transmission, dans une épidémie algérienne. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 24, S. 337. 1910.
- Sergent, Gillot, Foley: La spirillose Nord-africaine et sa transmission par les poux. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 4, S. 438. 1911.
- Sergent, E. et H. Foley: De la période de latence du spirille chez le pou, infecté de fièvre récurrente. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 159, Nr. 1, S. 119 bis 122. 1914.
- Transmission de la fièvre récurrente par dépôt sur les muqueuses intactes du produit de broyage de poux prélevés sur un spirillaire. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 76, S. 471—472. 1914.
- Sergent, Foley et Vialatte: Transmission à l'homme et au singe du typhus exanthématique par les poux d'un malade atteint de fièvre récurrente et par des lentes et poux issus des précédents. Compt. rend. hebdom. des seances de l'acad. des sciences Bd. 158, S. 964. 1914.
- Sergent et Foley: Epidémiologie de la fièvre récurrente. Malaria et Malattie dei Paesi Caldi, Roma Bd. 7, Nr. 1, S. 1—7. 1916.

- Sergent et Foley: L'épidémiologie de la fièvre récurrente dans l'Afrique du Nord. Transact. of the soc. of trop. med. a. hyg. London Bd. 16, Nr. 3, S. 170—187. 1922/23
- Sinton, J. A.: Relapsing fever at Meshed, North-East Persia. Indian med. gaz. Calcutta Bd. 56, Nr. 7, S. 241—250. 1921.
- Starobynsky, A.: La fièvre récurrente persane (Miana). Presse méd. 1922 II, S. 1445.
- Tictin: Zur Lehre vom Rückfalltyphus. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 21, S. 179. 1897.
- Töpfer, H.: Die Übertragung der Recurrens durch Läuse. Münch. med. Wochenschr. Bd. 63, Nr. 44, S. 1571—1572. 1916.
- Zur Übertragung des Erregers des europäischen Rückfallfiebers durch die Kleiderlaus. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 44, Nr. 9, S. 239—240. 1918.
- Toyoda, Hidezo: Über die Entwicklung von Recurrens-Spirochäten in der Kleiderlaus. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 76, S. 313. 1914.
- Uhlenhuth und Haendel: Vergleichende Untersuchungen über die Spirochäten der in Afrika, Amerika und Europa vorkommenden Recurrenserkrankungen. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt Bd. 26, S. 1. 1907.
- Vassal, J. J.: Une épidémie de fièvre récurrente au Tonkin. Far East. assoc. trop. med. C. R. Trois. Congr. Biennal (1913) Saigon (1914), S. 296—308.
- Werner, H. und O. Wiese: Die Übertragung von Recurrens-Spirochäten durch Kopfläuse. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 21, S. 138. 1917.
- Wiese, O.: Zur Übertragung des Rückfallfiebers. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 44, Nr. 3, S. 60—62. 1918.
- Wittrock, O.: Beitrag zur Biologie der Spirochaeta des Rückfallfiebers. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 74, S. 55. 1913.
- Zuelzer, M.: Biologische Untersuchungen an Zecken. Berlin. klin. Wochenschr. 1920, S. 612.

#### *Treponema pertenne.*

- Bahr, P. H.: Notes on Yaws in Ceylon, with Special reference to its distribution in that Island and its Tertiary manifestation. Ann. of trop. med. a. parasitol. Liverpool Bd. 8, S. 675—680. 1914/15.
- Bancroft, E.: A essay on the Natura. History of Suiana in South America, S. 385 bis 386. London 1769.
- Budd, W.: Observations in the Occurrence (hitherto unnoticed) of Malignant Pustule in England. Lancet Bd. 2, S. 164—165. 1862.
- Cadet: Le Piau. Thèse Bordeaux 1897.
- Castellani, A.: Experimental investigations on framboesia tropica (Yaws). Journ. of hyg. Bd. 7, S. 558—569. 1907.
- Clapier: Note sur le Piau observé dans la Région militaire de la Guinée. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 10, S. 90. 1917.
- Gilks: Yaws in Kenya Colony. Transact. of the roy. soc. of trop. med. a. hyg. Bd. 17, S. 277. 1924.
- Graham-Smith: Flies in relation to Disease. Non Blood Sucking Flies. Cambridge 1913.
- Hirsch, C. T. W.: An account of two cases of Coko or Framboesia. Lancet Bd. 2, S. 173—175. B. 1896.
- Nicholls, L.: St. Lucia. Laboratory report for the half year ending Sept. 30. 1911. Report to the Advisory Committee of the trop. dis. research fund. app. Bd. 6, Nr. 14 S. 199. 1911.
- The transmission of pathogenic micro-organisms by flies in Saint-Lucia. Bull. of Entomol. research Bd. 3, S. 81. 1912.
- Nuttal, G.: On the rôle of insects arachnids and myriapods as carriers in the spread of bacterial and parasitic diseases. Johns Hopkins hosp. reports Bd. 8, S. 1. 1900.
- Robertson, A.: Flies as carriers of contagion in Yaws (Framboesia tropica). Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 11, S. 213. 1908.
- Wilson: Diseases of the Skin. S. 466. Philadelphia 1868.

#### *Leptospira icterohaemorrhagiae* (Weilsche Krankheit).

- v. Benczúr, J.: Zur Frage des Icterus epidemicus. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 42, S. 482—483. 1916.

- Blanchard, Lefrou et Laigret: Spirochétose ictérique épidémique observée sur des indigènes à Brazzaville. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 16, S. 184. 1923.
- Bonne: Conservation du Spirochète citerohaémorragique dans les Punaies. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 91, S. 242. 1924.
- Budd: Observations on the occurrence of malignant Pustule in England. Brit. med. journ. 1863, S. 239.
- Cadet: Le Pian. Thèse Bordeaux 1897.
- Dietrich, W.: Morphologische und biologische Beobachtungen an der Spirochäte der Weilschen Krankheit. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 26, S. 563. 1917.
- Doerr und Schnabel: Über die Weilsche Krankheit mit besonderer Berücksichtigung der Ätiologie und Immunitätsverhältnisse. Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. Oktoberheft S. 24. 1919.
- Fromme: Zur Übertragung der Weilschen Krankheit durch Ratten. Med. Klinik 1918, Nr. 27, S. 659.
- Weilsche Krankheit in Weichardts Ergebnissen d. Hyg. Bd. 4, S. 21. 1920.
- Gordon, R. M.: The susceptibility of Individuals to the bites of *Stegomyia calopus*. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 16, Nr. 3, S. 229—234. 1922.
- Harzer: Zur Epidemiologie der Weilschen Krankheit. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. Bd. 8, S. 51. 1919.
- Hecker und Otto: Beitrag zur Lehre der sogenannten Weilschen Krankheit. Veröffentlicht aus dem Geb. d. Milit.-Gesundheitswesens. Berlin: A. Hirschwald 1911.
- Huebener und Reiter: Beiträge zur Ätiologie der Weilschen Krankheit. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, S. 1275 u. 1916, S. 1 u. 131.
- Inada, Ido, Hoki, Kaneko and Ito: The etiology, mode of infection and specific therapy of Weils disease. Journ. of exp. med. Bd. 23, S. 377. 1916.
- Klose: Ein Beitrag zur Epidemiologie der Weilschen Krankheit. Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 691.
- Lubarsch, O.: Pathologie der Weilschen Krankheit. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 19, I, S. 560. 1919.
- Miller, J. W.: Über die pathologische Anatomie und die Übertragung der Weilschen Krankheit. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 86, S. 161. 1918.
- Noc, F. et M. Nogue: Ictères épidémiques et spirochètes au Sénégal. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 14, Nr. 8, S. 460—470. 1921.
- Noguchi: The survival of *Leptospira* (*Spirochaeta*) *icterohaemorrhagiae* in nature etc. Journ. of exp. med. Bd. 27, S. 609. 1918.
- The parasite of icterohaemorrhagic jaundice. Brit. med. journ. 1918 I, Nr. 2998, S. 675—676.
- Reiter, H.: Beiträge zur Ätiologie der Weilschen Krankheit. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 42, Nr. 42, S. 1282—1284. 1916.
- Stokes, Ryle and Tytler: Weils disease in the British army in Flanders. Lancet 1917, Jan. 27, S. 142.
- Uhlenhuth und Fromme: Experimentelle Untersuchungen über die sog. Weilsche Krankheit. Med. Klinik 1915, Nr. 44, S. 1202.
- Untersuchungen über die Ätiologie, Immunität u. spezifische Behandlung der Weilschen Krankheit. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 25, S. 317 bis 483. 1916.
- Zur Ätiologie der sog. Weilschen Krankheit. Berlin. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 11, S. 269.
- Experimentelle Untersuchungen über den Infektionsmodus, die Epidemiologie und Serumbehandlung der Weilschen Krankheit. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 28, S. 1. 1919.
- Uhlenhuth und Kuhn: Experimentelle Übertragung der Weilschen Krankheit durch die Stallfliege (*Stomoxys calcitrans*) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 84, S. 517. 1917.
- Wilson: Diseases of Skin. S. 466. Philadelphia 1868.

#### *Leptospira icteroides* (Gelbfieber).

- Agramonte: An account of Dr. Louis Daniel Beauperthuy, a pioneer in yellow fever research, Havana. Ref. im Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 51, S. 72. 1908.

- Agramonte: Etiología de la fiebre amarilla y destrucción de Mosquitos. Sanidad y Beneficencia Bd. 1, S. 53. 1909.
- Yellow fever a strictly human disease. New York med. journ. a. med. record Bd. 96, S. 465. 1912.
- Some observations upon Yellow Fever prophylaxis. Journ. of trop. med. a. hyg. 1925, S. 285.
- Aréjula: Brève description de la fièvre jaune, qui a régné à Cadix. Madrid 1806.
- Balfour, A.: The wild monkey as a reservoir for the virus of yellow fever. Lancet 1914, I, S. 1176.
- Tropical problems in the New World. Trans. soc. trop. med. and hyg. Bd. 8, Nr. 3, S. 75 bis 110. 1914/15.
- Bareto: Febre amarell no nordeste brasileiro. Arch. Brasileiros med. Rio de Janeiro Bd. 11, S. 205. 1921.
- Beaupérthuy: In Gazeta official de Cumana. Venezuela 1854.
- Boyce: Note upon yellow fever in the black race and its bearing upon the question of the endemicity of yellow fever in West Africa. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 5. 1911/12.
- Brumpt, E.: Les Spirochétoses. Nouveau traité de médecine. Bd. 4, S. 491—531. Paris: Masson & Co. 1922.
- Carroll: Gelbfieber. Menses Handbuch der Tropenkrankheiten. I. Aufl. Bd. 2, S. 108. 1905.
- Carter, H. R.: Immunity to yellow fever. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 10, Nr. 1, S. 153—164. 1916/17.
- Spontaneous Disappearance of yellow fever from failure of the human Host. Trans. soc. trop. med. and hyg. Bd. 10, Nr. 7, S. 119—139. 1916/17.
- Yellow fever in Peru. Americ. Journ. of trop. med. Bd. 2, S. 87. 1922.
- s. a. Connor und Monroe.
- Colonial office report compiled by Dr. Horn and Mayer, T. F. G. West Africa reports on certain outbreak of yellow fever in 1910 u. 1911. London 1913.
- Connor, M. E.: Notes on yellow fever in Mexico. Americ. of journ. trop. med. Bd. 3, Nr. 2, S. 105—116. 1923.
- Connor, M. E. and W. M. Monroe: Stegomyia indices and their value in yellow fever control. Americ. journ. of trop. med. Bd. 3, Nr. 1, S. 9—19. 1923.
- Corre: De l'étiologie et de la prophylaxie du typhus amaril. Arch. de méd. navale 1882.
- Cornillac: Etude sur la fièvre jaune à la Martinique. Paris 1876.
- Cruz: Prophylaxis of yellow fever. Publ. health report Bd. 24, II, S. 1741. 1909.
- Deprez, G.: Cas de fièvre jaune constatés à Matadi (Congo belge) en 1917. Annales de la société belge de médecine tropicale Nov. 1920, Nr. 1, S. 61.
- Finlay: El mosquito considerado hipoteticamente como agente de transmission de la fiebre amarilla. Anales de la real. acad. di ciencias, 14. Aug. 1881.
- The mosquito hypothetically considered as the transmitter of yellow fever. Vortrag i. d. Akademie der Wissenschaften, Havana 1881. Zit. n. Finlay. Summary of the progress made i. the nineteenth century i. the study of the propagation of yellow fever. Medical record Bd. 59, S. 201. 1901.
- George, L.: A report on an outbreak of yellow fever of an unusual nature at Brighton-La-Brea, Trinidad. Trin. and tobago council paper Nr. 205 of 1914. Port-of-Spain 1915, S. 12—18.
- Gorgas: Method of spread of yellow fever. Proc. of the canal zone med. assoc. 1908.
- Guiteras: Experimental yellow fever of the inoculation station of sanitary Department of Havana. Americ. med., Philadelphia 1901.
- Recientes observaciones sobre la fiebre amarilla. Repertorio de med. y cirug. Bd. 8, S. 265—279. 1917.
- Expedición al Africa y estudios de fiebre amarilla. Rev. de med. y Cir. de la Habana Bd. 26, Nr. 5. 1921.
- Hoffmann: Das Gelbfieber in West-Afrika. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 25, S. 291. 1921.
- Howard, Dyar and Knab: The Mosquitoes of North and Central America and the West Indies Bd. 1. Washington: Carnegie-Institution 1913.
- Leonard, T. M. R.: Report on certain outbreaks of yellow fever in Lagos 1913 and Jan. and Febr. 1914. Rept. yellow fev. commiss. West Africa. Yell. fev. bur. bull. Bd. 1, S. 207—316. 1915.



- Mac Donald, A.: Is yellow fever endemic in Jamaica? Brit. med. journ. 1913 I, S. 1083.
- Macfie, J. W. S. and J. E. L. Johnston: Experiments and observations on yellow fever. Proc. of the roy. soc. of med. Bd. 7, Nr. 3. 1914; u. Yellow Fever Bureau, Bull. Bd. 3, S. 121. 1914.
- Marchoux, Salimbeni et Simond: La fièvre jaune. Rapport de la mission française. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 17, S. 665. 1903.
- Marchoux et Simond: Etudes sur la fièvre jaune. Deuxième Mémoire. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 20, S. 16. 1906.
- Troisième Mémoire. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 20, S. 104. 1906.
- Quatrième Mémoire. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 20, S. 161. 1906.
- Müller, Th.: Über Gelbfieber in West-Afrika. Die ärztliche Mission Bd. 9, S. 15. 1913.
- Noguchi, H.: Etiology of yellow fever. I. Symptomatology and pathological findings of the yellow fever prevalent in Guayaquil. II. Transmission experiments on yellow fever. III. Symptomatology and pathological findings in animals experimentally infected. Journ. of exp. med. Bd. 29, S. 547. 1919.
- Etiology of yellow fever. IV. The acquired immunity of guinea-pigs against *Leptospira icteroides* after the inoculation of blood of yellow fever patients. V. Properties of blood serum of yellow fever patients in relation to *Leptospira icteroides*. VI. Cultivation, Morphology, Virulence and biological properties of *Leptospira icteroides*. IX. Mosquitos in relation to yellow fever. Journ. of exp. med. Bd. 30, S. 1. 1919.
- Otto und Neumann: Studien über Gelbfieber in Brasilien. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 51, S. 357. 1905.
- Otto: Gelbfieber. Kolle u. Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen Bd. 8, S. 523. 1913.
- Parker, Beyer and Pothier: A study of the etiology of yellow fever. Report of Working Party, Nr. 1. Yell. fev. inst. bull. 1903, Nr. 13.
- Le Prince and Orenstein: Mosquito control in Panama. The eradication of malaria and yellow fever in Cuba and Panama. New York and London: Putnam 1916. Ref. Bull. Pasteur 1917, S. 564.
- Reed: Recent researches concerning the etiology, propagation and prevention of yellow fever by the United States Army commission. Journ. of hyg. Bd. 2, Nr. 2, S. 101. 1902.
- Reed, Carrol, Agramonte and Lazear: The etiology of yellow fever, a preliminary Note. Proc. of the 28. Annual meeting of the American publ. health association, Indianapolis, Philad. med. journ. Bd. 27. 1900.
- Reed, Carrol and Agramonte: The etiology of yellow fever, an additional note. Journ. of the Americ. med. assoc. Febr. 1901.
- Experimental yellow fever. Americ. journ. of trop. med. 1901.
- Reed and Carrol: The etiology of yellow fever. A supplemental note. Americ. journ. of trop. med. Bd. 22. 1902.
- Ribas: Travaux touchant la prophylaxie de la fièvre jaune. Service sanitaire de Sa. Paul (Brasil) 1901 u. 1903.
- The extinction of yellow fever in the state of São Paulo (Brazil) and in the city of Rio de Janeiro. Transact. of the soc. of trop. med. and hyg. Bd. 2, S. 154. 1908/09.
- Rice, Thomas, E.: Evidence of the endemicity of yellow fever in the Gold-Coast-Colony. Yellow fever bull. Bd. 2, S. 272. 1912/13.
- Rosenau and Goldberger: The hereditary transmission of the yellow fever parasite in the mosquito. Report of Working Party, Nr. 3. Yellow fever inst. bull. 1906, Nr. 15.
- Rosenau, Parker, Francis and Beyer: Experimental studies in yellow fever and malaria at Vera Cruz, Mexico. Report of Working Party, Nr. 2. Yellow fever inst. bull. Bd. 14. 1905.
- Seidelin, H.: On „vomiting sickness“ in Jamaica. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 7, S. 377. 1913.
- Distribution and prevalence of yellow fever. Yellow fever bur. bull. Bd. 3, Nr. 4, S. 259 bis 260. 1915.
- Simond, Aubert et Noc: Contribution à l'étude de l'épidémiologie amarile. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 23, S. 864 u. 1009. 1909.
- Villejean, A.: Fièvre jaune et vomiting sickness à la Jamaïque. Revue med. hyg. trop. Bd. 11, S. 27. 1914.

White: Yellow fever in the Gold Coast: Its endemic and epidemic character. *Ann. of trop. med. a. parasitol.* Bd. 17, S. 431. 1923.

Erreger der multiplen Sklerose.

Steiner, G.: Über den gegenwärtigen Stand der Erforschung der multiplen Sklerose. *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk.* Bd. 21, S. 251—360. 1922.

Dengue

(vgl. auch Pappataciefieber).

Adrien: Dengue méditerranéenne observée à l'Île Rouad (Syrie). Etude des conditions loc. de réproduction des insectes dans cette Île. *Arch. de méd. et pharm. nav.* Bd. 105, S. 275. 1918.

Agramonte: Anotaciones acerca del dengue. *Rev. med. trop.* Bd. 6, S. 159. 1905.

— Some clinical notes upon a recent epidemic of dengue fever. *New York med. journ. a. med. record* Bd. 84, S. 231. 1906.

— Notas clinicas sobre una epidemia reciente de dengue. *Rev. med. cirurg. Habana* Bd. 11, S. 222. 1906.

Aravandinos: Klinische Erwägungen über das Drei-Tage-Fieber u. die Dengue in Griechenland. *Arch. f. Schiffs. u. Tropenhyg.* Bd. 17, S. 109. 1913.

Archibald, R. G.: Seven-day fever in the Anglo-Egyptian Sudan. *Journ. of trop. med. a. hyg.* Bd. 20, S. 133—135. 1917.

Armstrong, C.: Dengue fever. *Publ. health rept.* Bd. 38, Nr. 31, S. 1750—1783. 1923.

Ashburn, P. M., and C. F. Craig: Experimental investigations regarding the etiology of dengue fever, with a general consideration of the disease. *Philipp. journ. sc.* Bd. 2, S. 93. 1907; *Journ. infect. dis.* Bd. 4, S. 440. 1907.

Bellile, P.: Etude sur la fièvre des Phlébotomes. *Arch. de méd. et pharm. nav.* Bd. 100, S. 5—39. 1913.

Birt, C.: Phlebotomus fever and dengue. *Transact. soc. trop. med. and hyg.* Bd. 6, S. 243. 1912/13.

Bishop, F. C.: Dengue fever and mosquitoes in the south. *Journ. econ. ent.* Bd. 16, Nr. 1, S. 97. 1923.

Bonne, C.: De dengueachtige ziekte van Suriname en gele Koorts. *Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch. Ind.* Bd. 63, Nr. 3, S. 469—473. 1923.

Bridwell, J. C.: Certain aspects of medical and sanitary entomology in Hawaii. *Trans. med. soc. Hawaii* 1918.

Carpenter, D. N., and R. S. Sutton: Dengue in the Isthmian Canal Zone, including a report on the laboratory findings. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 44, S. 214. 1905.

Chandler and Rice: Observations on the etiology of dengue fever. *Americ. Journ. of trop. med.* Bd. 3, S. 233. 1923.

Chandler, A. C. and L. Rice: Observations on the etiology of dengue fever. *Americ. Journ. of trop. med.* Bd. 3, S. 233—262. 1923.

Clark, W. S.: Report on cases resembling pappataci fever, observed at Ibadan, S. Nigeria. *Yellow fever bur. bull.* Bd. 3, S. 145. 1914.

Cleland, J. B., B. Bradley, and W. Mac Donald: Dengue fever in Australia. Its history and clinical course, its experimental transmission by *stegomyia fasciata*, and the results of inoculation and other experiments. 7. Rept. *Microbiol. Labor.* (Govt. Bur. Microbiol.) for 1918, S. 185—232; *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* Bd. 23, S. 344. 1919.

— On the transmission of Australian dengue by the mosquito *stegomyia fasciata*. *Med. Journ. of Australia* Bd. 2, Nr. 10—11, S. 179—184 u. 200—205. 1916.

— Rept. of the directors general of public health, N. S. Wales, *Stegomyien, Dengue* 1916.

Cleland and Bradley, assisted in the inoculation experiments by Mac Donald: Dengue fever in Australia. Its history and clinical course, its experimental transmission by *stegomyia fasciata* and the results of inoculation and other experiments. *Journ. of hyg. Cambridge* Bd. 16, Nr. 4, S. 317—418. 1918.

— Further experiments in the etiology of dengue fever. *Journ. of hyg. Cambridge* Bd. 18, S. 217—254. 1919.

- Couvy: Dengue; Constation de spirochètes dans 1° sang. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 14, S. 198. 1921.
- Note sur deux épidémies de dengue à Beyrouth (1920—1921). Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 36, S. 851—858. 1922.
- Craig, C. F.: The etiology of dengue fever. Journ. of the Americ. med. assoc. (3) Bd. 75, Nr. 18, S. 1171—1176. 1920.
- De Foria (Gomes): Nota sobre a *Leptospira couvyi* n. sp. encontrada em um doente suspeito de dengue. (Nota previa.) Brazil medico, May. Year 37, Bd. I, Nr. 21, S. 287—288. 1923.
- Duval and Harris: Studies upon the etiology of dengue fever. Journ. of exp. med. Bd. 40, S. 835. 1924.
- Goldsmid, J. A., and W. Crosse: Some notes on dengue. Med. journ. of Australia, Melbourne, Bd. 1, 3<sup>rd</sup> year. S. 377—378. 1916.
- Graham: Mosquitoes and dengue. Medical record 1902.
- Graham, H.: The dengue. A study of its pathology and mode of propagation. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 6, S. 209. 1903.
- Guiteras, J., y J. T. Cartaya: El dengue en Cuba, su importancia y su diagnostic ocon la fiebre amarilla. Revue med. hyg. trop. Bd. VII, S. 53. 1906.
- Hanabusa: Dengue epidemic in formosa among soldiers. Gunidan Zasshi 1917.
- King, W. W.: The epidemic of dengue in Porto Rico, 1915. New Orleans med. a. surg. journ. Bd. 69, S. 564. 1916/17.
- Koizumi, Yamaguchi and Jonomura: An epidemiological study of dengue fever. Taiwan Igakukai Zasshi 1917, Nr. 176, S. 369.
- Koizumi, T., K. Yamaguchi, K. and Jonomura: A study of dengue fever. Part 2. Taiwan Igakukai Zasshi. Journ. formosa med. soc. 1917, Nr. 177, S. 432—463.
- Kraus, R.: Über die Feststellung der Dengue in Argentinien. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 42, S. 1314. 1916.
- Kraus y Rosenbusch: El dengue en la republica Argentina. Rev. inst. bacteriologico. Buenos Aires 1919.
- Lalor, N. P. O'Gorman: A Paper on the aetiological relationship of seven-day fever. Proc. of the third meeting of the general malaria committee held at Madras 1912, Simla 1913, S. 207—208.
- Legendre, J.: Dengue et Stegomyia. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 4, S. 26. 1911.
- Loughnan: Seven-day fever. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 22, S. 114—116. 1919.
- McCoy, George W.: How Hawaii handles her sanitary problems. Public health reports Washington Bd. 28, S. 596. 1913.
- MacCulloch (C. C.): Dengue fever. New Orleans Med. and Surg. journ. Bd. 70, S. 694 bis 706. 1917/18.
- Megaw, J. W. D.: Sandfly fever and its relationship to dengue. Indian med. gaz. Bd. 54, S. 241. 1919.
- Rice, L.: Dengue fever; preliminary report of an epidemic at Galveston. Texas Journ. State med. Bd. 18, S. 217—218. 1922.
- Dengue fever. A clinical report of the Galveston epidemic of 1922. Americ. journ. of trop. med. Bd. 3, S. 73—90. Baltimore 1923.
- Ross, E. H.: The Prevention of dengue fever. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 2, S. 193. 1909.
- Rouché: Note sur une épidémie de dengue à Bord de la „Manche“ en 1911. Arch. de méd. et de pharm. nac. Bd. 99, S. 450. 1913.
- Sarrailhé, A.: Dengue et fièvre de trois jours. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 9, S. 778—794. Paris 1916.
- Scott, L. C.: Dengue fever in Louisiana. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 80, Nr. 6, S. 387—393. 1923.
- Seidelin, H.: Dengue. A. sumary. Yellow fever bull. Bd. 2, S. 335. 1913.
- Smith, F.: Dengue fever among the troops in Calcutta, its identity with seven-day fever and three-day fever. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 20, S. 453—458. London 1913.
- Stefko, W.: Dengue à trébizonde (turquie) en 1916. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 10, S. 724. Paris 1917.

- Stitt, E. R.: Dengue, its history, symptomatology and epidemiology. Bull. of Johns Hopkins hosp. Bd. 24, S. 117. Baltimore 1913.
- Stockler, C. J.: Bacteriological notes on an epidemic of seven-day fever. Indian med. gaz. Bd. 58, S. 97—99. Calcutta 1923.
- Yamaguchi, Koizumi and Jonomura: Dengue fever, Juzenkai Zasshi Bd. 22, S. 45. 1917.

#### Pappataci-Fieber.

- Adelmann, E.: Beitrag zur Kenntnis des Pappataci-Fiebers. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 23, Nr. 5, S. 81. Leipzig 1919.
- Birt, C.: Phlebotomus or sandfly fever. Brit. med. journ. Bd. 2, S. 875. 1910.
- Sandfly-fever in India. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 15, S. 140. 1910.
- Phlebotomus-fever in Malta and Crete. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 14, S. 14 und 236. 1910.
- Phlebotomus-fever and dengue. Transact. soc. trop. med. and hyg. Bd. 6, S. 243. 1912/13; Brit. med. journ. 1913, II, S. 1297.
- Phlebotomus or sandfly-fever. Brit. med. journ. 1915 II, S. 168—169.
- Brack: Pappatacimücken und Pappatacierkrankungen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 21, Nr. 23—24, S. 381—398. Leipzig 1917.
- Cameron: Notes on sandfly-fever. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 41, S. 369. 1923.
- Delmege and Staddon: Clinical notes on phlebotomus-fever. Brit. med. journ. 1918, I, S. 396.
- De Luca, Michele: Sulla febbre dei tre giorni a Parghelia (Catanzaro). Malaria e malattie dei paesi caldi Bd. 5, S. 23. 1914.
- Doerr, Franz und Taussig: Das Pappatacifieber. Ein endemisches Drei-Tage-Fieber im adriatischen Küstengebiet Österreich-Ungarns. Leipzig u. Wien: Deuticke 1909.
- Doerr, R.: Über ein neues invisibles Virus. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 45, S. 1847. 1908.
- Doerr, R. und V. K. Russ: Weitere Untersuchungen über das Pappatacifieber. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 13, S. 693. 1909.
- Die Phlebotomen. Menses Handbuch der Tropenkrankheiten, 2. Aufl., Bd. 1, S. 263. 1913.
- Gabbi, U.: Über den Werdegang des Auftretens und der Verbreitung des dreitägigen Fiebers in Ostsizilien sowie in Unterkalabrien. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 19, S. 160. 1915.
- Sul modo come avvenne la comparsa e la diffusione della „Febbre di tre giorni“ nella Sicilia orientale e nella Calabria inferiore. Malaria et malat. dei Paesi Caldi Bd. 6, S. 21—26. Rom 1915 u. Pathologica Bd. 7, S. 51. 1915.
- Graham, G. F.: Sandfly-fever in Chitral (N. India). Brit. med. journ. 1915 II, S. 169—170.
- Grassi: Ricerche sui phlebotomi. Mem. de soc. Ital. de science Bd. 14, S. 353. 1907.
- Hartley, J. A.: Notes on an outbreak of phlebotomus-fever. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 31, Nr. 4, S. 317—318. London 1918.
- Higgins, J. T. D. S.: Note on cases of phlebotomus-fever at an Island in the eastern Mediterranean. Brit. med. journ. 1916, Jan. 29, S. 166.
- Houston, J. W.: Sandfly-fever in Peshawar. Brit. med. journ. 1915 II, S. 170—172.
- Kandelaki, S.: La fièvre pappataci et phlebotomus en Georgie et dans les pays voisins. Trav. mus. Georgie Nr. 1, S. 46. Tiflis 1920.
- Lambert: Phlebotomus-fever in Lemnos. Journ. roy. nav. med. serv. Bd. 4, Nr. 144. 1918.
- Mollow: Über das Pappatacifieber. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. Bd. 7, S. 219. 1919.
- O'Gorman: Sandflies. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 41, S. 47. 1923. Phlebotomus-fever. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 26, S. 11—12. 1923.
- Pick: Zur Pathologie u. Therapie einer eigentümlichen endemischen Krankheitsform. Wien. med. Wochenschr. 1886 und Prag. med. Wochenschr. 1887.
- Sarlo - Bisogni, Fr.: Di un' epidemia di febbre dei tre giorni a Francia. Prov. di Catanzaro, Malaria e Malat. dei paesi caldi Bd. 4, S. 82. 1913.
- Sarrailhé: Dengue et fièvre de trois jours. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 9, S. 778. 1916.
- Schilling, V. und F. Schiff: Über Pappatacifieber. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 42, Nr. 45, S. 1378—1380. 1916.

- Sticker: Dengue und andere endemische Küstenfieber. Nothnagels spezielle Pathol. u. Therap. Wien u. Leipzig 1914.
- Suhr, A. C. H.: A note on fevers resembling sand-fly-fever at Singapore. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 24, Nr. 1, S. 49—51. 1915.
- Taussig: Die Hundskrankheit (endemischer Magenkatarrh) in der Herzogewina. Wien. klin. Wochenschr. 1905, S. 129 u. 163.
- Tedeschi, A. und M. Napolitani: Experimentelle Untersuchungen über die Ätiologie des „Sommerfiebers“. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Bd. 57, S. 208. 1911.
- Ricerche sperimentale sulla etiologia della febbre extiva. Ann. ig. sperim. Bd. 21, S. 243. 1911.
- Tonnoir, A.: Une nouvelle espèce européenne du genre Phlebotomus (Ph. neglectus). Ann. soc. ent. belg. Bruxelles Bd. 61, S. 333—335. 1921.
- Wakeling: On fever caused by the bite of the sandfly (Phlebotomus papatasii). Brit. med. journ. 15. Okt. 1910, S. 1115.
- Whittingham, H. E.: Observations of sandfly-fever in Malta. Proc. of the roy. soc. of med. war. sect. Bd. 16, S. 1—14. 1923.

## Konjunktivitiden.

- Allen, J. A.: A Preliminary note on infectious ceratitis. Journ. of the Americ. vet. med. assoc. Ithaca N. Y., N. S. 7, 1919, S. 307—313.
- Berry: Conjunctivitis set up by flies. Brit. med. journ. Bd. 2, S. 1114. 1892.
- Budd, W.: Observations in the occurrence (Mitherto unnoticed) of malignant pustule in England. Lancet Bd. 2, S. 164. 1862.
- Graham Smith: Flies in relation to Disease. Non blood Sucking flies. Cambridge 1913.
- Howe, L.: Egyptian ophthalmia. Journ. of the internat. congr. of ophthalmol. Wiesbaden: Becker und Heß 1888, S. 323.
- Koch - Gaffky: Bericht über die Tätigkeit der zur Erforschung der Cholera im Jahre 1883 nach Ägypten und Indien entsandten Kommission. Berlin: Springer 1887. Arbeiten aus dem Kais. Gesundheitsamt Bd. 3.
- Lakah und Khouri: Die relative Häufigkeit der verschiedenen Bindehautentzündungen in Alexandrien. Aus: 1. Ägyptischer medizinischer Kongr.; Cairo, 20.—23. Dezember 1902. 3. Abt.: Augenheilkunde (offizieller Bericht, Cairo 1907). Ref. in: Zentralbl. f. Augenheilk. 1908, S. 231.
- Laveran: Contribution à l'étude du bouton de Biskra. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Bd. 1, S. 292.
- Leber und Prowazek: Über eine neue infektiöse Bindehauterkrankung. Epitheliosis desquamativa conjunctivae. Berlin. klin. Wochenschr. 1911, S. 217.
- Müller: Über die ägyptischen Augenentzündungen. Arch. f. Augenheilk. Bd. 40, S. 13. 1900.
- Nicolle, C., A. Cuénod et G. Blanc: Transmission of trachoma by flies. Presse méd. 1919, Dec. 20.
- Nicolle, C.: Etat de nos connaissances d'ordre expérimental sur le trachome. Bull. de l'inst. Pasteur Bd. 19, S. 881. 1921.
- Nicolle et Cuenot: Etude expérimentale du trachome. Arch. de l'inst. Pasteur d'Afrique du Nord 1921, S. 149.
- Nuttal, G.: On the rôle of insects, arachnids and myriapods as carriers in the spread of bacterial and parasitical diseases. Johns Hopkins hosp. reports Bd. 8, S. 1. 1900.
- Nuttal and Jepson: The part played by musca domestica and allied (non-biting) flies in the spread of infective diseases. Report of the local governm. board on publ. health and med. subj. 1909, Nr. 16, S. 13—41.
- Petit: Recherches sur le trachome en tunisie. Arch. de l'inst. Pasteur de Tunis Bd. 12, S. 82. 1923.
- Schwarz: The Hippelates plague in Florida. Insect Life Bd. 7. 1895.
- Schwarz, Stiles, Riley, Hubbard: Exhibition of Hippelates pusio and subsequent discussion on the relation of similar flies to the spread of Florida „Sore-eye“. Proc. entom. soc. Washington Bd. 3, S. 178. 1895.
- Welander: Wien. klin. Wochenschr. 1896, Nr. 52.

## Verruga.

- Bassett-Smith, P. W.: The pathology of the blood in „Verruga“. Brit. med. journ. 1909, II, S. 783.
- Biffi, Ugo: Sobre las hemaglutininas de la sangre humana y hematologia de la enfermedad de Carrion. Boll. acad. nac. med. de Lima Bd. 3, Nr. 2. 1903.
- Verruga peruviana und „schweres Fieber Carrions“. XIV. Kongr. f. Hyg. u. Demogr. Berlin 1907. Bd. 4, S. 700; Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 12, S. 1. 1908.
- Biffi y Carbajal: Sobre un caso de „Enfermedad de Carrion“ con verrucomas supurados. Cron. med. Lima 1904, S. 285.
- Biffi, Tamayo y Gastiaboru: Apuntes sobre la bacteriol. de la enfermedad de Carrion. Cron. med. Lima 1905, Nr. 406 u. 407 und Gac. de los Hospit. de Lima 1905, Nr. 46. 1905.
- Carrion: La verruga peruana y Daniel A. Carrion. Medina, Mesotango, Arce etc. Lima 1886.
- Darling, S. T.: Verruga peruana. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 15, S. 94. 1912.
- Galli-Valerio: Observations microscopiques sur la Verrugia peruviana ou maladie de Carrion. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 58, S. 228. 1911.
- Gomez: Epidemiologia de la enfermedad de Carrion en las provincias de Yauyos e Cañete. Cron. med. Lima Bd. 30, S. 419; Bd. 31, S. 75, 85, 100, 278; Bd. 32, S. 10. 1913 u. 1914.
- Jadassohn und Seiffert: Ein Fall von Verrugia peruviana; gelungene Übertragung auf Affen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 66, S. 247. 1910.
- Mayer, Martin: Über Einschlüsse der Erythrocyten bei Verruga peruviana. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 56, S. 309. 1910.
- Mayer, M., H. Rocha - Lima und H. Werner: Untersuchungen über Verrugia peruviana. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 14, S. 739.
- Mayer und Rocha-Lima: Zum Verhalten von Schizotrypanum cruzi in Warmblütern und Arthropoden. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Beiheft 1914, S. 257.
- Odrizola, M.: Medical times and gazette 1858, S. 280.
- Odrizola, E.: La maladie de Carrion ou la Verruga péruvienne. Paris: Carré et Naud. 1898.
- Plehn, A.: Die akuten Exantheme. Menses Handbuch, 1. Aufl. Bd. 2, S. 434. 1905.
- Rocha - Lima, H.: Zur Histologie der Verruga peruviana. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 16. Tagung, Marburg 1913, S. 409.
- Zur Demonstration über Chlamydozoen. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges., 16. Tagung, Marburg 1913, S. 198.
- Strong, R. P., E. E. Tyzzer, Ch. Brues, A. W. Sellards and J. C. Gastiaboru: Verruga peruviana, Oroya fever and Uta. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 61, S. 1713. 1913.
- Strong, Tyzzer and Sellards: Differential-diagnosis of Verruga peruviana. V. Rept. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 18, S. 122. 1915.
- Townsend, H. T. Ch.: The transmission of verruga by Phlebotomus. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 61, S. 1717. 1913.
- A Phlebotomus the practically certain Carrier of Verruga. Science Bd. 38, S. 194—195. 1913.
- The vector of verruga, Phlebotomus verrucarum, sp. nov. Insector inscitiae menstruus, Washington D. C. Bd. 1, S. 107—109. 1913.
- El vector de la verruga. Noticias, Lima 1913, Nr. 22, S. 7.
- Progress in the study of verruga transmission by bloodsuckers. Bull. entom. research Bd. 4, S. 125. 1913.
- The ghost of Verruga. Peru to Day 1913, S. 840.
- Two years investigation in Peru of verruga and its insect-transmission. Americ. journ. of trop. dis. Bd. 3, S. 16. 1915/16.
- Recent questioning of the transmission of verruga by Phlebotomus. Bull. entom. research Bd. 6, S. 409—411. London 1916.
- On the identity of verruga and Carrion's fever. Science Bd. 39, S. 99—100. 1914.
- Human case of verruga directly traceable to Phlebotomus verrucarum (Dipt.). Entom. News Bd. 25, S. 40. Philadelphia 1914.
- El „reservoir“ de la verruga. Noticias, Lima 1914, Nr. 42, S. 2.

- Townsend, Ch. H. T.: Identification of the stages in the asexual cycle of *Bartonella bacilliformis*, the pathogenic organism of verruga, and their bearing on the etiology and unity of diseases. Journ. Washington acad. sci. W. D. C. Bd. 5, Nr. 21, S. 662—667. 1915.
- Tschudi: Arch. f. physiol. Heilkunde, Stuttgart 1845, S. 378 und Österr. med. Wochenschr. 1846, S. 505.
- Tupper, F. Puelma: Über die Verruga peruviana. Inaug.-Diss. Berlin 1877.
- Tupper: La Verruga. Anales de la Universidad du Chili 1852, S. 505.
- Werner, H.: Über Verruga peruviana. Dermatol. Wochenschr., Ergänzungsh. z. Bd. 58, S. 144. 1914.

## Pocken.

- Hervieux: Report on the carriage of smallpox by flies. Lancet I, 1904, S. 1761.
- Hunziker: Die Baseler Pockenepidemie von 1921. Schweiz. med. Wochenschr. 1922, S. 469.
- Terni: Mouches domestiques et stomoxys dans l'étiologie de la variole et du vaccin animal. Intern. Kongr. Hyg. u. Derm. Berlin 1908, S. 133.

## Poliomyelitis acuta.

- Anderson and Frost: Abortive cases of poliomyelitis. An experimental demonstration of specific immune bodies in their blood-serum. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 56, S. 663. 1911.
- Transmission of poliomyelitis by means of the stable fly (*Stomoxys calcitrans*). Public health reports Bd. 27, S. 1733. 1912.
- Aycock and Eaton: The biseasonal prevalence of infantile paralysis (acute anterior poliomyelitis). Americ. journ. of hyg. Bd. 4, S. 356 u. 683. 1924.
- Bengtson, J. A.: Preliminary note on a toxin-producing anaerobe isolated from the larvae of *Lucilia caesar*. Public health reports Bd. 37, S. 164. 1922.
- A toxin-producing anaerobe isolated principally from fly larvae. Its relation to the organisms hitherto known to be causative factors in the production of botulism. Public health reports Bd. 38, S. 340. 1923.
- Bierring, W.: Acute polyomyelitis in Iowa. Interstate med. journ. Bd. 19, S. 35. 1912.
- Bókaý: Bericht des Landessanitätsrats über die Erkrankungen an Heine-Medinscher Krankheit bzw. über die Epidemie von 1911 in Ungarn. Orvosi hetilap Bd. 56, 1912. Nach Ref. in der Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 4, 1913.
- Bishopp, F. C.: Limberneck of fowls produced by fly larvae. Journ. of parasitology Bd. 9, S. 170. 1923.
- Brues, C. T.: Insects as possible carriers of pyomyelitis infection. Dept. health New York, Reprint series Bd. 60, S. 1—30. 1917.
- Brues and Sheppard: The possible etiological relation of certain biting insects to the spread of infantile paralysis. Journ. econ. entom. Bd. 5, Nr. 4. 1912.
- Bruno, J.: Ein Beitrag zur Ätiologie der spinalen Kinderlähmung. Münch. med. Wochenschr. Bd. 60, S. 1995. 1913.
- Campbell, A. W., J. B. Cleland and B. Bradley: A contribution to the experimental pathology of acute poliomyelitis (infantile paralysis). Med. journ. of Australia, Jg. 5. Bd. 1, S. 123—128. 1918.
- Cleland, J. B.: Notes on *stomoxys calcitrans*. 7. Rept. Mikrobiol. Lab. (Govt. bur. microbiol.) for 1916, S. 237. Extract from rept. director genl. Public health reports, N. S. W. for Year ended 31. Dec. 1916.
- Cox, F. E.: A review of recent literature on typhus fever and acute anterior poliomyelitis. Commonwealth of Australia Quarantine Service, Melbourne, Publication Nr. 13, S. 79. 1917.
- Dickson, E.: A cause of limberneck in Micksens. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 50, S. 612. 1917.
- Doyle, L. P.: Limberneck in chickens. Journ. of the Americ. med. vet. assoc. Bd. 43, Nr. 6, S. 754—758. 1923.
- Flexner, S.: The mode of infection in epidemic poliomyelitis. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 59, S. 1371. 1912.

- Flexner und Lewis: Mehrere Arbeiten in Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 53—55. 1909. 1910.
- Flexner and Clark: Experimental poliomyelitis in monkeys. Ninth note. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 56, Nr. 8, S. 585. 1911.
- Contamination of the fly with poliomyelitis virus. Tenth note. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 56, Nr. 23, S. 1717. 1911.
- Epidemic poliomyelitis, eleventh note. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 57, Nr. 21, S. 1685. 1911.
- Francis, E.: An attempt to transmit poliomyelitis by the bite of *Lyperosia irritans*. Journ. of infect. dis. Bd. 15, S. 1—5. 1914.
- Harbitz: Epidemic Poliomyelitis in Norway. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 59, S. 782. 1912.
- Harvard Alumni: Bulletin Bd. 15, S. 140—142. 1912.
- Howard, C. W. and P. F. Clark: Experiments on insect transmission of the virus of poliomyelitis. Journ. of exp. med. Bd. 16, S. 850. 1912.
- Ibrahim, J.: Mitteilungen über eine kleine Poliomyelitisepidemie in München. Zeitschr. f. Kinderheilk. Ref. Bd. 4. 1913.
- Infantile paralysis in Massachusetts during 1910. Monthly bull. of the Massachusetts State Board of health for 1911.
- Josefson: Experimentelle Untersuchungen über die Möglichkeit einer Übertragung der Kinderlähmung durch tote Gegenstände und durch Fliegen. Rep. from the state med. inst. of Sweden etc. Stockholm 1912. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 69.
- Kling, C.: Die Ätiologie der Kinderlähmung. Wien. klin. Wochenschr. 1913, S. 41.
- Kling, C. et C. Levaditi: Etudes sur la poliomyélite aigue épidémique. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 27, S. 718. 1913; u. Cpt. rend. des seances de la soc. de biol. Bd. 74, S. 316. 1913.
- Kling, Wernstedt et Pettersson: Recherches sur le mode de propagation de la paralysie infantile épidémique (Maladie de Heine-Medin). Premier, deuxième, troisième et quatrième mémoires. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 12, S. 316 u. 657; Bd. 14, S. 303; Bd. 16, S. 17. 1912.
- Rep. from the state med. inst. of Sweden to the 15. intern. congr. on hyg. Washington 1912. Stockholm: Nordiska Bookhandeln 1912.
- Knorr: Botulismus. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 7, S. 161. 1924.
- Landsteiner: Poliomyelitis acuta. In Kolle-Wassermann Bd. 8, S. 427. 1913.
- Leiner und v. Wiesner: Studien über die Heine-Medinsche Krankheit. Wien: Deuticke 1911.
- Leake, J. P.: Winter outbreak of poliomyelitis. Elkins, W. Va., 1916—1917. Publ. health reports. Washington, D. C. Bd. 32, Nr. 48, S. 1995. 1917.
- Leopold: Polynuritic form of acute Poliomyelitis. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 61, II, S. 1069. 1913.
- Lovett and Sheppard: The occurrence of infantile paralysis in Massachusetts in 1910, Boston. Med. and surg. journ. Bd. 164, S. 737. 1911.
- Lust und Rosenberg: Beitrag zur Ätiologie der Heine-Medinschen Krankheit (Poliomyelitis acuta anterior). Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 121.
- Mosquitoes and flies in the epidemiology of acute poliomyelitis. Brit. med. journ. 1917, II, S. 429.
- Müller: Die spinale Kinderlähmung in Marburg und Umgebung. Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 1569.
- Neustädter und Thro: Experimentelle Poliomyelitis acuta. Aus d. Laborat. f. klin. Pathol. der Univers. New York. Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 693. New York med. journ. a. med. record Okt. 1911. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 59, S. 758. 1912.
- Nevin, M. and F. R. Bittmann: Experimental Poliomyelitis in rabbits. Journ. of infect. dis. Bd. 34, Nr. 4, S. 420—424. 1924.
- Noguchi, H. and R. Kudo: The relation of mosquitoes and flies to the epidemiology of acute poliomyelitis. Journ. of exp. med. Bd. 26, S. 49—57. Baltimore 1917.
- v. Renesse, H.: Zur Epidemiologie der Poliomyelitis anterior acuta. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 50, S. 38. 1924.
- Römer: Die epidemische Kinderlähmung. Berlin: Julius Springer 1911.



- Rosenau, M. J. and C. T. Brues: Some experimental observations on monkeys concerning the transmission of poliomyelitis through the agency of *Stomoxys calcitrans*. Monthly Bull. State B. of health, Massachusetts, N. S. Bd. 7, Nr. 9, S. 314—317. 1912.
- Rosenau, Sheppard and Amoss: Anterior poliomyelitis. Boston med. a. surg. journ. Bd. 164, S. 743. 1911.
- Roth, P. B.: Report and remarks on a small epidemic of poliomyelitis. Lancet, November 1913, S. 1378.
- Saunders, E. W.: The prophylaxis of anterior, acute poliomyelitis. Journ. of the Mo. state med. assoc. Bd. 9, S. 385—389. 1912.
- The green fly (*Lucilia caesar*) as the universal destroyer of motor function and of life. Journ. of the Ark. state med. assoc. Bd. 12, S. 6—13. 1915.
- Saunders, E. W., R. O. Meisenblack and W. E. Wisdom: Journ. of the Mo. state med. assoc. Bd. 10, S. 305—316. 1914.
- Saunders, E. W., W. E. Wisdom and T. W. White: The *Lucilia caesar* epizootic transmitted through its toxivirulent larvae and its relation to simian and human poliomyelitis. Journ. of the Mo. state med. assoc. Bd. 18, S. 4. 1921.
- Wernstedt, W.: Die epidemische Poliomyelitis. Klin. Wochenschr. 1924, S. 487.
- Wickman: Studien über Poliomyelitis acuta; zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Myelitis acuta. Arb. a. d. pathol. Inst. Helsingfors Bd. 1, S. 109. 1905.
- Über die Prognose der akuten Poliomyelitis und ätiologisch verwandter Erkrankungen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 63, S. 362. 1907.
- Beiträge zur Kenntnis der Heine-Medinschen Krankheit. Berlin: Karger 1907.
- Die akute Poliomyelitis. Handbuch d. Neurologie. Berlin: Julius Springer 1911.
- Über die akute Poliomyelitis und verwandte Erkrankungen. Jahrb. f. Kinderheilk. (III, F.) Bd. 17, S. 182. 1908.
- Zur Heine-Medinschen Krankheit. Verh. d. Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte, Königsberg. Bd. 82, II. Teil, 2. Hälfte, S. 253—255. 1910. Abt. f. Kinderheilkunde.
- Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 4, S. 54. 1910.
- Weitere Studien über Poliomyelitis acuta. Ein Beitrag zur Kenntnis der Neuronophagen und Körnchenzellen. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 38. S. 396. 1910.
- Wilkins, S. D. and R. A. Dutcher: Limberneck in poultry. Journ. of the Americ. vet. med. assoc. Bd. 57, S. 653—685. 1920.

#### Pellagra.

- Alessandrini: Nove ricerche sulla eziologia della pellagra, nota preventiva. Policlinico, sez. prat. 1910, Nr. 26.
- Sulla pellagra in Italia. Osservazioni epidemiologiche. Torino: Unione tipographica editrice 1910.
- Belmondo: Le alterazioni anatomiche del midollo spinale nella pellagra. Rif. med. 1889, Nr. 256.
- Cantlie, J.: Recent investigations on the etiology of pellagra. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 15, S. 262. 1912.
- Devoto, L.: Ätiologie und Klinik der Pellagra. Wien. med. Wochenschr. 1913, Nr. 1.
- Goldberger, L.: The etiology of pellagra. Public health reports 1914, Nr. 26. Ref.: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1915, S. 392.
- Harris, W.: The experimental production of pellagra in the monkey. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 60, S. 1948. 1913.
- Hunter, S. J.: Pellagra and the sand-fly. Journ. econ. entom. Bd. 6, S. 96. 1913.
- The sand-fly and pellagra. Journ. of the Americ. med. assoc. 24. II., Bd. 58, S. 547. 1912.
- Jennings, A. and W. V. King: One of the possible factors in the causation of pellagra. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 60, Nr. 4, S. 271. 1913.
- An intensive study of insects as a possible etiologic factor in pellagra. Americ. journ. of the med. sciences Bd. 146, Nr. 3, S. 411. 1913.
- Jennings, A. H.: Summary of two years' Study of insects in relation to pellagra. Journ. of parasitology (Illinois) Bd. 1, S. 10. 1914/15.
- Lustig, A. and A. Franchetti: Studi ed osservazioni sulla Pellagra. (Commissione Ministeriale per lo Studio della Pellagra.) Sperimentale Bd. 75, Nr. 4—6, S. 187. 1921. Abstract. in Ann. d'Igiene Bd. 32, S. 317—318. Rom 1922.

- Mac Neal, W. J.: The infectious Theory of Pellagra. Southern med. journ. Bd. 15, Nr. 11, S. 899—906. 1922.
- Martini, E.: Pellagraforschung in den Vereinigten Staaten und die „Simulium“-Theorie. Beiheft z. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 18, 1914. 5. Festschrift S. 334.
- Meredith, Duane: A further report upon the etiology of pellagra. Med. rec. 1915, Nr. 8. Ref.: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 21, S. 45. 1915.
- Roberts, S. R.: The analogies of pellagra and the mosquito. Americ. journ. of the med. sciences Bd. 146, S. 233. 1913.
- Sambon, L. W.: Remarks on the geographical distribution and etiology of pellagra. Brit. med. journ. November 1905, II, S. 1272.
- Progress report on the investigation of pellagra. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 13, Nr. 19, S. 287. 1910.
- The causation of pellagra, a contribution of the discussion on Dr. Sandwith's paper. Transact. soc. trop. med. and hyg. Bd. 6, Nr. 6, S. 231. 1913.
- Siler, J. F.: Medical notes on Barbados, Brit. W. Indies. 1. General information etc. 2. Pellagra in Barbados. Americ. journ. of trop. dis. Bd. 3, S. 46 u. 186. 1915/16.
- Siler, J. F., P. E. Garrison and W. J. Mac Neal: Pellagra, first progress report of the Thompson-McFadden-Pellagra Commission, New York. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 62, S. 8—12. 1914.
- Siler, J. F. and A. B. Carrison: An intensive study of the epidemiology of pellagra. Report of progress. Americ. journ. of the med. sciences. Bd. 146, S. 42 u. 238. 1913.
- Stannus Hugh, S.: Pellagra in Nyasaland. Transact. soc. trop. med. and hyg. Bd. 7, S. 32. 1913/14.
- Wood, E. J.: Some problems in the etiology of pellagra. Interstate med. journ. St. Louis 1913, S. 437.

*Rickettsia prowazeki* (Flecktyphus).

- Arkwright: The position *Rickettsia* as an aetiological factor in disease. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 42, S. 447. 1924. Polemik gegen Woodcock.
- Atkin and Bacot: Experiments on the infectivity of typhus virus contained in lice (*Pediculus humanus* and *Pedicinus longiceps*). Brit. journ. of exp. pathol. Bd. 3, S. 196. 1922.
- Bacot, A. and J. Ségal: The infection of lice (*Pediculus humanus*) with *Rickettsia prowazeki* by the injection per rectum etc. Brit. journ. of exp. pathol. Bd. 3, S. 125—132. 1922.
- Breinl: Sur les relations du virus exanthématique et des bacilles Proteux etc. Arch. de l'inst. Pasteur Tunis Bd. 13, S. 208. 1924.
- Cantacuzène: Rôle du pou dans le typhus exanthématique et temps d'incubation de la maladie. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 12, S. 364. 1919.
- Conseil: Résultats de la prophylaxie du typhus exanthématique à Tunis de 1909 à 1912. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 5, S. 744. 1912.
- Cragg: Remarks on the typhus fever of Kumaon and on the suggestion that it is transmitted by a tick. Indian med. gaz. Bd. 57, S. 291. 1922.
- Friedberger: Kritische Bemerkungen zur Ätiologie des Fleckfiebers. Berlin. klin. Wochenschr. 1916, S. 882.
- Über Immunitätsreaktionen mit dem Bacillus Weil-Felix u. über seine ätiologische Bedeutung für das Fleckfieber. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 42, S. 1314; Nr. 43, S. 1353 und Nr. 44, S. 1390.
- Goldberger and Anderson: The transmission of thyphus fever with especial reference to transmission by the head-louse (*Pediculus capitis*). Public health reports Bd. 27, S. 297. 1912.
- Gotschlich: Über Protozoenbefunde (*Apiosoma*) im Blute von Flecktyphuskranken. Dtsch. med. Wochenschr. 1903, S. 329.
- Über Fleckfieber. Med. Klinik 1915, S. 351.
- Flecktyphus (Fleckfieber). In Handbuch der Hygiene von Rubner-Gruber-Ficker Bd. 3, 2. Abt., S. 498. 1913.
- Über den jetzigen Stand der Lehre vom Fleckfieber. Ergebn. d. Hyg., Bakteriolog., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 2, S. 232. 1917.
- Hailer: Vergleichende Untersuchungen über die Einwirkung chemischer Mittel auf Kleiderläuse. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte Bd. 52. 1920.

- Hase, A.: Beiträge zu einer Biologie der Kleiderlaus. Flugschriften der Dtsch. Ges. f. angew. Entomologie 1915, Nr. 1.
- Neue Beobachtungen und Versuche über die Lebensfähigkeit der Kleiderläuse und ihre Eier. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 82, S. 461. 1919.
- Heymann, B.: Beiträge zur Frage von der Beteiligung der Kopflaus an der Fleckfieberverbreitung. Med. Klinik 1916, S. 485 u. 511.
- Hirsch: Die allgemeinen akuten Infektionskrankheiten vom historisch-geographischen Standpunkte u. mit besonderer Berücksichtigung der Ätiologie. Stuttgart: Enke 1881.
- Hitzig: Über Flecktyphus. Korresp.-Blatt f. Schweizer Ärzte Bd. 48, S. 961. 1918.
- Husband and McWatters: Typhus fever in Northern India. Indian med. gaz. Bd. 43, S. 201. 1908.
- Jochmann: Das Fleckfieber. Berlin. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 38, S. 1654.
- Jürgens: Epidemiologie des Fleckfiebers. Verhandl. d. dtsh. Kongr. f. inn. Med. 1916, S. 102.
- Das Fleckfieber. Bibliothek v. Coler-v. Scherning, Hirschwald. Berlin 1916.
- Lammert: Geschichte der Seuchen, Hungers- u. Kriegsnot zur Zeit des 30jährigen Krieges. Wiesbaden 1890.
- Landsteiner: Über Typhus exanthematicus. Diskuss. k. k. Ges. d. Ärzte, Wien. Wien. klin. Wochenschr. 1915, S. 603.
- v. Linstow: Kriege, Schlachten u. Belagerungen, in denen nicht die feindlichen Waffen, sondern Krankheiten das entscheidende Moment waren. Dtsch. militärärztl. Zeitschr. Jg. 1900.
- Mackenzie: The practical prevention of typhus fever and relapsing fever in Mesopotamia during the war. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 37, S. 52. 1921.
- Markl: Flecktyphus auf Schiffen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 17, S. 805. 1913.
- Martini, E.: Zur Kenntnis des Verhaltens der Läuse gegenüber Wärme. Zeitschr. f. angew. Entomolog. Bd. 4, Heft 1, S. 34. 1917.
- Martini, Erich (Gen.-Ob.-Arzt): Das Fleckfieber der Kinder. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 6, S. 156.
- Megaw: A typhus-like fever in India, possibly transmitted by ticks. Indian med. gaz. Bd. 56, S. 361. 1921.
- A note on the twelve-day-fever of Nigeria. Indian med. gaz. Bd. 56, S. 371. 1921.
- Mello, Froilano de, Jacinto de Sousa and Affonso Guimarães: Some researches on rikettsias and the aetiology of typhus fever. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 26, Nr. 2, S. 24—27. 1923.
- Michie, H. C.: Mexican typhus fever. Med. rec. 6. Febr. 1915. Ref.: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 19, S. 318. 1915.
- Mühlens: Über Fleckfieber u. Rückfallfieber. Münch. med. Wochenschr. Nov. 1914, S. 2183.
- Mueller and Urizio: Transmission of typhus by lice stools. Reforma Medica, August 1919.
- Neukirch und Zlocisti: Epidemiologische u. klinische Erfahrungen bei Fleckfieber in Ostanatolien. Med. Klinik 1916, S. 256.
- Nicolle et Comte: Sur la présence fréquente d'un pouvoir agglutinant vis-à-vis du Micrococcus melitensis dans le sang des malades atteints de typhus exanthématique. Sa valeur diagnostique. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 3, S. 214. 1910.
- Nicolle et Conseil: Transmission expérimentale du typhus exanthématique par le pou du corps. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1909, Sept., S. 486.
- Reproduction expérimentale du typhus exanthématique chez le macaque etc. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 150, S. 258. Juin 1910.
- Le typhus exanthématique de l'enfant, son importance au point de vue épidémiologique. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1912, Nr. 42, S. 609.
- Nicolle, Conor, Comte, Jaeggy et Conseil: Recherches expérimentales sur le typhus exanthématique. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 24, S. 243. 1910.
- Nicolle, Conor, Conseil et Jaeggy: Recherches expérimentales sur le typhus exanthématique. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 25, S. 1 u. 97. 1911.
- Nicolle: Recherches expérimentales sur le typhus exanthématique. Arch. de l'inst. Pasteur de Tunis 1911, Nr. 1, S. 1.

- Nicolle: De l'importance du choix strict de l'espèce dans les expériences d'infection pratiquées chez les singes. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 5, S. 469. 1912.
- Quelques points concernant le typhus exanthématique. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 8, S. 160. 1915.
- Quelques faits ou observations d'ordre expérimental relatifs au typhus exanthématique, en particulier à l'entretien du virus par passages. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 9, S. 487. 1916.
- L'identité des virus exanthématiques africain et balkanique. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 9, S. 402. 1916.
- Cent passages successifs du virus exanthématique par cobayes. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 10, S. 526. 1917.
- L'infection par le virus du typhus exanthématique est-elle héréditaire chez le pou? Arch. de l'inst. Pasteur de l'Afrique du Nord Bd. 1, S. 433—436. 1921.
- Nicolle, Conseil et Conor: Recherches expérimentales sur le typhus exanthématique. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 26, S. 250 u. 332. 1912
- Nicolle, Blanc et Conseil: Nouvelles recherches expérimentales sur le typhus exanthématique pratiquées à l'inst. Pasteur de Tunis pendant l'année de 1914. Arch. de l'inst. Pasteur Tunis Bd. 9, S. 84. 1914.
- Nicolle et Blaizot: Passage du virus exanthématique de la mère au nouveau-né. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 78, S. 717. 1915.
- Nicolle, Blaizot, Potel et Poirson: Nouvelles études sur le typhus exanthématique pratiquées à l'inst. Pasteur de Tunis et dans les formations sanitaires de la Régence (1916). Arch. de l'inst. Pasteur de Tunis Bd. 9, S. 215. 1916.
- Nicolle et Lebailly: Les infections expérimentales inapparentes. Exemples tirés de l'étude du typhus exanthématique. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 148, S. 800. 1919.
- Nöller: Beitrag zur Flecktyphusübertragung durch Läuse. Berlin. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 28, S. 778.
- Nuttal: Bibliography of pediculus and phthirus. Parasitology Bd. 10, S. 1. 1917/18.
- The biology of *Pediculus humanus*. Parasitology Bd. 10, S. 80. 1917/18.
- Combating lousiness among soldiers and civilians. Parasitology Bd. 10, S. 411. 1917/18.
- Olitzky: The nonfiltrability of typhus fever virus. Journ. of infect. dis. Bd. 20, S. 349. 1917.
- Olitzky, Denzer, Husk: The isolation of the bacillus typhi exanthematici from the body louse. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 68, S. 1165. 1917.
- The etiology of typhus fever in Mexico (Tabardillo). Preliminary communication. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 66, S. 1692. 1916.
- Otto: Beobachtungen bei einer Fleckfieberepidemie. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, S. 1325 u. 1357.
- Otto und Dietrich: Beiträge zur „Rikettsien“-Frage. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, S. 577.
- Plotz, Olitzky and Baehr: The etiology of typhus exanthematicus. Journ. of infect. dis. Bd. 17, S. 1. 1915.
- Die Ätiologie des Fleckfiebers. Berlin u. Wien: Urban u. Schwarzenberg 1917.
- Prowazek in Hegler und v. Prowazek: Untersuchungen über Fleckfieber. Vorläufiger Bericht. Berlin. klin. Wochenschr. 1913, S. 2037.
- v. Prowazek: Ätiologische Untersuchungen über den Flecktyphus in Serbien 1913 u. Hamburg 1914. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. Bd. 4, S. 1. 1916.
- Rabinowitsch, M.: Über den Flecktyphuserreger. Berlin. klin. Wochenschr. 1914, S. 1458.
- Ricketts, Russell and Wilder: The relation of typhus fever (Tabardillo) to Rocky mountain spotted fever. Arch. of internal med. Bd. 5, S. 361—370. 1910.
- Ricketts and Wilder: The transmission of the typhus fever of Mexico (Tabardillo) by means of the louse. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 54, S. 1304. 1910.
- The etiology of typhus fever (Tabardillo) of Mexico. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 54, S. 1373. 1910.
- Robinson and Potts: Notes on 600 cases of typhus fever. Brit. med. journ. Bd. 1, S. 1137. 1905.

- da Rocha - Lima: Gelbfiebergruppe u. verwandte Krankheiten. Prowazeks Handb. der pathogenen Protozoen Bd. 2, S. 780 u. 980. 1920.
- Untersuchungen über Fleckfieber. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 39, S. 1381.
- Beobachtungen bei Flecktyphusläusen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 20, S. 17. 1916.
- Zur Ätiologie des Fleckfiebers. Kriegspathol. Tagung. Beih. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 27, S. 45. 1916.
- (Über das Fleckfieber.) Kongr. f. inn. Med. Warschau, Mai 1916, S. 143.
- Zur Ätiologie des Fleckfiebers. Bemerkungen zu den in Nr. 38 u. 41 dieser Wochenschrift erschienenen Aufsätzen von Toepfer u. Schüßler. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 1353.
- Zum Nachweis der Rickettsia prowazeki bei Fleckfieberkranken. Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 33.
- Zur Ätiologie des Fleckfiebers. Erwiderung auf die Ausführungen Toepfers in Nr. 49, 1916. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, S. 50.
- Die Ätiologie des Fleckfiebers. Lubarsch-Ostertags Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anatomie Bd. 19, I, S. 159. 1919.
- Rosenberger, G.: Studien über die in- und extrazellulär liegenden Rickettsien. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 26, S. 112. 1922.
- Salazar: Profilaxis del tifo exantematico. Siglo med. Bd. 63, Nr. 3248, S. 161; Nr. 3249, S. 177; Nr. 3250, S. 194; Nr. 3251, S. 209; Nr. 3252, S. 225. 1916. Ref. trop. dis. bull. Bd. 8, S. 59. 1916.
- Sandwith: Typhus in Egypt. Practitioner. London. Bd. 72, S. 506. 1904. Zit. n. Wilder.
- Schnabel: Experimenteller Beitrag zur Dauer der Fleckfieberimmunität beim Menschen. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, S. 972.
- Sergent, E., H. Foley, et Ch. Vialatte: Transmission à l'homme et au singe du typhus exanthématique par les poux d'un malade atteint de fièvre récurrente et par des Lentes et Poux issus des précédents. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 158, Nr. 13, S. 964—965. 1914.
- Sur les formes microbiennes abondantes dans le corps de poux infectés par le typhus exanthématique et toujours absentes dans les poux témoins, non typhiques. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 13. Juni 1914.
- Iconologie des Rickettsia signalées en 1914 chez des poux infectées de typhus exanthématique. Arch. de l'inst. Pasteur Afr. Nord Bd. 1, Nr. 3, S. 215—217. 1921.
- Transmission de laboratoire du typhus exanthématique par le pou. Arch. de l'inst. Pasteur Afr. Nord Bd. 1, Nr. 3, S. 218—230. 1921.
- Sikora, H.: Beiträge zur Anatomie, Physiologie u. Biologie der Kleiderlaus. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1916, Beiheft 1, S. 1.
- Zur Kleiderlaus-Kopflaus-Frage. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 21, S. 275. 1917.
- Zur Kopflaus-Kleiderlaus-Frage. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 23, S. 65. 1919.
- Beitrag zur Kenntnis der Rickettsia prowazeki. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 89, S. 271—272. 1923.
- Der gegenwärtige Stand der Rickettsiaforschung. Bemerkungen zu der gleichnamigen Arbeit von Weigl in Jahrg. 3, Nr. 35, S. 1590 und Nr. 36, S. 1636 dieser Wochenschrift. Klin. Wochenschr. Jahrg. 3, Nr. 44, S. 2008—2009. 1924.
- Toepfer: Über das Fleckfieber. Kongr. f. inn. Med. Warschau, Mai 1916, S. 139.
- Der Fleckfiebererreger in der Laus. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 1251.
- Zur Ätiologie des Fleckfiebers. Erw. auf die Bemerkungen v. da Rocha-Lima in Nr. 44. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 1517.
- Toepfer und Schüssler: Zur Ätiologie des Fleckfiebers. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 1157.
- Toussaint: Contingente para el estudio de la etiologia y pathogenea del tifo exantematico. Gac. med. de Mexico 1896, S. 359. Zit. n. R. M. Wilder. 1911.
- Weigl, R.: Der gegenwärtige Stand der Rickettsiaforschung. Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 35, S. 1590 und Nr. 36, S. 1636—1641. 1924.
- Weil und Felix: Zur serologischen Diagnose des Fleckfiebers. Wien. klin. Wochenschr. 1916, S. 33.
- Weitere Untersuchungen über das Wesen der Fleckfieberagglutination. Wien. klin. Wochenschr. 1917, S. 1509.

- Weil und Felix: Merkblatt zur serologischen Fleckfieberdiagnose nach Weil-Felix. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 1, S. 17.
- Weil, E. und F. Breinl: Untersuchungen über die experimentelle Fleckfieber-Infektion und -Immunität. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, I. Teil, Orig. Bd. 37, S. 441. 1923.
- Wilder: The problem of transmission in typhus fever. Journ. of infect. dis. Bd. 9, S. 9. 1911.
- Wolbach et Todd: Note sur l'étiologie et l'anatomie pathologique du typhus exanthématique au Mexique. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 34, S. 153. 1920.
- Wolbach, S. B., J. L. Todd and F. W. Palfrey: The etiology and pathology of typhus being the main report of the typhus research comm. of the league of red cross societies to Poland. Cambridge, Mass. 8<sup>o</sup>, X u. 222 S. Harvard. Univers. Press 1922.
- Wolbach, S. B., H. Pinkerton and M. J. Schlesinger: The cultivation of the organisms of rocky mountain spotted fever and typhus in tissue cultures. 5th bienn. rept. montana state bd. ent. 1923, S. 29—32. Helena, Mont. Januar 1923.
- Woodcock, H. M.: „Rickettsia“-bodies as a result of celldigestion or lysis. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 40, Nr. 2 u. 4, S. 81—97 u. 241—269. 1923.
- On the modes of production of „Rickettsia“-bodies in the louse. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 42, S. 175. 1924.
- Zlocisti: Zur Epidemiologie des Fleckfiebers. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 89, S. 387. 1919.
- Zucker: Zur Frage der Übertragungsmöglichkeit von Fleckfieber auch durch Filzläuse. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. Bd. 4, S. 179. 1916.

*Rickettsia pediculi* (Wolhyn. Fieber).

- Arkwright, Atkin and Bacot: An hereditary Rickettsia-like parasite of the bed bug (*Cimex lectularius*). Parasitology Bd. 13, S. 27. 1921.
- Arkwright, J. A., A. Bacot and F. M. Duncan: Preliminary note on the association of Rickettsia-bodies in lice with trench-fever. Brit. med. journ. 1918, II, S. 307—309.
- Arkwright, J. A.: Specimens of Rickettsia. Transact. r. soc. trop. med. and hyg. Bd. 17, S. 3. 1923/24.
- Bacot, A.: On the probable identity of Rickettsia pediculi with Rickettsia quintana. Brit. med. journ. 1921, I, Nr. 3135, S. 156—157.
- Bradford, J. R., E. F. Bashford and J. A. Wilson: Preliminary report on the presence of a „filter-passing“ virus in certain diseases, with especial reference to trench-fever, influenza and nephritis. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 32, S. 146—149. 1919.
- Brasch: Zur Kenntnis des Wolhynischen Fiebers (Fünftagefiebers). Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 841.
- Bruce und Mitarbeiter: Transmission of trench fever by the louse. Brit. med. journ. 1918, I, S. 354.
- Bruce: Trench-fever. Final report of the war-office trench fever investigation committee. Journ. of hyg. Bd. 20, S. 258. 1921.
- Byam, W. and L. Lloyd: Trench-fever, its epidemiology and endemiology. Proc. of the roy. soc. of London Bd. 13, S. 1—20. 1919.
- Byam, Carroll, Churchill, Dimond, Lloyd, Sorapure and Wilson: Trench fever, a louse-borne disease. Transact. r. soc. trop. med. and hyg. Bd. 11, S. 237—284. 1917/18.
- Trench fever, a louse-borne disease. London: H. Frowde and Hodder and Stoughton 1919. 196 S.
- Couvy et Duyarric de la Rivière: Note sur l'étiologie de la fièvre des tranchées. Cpt. rend. des séances de soc. de biol. Bd. 81, S. 22. 1918.
- Cowdry: The distribution of Rickettsia in tissues of insects and arachnids. Journ. of exp. med. Bd. 37, S. 431—456. 1923.
- Davies and Weldon: A preliminary contribution on „P. U. O.“ (Trench-fever). Lancet 1917, Febr. 3, S. 183.
- Etiology of trench-fever. Brit. med. journ. 1918, II, S. 120.
- Fuchs, W.: Das Wolhynische Fieber. Polska gazeta lekarska Jg. 2, Nr. 19, S. 323—326. 1923.
- Hildebrandt, W.: Klinische u. hämatologische Untersuchungen eines Falles von Fünftagefieber mit Spirochätenbefund im Blute. Folia haematologica Bd. 23, H. 3, S. 125. 1919.

- His: Über eine neue periodische Fiebererkrankung (Febris wolhynica). Berlin. klin. Wochenschr. 1916, S. 738.
- Hurst: Trench-fever, a relapsing fever occurring among the british troops in France and Salonica. Lancet 1916, Oct. 14, S. 671.
- Interim report of the War Office Committee for the study of trench fever. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 30, S. 351—353. 1918.
- Jungmann: Zur Ätiologie des „Febris wolhynica“. Berlin. med. Gesellsch. 23, II. 1916. Berlin. klin. Wochenschr. 1916, S. 323.
- Klinik u. Ätiologie des wolhynischen Fiebers. Berlin. klin. Wochenschr. 1917, S. 147.
- Das wolhynische Fieber. [Erschöpfende Darstellung.] Berlin: Julius Springer 1919.
- Jungmann, P. und M. H. Kuczynski: Zur Klinik u. Ätiologie der Febris wolhynica (His-Wernersche Krankheit). Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 43, Nr. 12, S. 359—362. 1917.
- Koch, J.: Die Beziehungen des Rückfallfiebers zur Febris quintana s. wolhynica. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, S. 1412.
- Die Beziehung des Rückfallfiebers zur Febris quintana. Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 487.
- Korbsch: Über eine neue dem Rückfallfieber ähnliche Kriegskrankheit. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 343.
- Mc Crea: Trench fever. Is this condition a spirochaetosis? Lancet 1917, May 26, S. 796.
- Mc Nee, Renshaw and Brunt: „Trench fever“: a relapsing fever occurring with the british forces in France. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 26, S. 490. 1916.
- Migot: La fièvre des tranchées. Thèse Paris 1918.
- Müller, J.: Zur Klinik und Ätiologie einer neuen Infektionskrankheit (Fünftagekrankheit, sog. Wolhynisches Fieber). Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 1300.
- Munk und da Rocha - Lima: Klinik und Ätiologie des sog. wolhynischen Fiebers. Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 1422.
- Nankivell and Sundell: On the presence of a spirochaete in the urine in cases of trench fever. Lancet 1917, Nov. 3., S. 672.
- Patterson, S. W.: Spirochaetes occurring in the urine of cases of „Pyrexia of Unknown Origin.“ Brit. med. Journ. Bd. 2, S. 418. 1917.
- Riemer: Beitrag zur Frage des Erregers des Fünftagefiebers. Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 92.
- Sikora, H.: Über die Züchtung der Rickettsia pediculi. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 25, S. 123. 1921.
- Neue Rickettsien bei Vogelläusen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 26, S. 271. 1922.
- Beobachtungen an Rickettsien, besonders zur Unterscheidung von R. Prowazeki von R. pediculi. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 24, S. 347. 1920.
- Strisower: Experimentelle und klinische Beiträge zur Febris quintana. Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 476.
- Strong, Swift, Opie, Mc Neal, Baetjer, Pappenheimer and Peacock: Report on progress of trench fever investigations of Trench fever Commission of Medical Research Committee American Red Cross. Med. bull. Bd. 1, S. 376—383. 1918.
- Toe pfer, H.: Zur Ursache und Übertragung des Wolhynischen Fiebers. Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 1495—1496.
- Werner: Über rekurrendes Fieber (Rekurrens?) mit Fünftageturnus, Fünftagefieber aus dem Osten. Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 402.
- Die Beziehung des Rückfallfiebers zur Febris quintana. Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 324.
- Zur Ätiologie der Febris quintana. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 82, S. 571. 1919.
- Werner, Benzler und Wiese: Zur Ätiologie des Fünftagefiebers. Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 1369.
- Werner und Benzler: Zur Ätiologie und Klinik der Febris quintana. Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 695.
- Wolbach, Todd and Palfrey: The etiology and pathology of typhus. Cambridge, Mass. Harvard Univ. Press. 1922.

*Bacterium pestis* (Pest).

- Abel, R.: Zur Kenntnis des Pestbacillus. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 21, S. 497.
- Albrecht, H. und A. Ghon: Über die Beulenpest in Bombay. II. B. Pathologisch-anatomische Untersuchungen mit Einschluß der pathologischen Histologie und Bakteriologie. II. C. Bakteriologische Untersuchungen über den Pestbacillus. Denkschr. d. math.-naturw. Klasse d. Kais. Akad. d. Wiss. Bd. 66. 1898 u. 1900.
- Bacot, A. W.: Notes on the development of *Bacillus pestis* in bugs (*Cimex lectularius*) and their power to convey infection. Journ. of hyg. Plague-Suppl. Bd. 4, S. 777. 1915.
- Observations on the length of time that fleas (*Ceratophyllus fasciatus*) carrying *Bacillus pestis* in their alimentary canals, are able to survive in the absence of a host and retain the power to re-infect with plague. Journ. of hyg. Plague-Suppl. Bd. 4, S. 770—773. 1915.
- Bacot, A. W. and C. J. Martin: Observations on the mechanism of the transmission of plague by fleas. Journ. of hyg. Bd. 13, S. 423—439. 1913/14.
- The respective Influences of temperature and moisture upon the survival of the rat flea (*Xenopsylla cheopis*) away from its host. Journ. of hyg. Bd. 23, Nr. 1, S. 98—105. 1924.
- Barret - Heggs, T.: Pneumonic Plague in Iraq. Transact. roy. of the soc. of trop. med. hyg. Bd. 18, S. 45. 1924.
- Berdnikow, A. J.: Einige neue Ergebnisse über die Epidemiologie der Pest. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 69, S. 251. 1913.
- Billet: La peste en Algérie en 1907. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 1, S. 111. 1908.
- Blue: The conduct of a plague campaign. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 50, S. 327. 1908.
- Anti-plague measures in San-Francisco California U. S. A., Journ. of hyg. Bd. 9, S. 1. 1909.
- Brooks, R. St. J.: The influence of saturation deficiency and of temperature on the course of epidemic plague. Journ. of hyg. Plague-Suppl. Bd. 5, S. 881—899. 1917.
- Bodenheimer, F. S.: Über die Voraussage der Generationenzahl von Insekten. II. Die Temperaturentwicklungskurve bei medizinisch-wichtigen Insekten. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 93, H. 6, S. 474—480. 1924.
- Bonnardiére und Xanthopulides: De l'existence du bacille pesteux dans le corps d'un moustique. Ann. d'hyg. publ. T. 47. Ref.: Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 31. 1902.
- Cadet, G.: La Peste du Sud Annam. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 10, S. 41. 1917.
- Cao, G.: Über den Durchtritt von Mikroorganismen durch den Darm einiger Insekten (L'Ufficiale Sanitario). Ref.: Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 26, S. 456. 1898.
- Chick and Martin: The fleas common on rats in different parts of the world and the readiness with which they bite man. Journ. of hyg. Bd. 11, S. 129. 1911.
- Cornwall and Menon: On the possibility of the transmission of plague by bed-bugs. Indian Journ. of med. research Bd. 5, S. 137. 1917/18.
- Cragg: Distribution of Indian rat fleas. Indian Journ. of med. research Bd. 10. 1922.
- The geographical distribution of the Indian rat fleas as a factor in the epidemiology of plague: preliminary observations. Indian Journ. of med. research Bd. 9, S. 374. 1921/22.
- Cragg, F. W.: Further records of the distribution of the Indian rat fleas with a note on the correlation between the prevalence of *Xenopsylla cheopis* and plague mortality. Indian Journ. of med. research Bd. 10, Nr. 4, S. 953—961. 1922/23.
- Creel, R. H.: The extension of plague infection of the bubonic type. Americ. Journ. public health Bd. 6, S. 191—221. 1916.
- The prevalence of bubonic plague and its control. Military Surgeon, Washington, D. C. Bd. 38, S. 269—280. 1916.
- Davies, D. S.: An outbreak of bubonic plague in the city of Bristol. Publ. health serv. Bd. 30, S. 176—180. 1917.
- Dudschenko: In Zeitschr. f. allgem. Hygiene, gesetzl. u. prakt. Medizin. St. Petersburg 1909 u. 1915.
- Dujardin - Beaumetz, E. et E. Mosny: Evolution de la peste chez la marmotte pendant l'hibernation. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 155, S. 329. 22. VII. 1912.



- Elkington, J. S. C.: Plague-control in Java. Health Bd. 1, S. 25—30. 1923.
- Fox, C.: The plague outbreak in Iloilo. Philippine Journ. of science Bd. 8 B, Nr. 2, S. 119 bis 122. 1913.
- Flu, P. C.: Muskieten als overbrengers van pest. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 54, S. 540. 1914.
- Verdere onderzoekingen over de vraag, of muskieten als overbringers van pest kunnen optreden. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 56, S. 917. 1916.
- Enkele epidemiologische waarnemingen over pest. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. 61, Nr. 3, S. 263—287. 1921.
- Die Pest. Menses Handbuch der Tropenkrankheiten, 2. Auflage. Leipzig: Barth 1924.
- Galli-Valerio, B.: Les puces des rats et des souris jouent-elles un rôle important dans la transmission de la peste bubonique à l'homme? Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 27, S. 1. 1900.
- Gauthier et Raybaud: Recherches expérimentales sur le rôle des parasites du rat dans la transmission de la peste. Rev. d'hyg. et de la pol. san. Bd. 25. 1904.
- La puce du rat (*Ceratophyllus fasciatus*) pique l'homme. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 67, S. 859. 1909.
- Les puces du rat (*Ceratophyllus fasciatus* u. *Ctenopsylla musculi*) piquent l'homme. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 68, S. 941. 1910.
- Conservation prolongée du bacille de Yersin chez les puces (*Ceratophyllus fasciatus*) en sommeil hivernal. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 68, S. 942. 1910.
- Glen Liston: Pest-Nummer der Indian med. gaz. Bd. 41, S. 295. 1906.
- Report on the Bombay Bacteriological Laboratory for the year ending 31<sup>st</sup> Dec. 1907. Bombay 1908. Ref. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 44, S. 17. 1910.
- Hankin, E. H.: Note on the relation of insects and rats to the spread of plague. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 22, S. 437. 1897.
- La propagation de la peste. Annales de l'inst. Pasteur 1898, S. 705—762.
- Über die Widerstandsfähigkeit des Pestbacillus gegenüber Austrocknung. Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte 1898.
- The bubonic plague. Allahabad 1899.
- On the epidemiology of plague. Journ. of hyg. Bd. 5, S. 48. 1905.
- Hankin und B. H. F. Leumann: A method of rapidly identifying the microbe of bubonic plague. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 22, S. 438. 1897.
- Harrison, W. T.: Plague in California ground squirrels. Mthly. Bull. cal. state dept. agric. Bd. 9, S. 187—194. 1920.
- Hata, H.: Plague dissemination through the agency of fleas. Saikingaku Zasshi (Journ. bacteriol.) 1917, Nr. 257, S. 131—148. Ref. in China med. Journ. Bd. 32, Nr. 1. 1918.
- Heiser: Reappearance of plague in the Philippines after an absence of six years. Philippine Journ. of science Bd. 9, S. 5. 1914.
- The outbreak of plague in Manila during 1912. Philippine Journ. of science Bd. 8 B, S. 109—118. 1913.
- Hirst, L. F.: Preliminary note on certain ecto-parasites of the rats of Colombo. Journ. of the B. m. A. (Ceylon Branch) 1913.
- On the spread of plague in the east Indies. Transact. r. soc. trop. med. and hyg. Bd. 17, S. 101—127. 1923/24.
- On the transmission of plague by fleas of the genus *Xenopsylla*. Indian Journ. of med. research Bd. 10, S. 789—820. 1922/23.
- Hoessen, H. W.: Gegevens omtrent de indicatoren der rattepest op Java. Meded. Burg. Geneesk. Dienst Ned. Indie, Bd. 8, S. 2—89. 1920.
- Hossack: Plague pneumonia. Indian med. gaz. Bd. 44, S. 290. 1909.
- Hostalrich: Un foyer de peste bubonique en Annam. Far. east assoc. trop. med. c. r., III. Congrès Bienn. 1913 Saigon, S. 244. 1914.
- Hunter, W.: The spread of plague infection by insects. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 40, S. 43. 1905.
- Hylkema, B.: De Rattenvloetheorie en de Pest in Europa. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Bd. 66, I, S. 375—392. 1922.

- Ilvento, A.: Alcuni rilievi sull'epidemiologia e sulla cura della Peste bubonica. Policlinico, sez. prat. Jg. 30, H. 43, S. 1391—1392. 1923.
- Jettmar, H. M.: Erfahrungen über die Pest in Trans-Baikalien. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 97, S. 322. 1923.
- Kerandel, J.: Insectivore réservoir de virus de la peste au Cambodge. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 8, S. 54—57. 1915.
- Kister und Schumacher: Untersuchung von pestverdächtigen Ratten aus in Hamburg eingelaufenen Schiffen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 51, S. 126. 1905.
- Kitasato, S.: Preliminary note on the bacillus of bubonic plague Hongkong. Lancet Bd. 2, Nr. 8. 1894.
- Über die Verbreitungsweise und die Bekämpfung der Pest in Japan. 14. Internat. Kongr. f. Hyg. u. Demographie Bd. 3, II, S. 666. Berlin 1908.
- Die Pest in Japan. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 64, S. 279. 1909.
- Kitasato, Takaki, Shiga und Moryia: Bericht über die Pestepidemie in Kobe und Osaka vom November 1899 bis Januar 1900. Tokio 1900.
- Klodnitzky und Jordansky: Weitere Beobachtungen über die Lebensdauer der Pestbacillen im Organismus der Wanzen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 55, S. 349. 1910.
- Koch, R.: Reiseberichte über Rinderpest, Bubonenpest usw. Ges. Werke von Robert Koch, Berlin Bd. 2, II, S. 688. 1898.
- Über die Verbreitung der Bubonenpest. Dtsch. med. Wochenschr. 1898, Nr. 28, und Ges. Werke von Robert Koch Bd. 2, I, S. 647. 1898.
- Kolle, W.: Die Pest. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1905.
- Kunhardt, Capt. J. C. and Capt. J. Taylor: Assisted by Assistant-Surgeons Canpati R. Iyer, T. Keasava Menon, B. V. Varadhachari, R. Raghavendra Rao and K. Narayan Rao: Epidemiological observations in Madras Presidency. Journ. of hyg. Plague Supplement Bd. 4, S. 683 u. 751. 1915.
- Kuraoaka, H.: Epidemiological study of plague in Formosa. Far. east. assoc. trop. med. c. r. 3. Kongr. Biennal (1913) Saigon 1914, S. 204—212.
- Küster, H.: Die Übertragung bakterieller Infektionen durch Insekten. Zentralbl. f. Bakteriol. Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, 1. Ref. Bd. 33, S. 90. 1903.
- Lamb: The etiology and epidemiology of plague. A summary of the work of the plague-commission, Calcutta, Superintendent of Government-Printing, India 1908. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 42, S. 120. 1909.
- Leger, M. et A. Baury: La Musaraigne, „Crocidura stampflii“ et la peste au Sénégal. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 174, S. 423—426. 1922.
- De la Peste chez les muridés et les musaraignes à Dakar. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 16, S. 133—137. 1923.
- Pestis minor experimentale des rats blancs. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 15, Nr. 6, S. 506—509. 1922.
- Porteurs sains des Bacilles pesteux. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 175, Nr. 17, S. 734—736. 1922.
- Souche pesteuse isolée des porteurs sains humains et sa virulence comparée. (Ein von gesunden menschlichen Bacillenträgern isolierter Peststamm und seine Virulenz.) Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 16, Nr. 1, S. 54—57. 1923.
- Lister Institute of Preventive Medicine, London: Berichte über die Pestforschung in Indien. 2. Bericht. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 40. 3. u. 4. Bericht. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 42. 5. Bericht. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 48.
- Liston, W. G.: Report on the Bombay Bacteriological Laboratory for the year 1914. Bombay: Govt. Central Press 1916. 14. S.
- Loghem, J. J. van: Epidemiologische Erfahrungen über die erste Pestepidemie in Niederländisch-Ostindien. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Beihefte Bd. 16, S. 305.
- Manning: Bedbugs and Bubonic Plague. Med. rec. Bd. 82, S. 148. 1912.
- Martin: Discussion on the spread of plague. Brit. med. journ. Bd. 2, S. 1249. 1911.
- Martini, E.: Phylogenetische Ableitung der Flöhe im Zusammenhang mit ihrer praktischen Bedeutung u. systemat. Gruppierung. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 26, S. 57. 1922.

- Mathis, C.: La Musaraigne, réservoir de virus pesteux au Cambodge. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 16, S. 158—159. 1923.
- McCoy, G. W.: The problem of plague in the United States. Americ. Journ. of Hyg. Bd. 1, S. 182—191. 1921.
- Mitchell, J. A.: Plague in South Africa; perpetuation and spread of infection by wild rodents. Journ. of Hyg. Bd. 20, S. 377—382. 1921.
- Monziols et Collignon: Quelques faits cliniques et épidémiologiques intéressants observés à Constantinople au cours de l'épidémie de peste de 1919. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Bd. 36, S. 215—217. 1920.
- Nevin, M. and Fl. R. Bittmann: Experimental Poliomyelitis in rabbits. Journ. of infect. dis. Bd. 34, Nr. 4, S. 420—424. 1924. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 8, S. 376.
- Nicolle, Ch. et E. Gobert: Considérations générales sur la Peste pulmonaire et sur sa nature. A propos de quelque petits foyers de cette forme de Peste observés en Tunisie. Arch. de l'inst. Pasteur de Tunis T. 13, Nr. 2, S. 208.
- Nikanorov, S. M.: On the question of the role of camels in the epidemiology of plague in Astrachau. Herald of Microbiology and Epidemiology Saratow Bd. 1, S. 89—128 u. 178—179.
- Noc, F.: Au sujet de la peste murine à Dakar. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 14, S. 516 bis 519. 1921.
- Nuttal, G. H. F.: Die Rolle der Insekten, Arachniden (Ixodes) und Myriapoden als Träger bei der Verbreitung von durch Bakterien und tierische Parasiten verursachten Krankheiten der Menschen und der Tiere. Hygien. Rundschau 5., 6., 8., 10. u. 12. Heft. Pest 6. Heft, S. 275—280. 1889.
- Zur Aufklärung der Rolle, welche die Insekten bei der Verbreitung der Pest spielen. Über die Empfindlichkeit verschiedener Tiere für dieselbe. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 22, S. 87. 1897.
- Ogata, M.: Über die Pestepidemie in Formosa. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 21, S. 770. 1897.
- Otten, L.: De rol van de veldrat in de epidemiologie der pest. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 56, S. 789—862. 1916.
- Over de Biologie van Mus concolor. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 57, S. 534—568. 1917.
- Over de Infectiositeitsduur der Indische Rattevloo (Loemopsis cheopis). Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 57, S. 309—315. 1917.
- The Way in which Plague spreads over Java. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 63, S. 970. 1923.
- Pearse: Report on plague in Calcutta for the year 1907. With appendices by W. C. Hossack and H. M. Crake. Kalkutta 1907.
- Petrie: Tarbagan-flea. Observations on the flea infestation of the tarbagan. Rpt. internat. plague conference, S. 235. Manila 1912.
- A comment of recent plague investigations in Transbaikalia and southern Russia. Journ. of Hyg. Bd. 22, S. 397. 1924.
- Petrie and Todd: Plague Report. Egypt. Departm. of Public Health. Reports Nr. 5. Govern. Press, Kairo 1923.
- Petrie, G. F. and R. E. Todd, R. Skander and F. Hilmy: A Report on Plague investigations in Egypt. Journ. of Hyg. Bd. 23, Nr. 2, S. 117. Nov. 1924.
- Philip, W. M. and L. F. Hirst: A report on the outbreak of the plague in Colombo 1914 t 1915. Journ. of Hyg., Bd. 15, S. 527—564. 1917.
- Philip, W. M.: Report of the medical officer of health for 1922. Colombo 1923.
- Piccininni: Il contagio della peste. Ann. d'ig. Bd. 32, S. 264. 1922.
- Le difficoltà della diagnosi batteriologica della peste in alcuni casi di eccezione. Ann. d'ig. Bd. 32, S. 277. 1922.
- Piccininni, F.: Il Contagio della peste alla luce di un recente episodio di peste in Italia. Ann. d'ig. Jg. 32, Nr. 4, S. 264—276. 1922.
- Plague outbreak in Queensland: Health Bd. 1, S. 46—48. 1921—1922.
- Pound: Health Reports, Brisbane (zitiert nach Hunter) 1903.
- Raadt: Kunnen hoofdluizen pest overbrengen? Meded. Burg. Geneesk. Dienst Ned. Indie 1915, S. 39.

- De Raadt, O. L. E.: De Rol van de Huisrat in de Epidemiologie der Pest. *Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind.* Bd. 57, S. 520—533. 1917.
- Renaud: Sur une épidémie de Peste pulmonaire autochtone (pneumonic pesteuse primitive) au Maroc Occidental. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 17, S. 791. 1924.
- Reports on Plague-Investigations in India: Special plague numbers. *Journ. of hyg.* Nr. 1—8.
- Robertson, H. Mc. G.: A possible explanation of the absence of bubonic plague in cold countries. *Public health reports* Bd. 38, Nr. 27, S. 1519. 1923.
- Robinson, G. H.: The rats of providence (R. I.) and their parasites. *Americ. journ. of public health* Bd. 3, S. 773—776. 1913.
- Schuberg und Manteufel: Rattenflöhe aus Deutsch-Ost-Afrika. *Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte* Bd. 33, S. 559. 1910.
- Schereschewsky - Portnoff: L'épidémie de peste actuelle et les résultats des Mesures prophylactiques. Thèse Lausanne 1906.
- Schöbl, O.: Bacteriological observations made during the outbreak of plague in Manila in 1912. *Philippine journ. of science* Bd. 8, S. 409. 1913.
- Simond, P. L.: La propagation de la peste. *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 12, S. 625—687. 1898.
- Skinner: Preliminary note upon ticks infesting rats suffering from plague. *Brit. med. journ.* 1907, II, S. 457.
- Steenis, P. B. van: Epidemologische Studie v. d. Pestepidemie te Solo (1915—1916). *Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind.* Bd. 63, S. 285. 1924.
- Enkele gegevens over *Loemopsylla cheopis* en *Pygiopsylla ahala* in verband met de epidemiologie der pest. *Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch. Ind.* Bd. 63, H. 4, S. 570—596. 1923.
- Sticker, G.: Über die Pest nach Erfahrungen in Bombay. *Münch. med. Wochenschr.* 1898, S. 11.
- Über die Ansteckungsgefahren in der Pest. *Wien. klin. Rundschau* 1898.
- Abhandlungen aus der Seuchengeschichte und Seuchenlehre. I. Pest. Gießen 1908/10.
- Swellengrebel, N. H.: Mededeeling omtrent Onderzoekingen over de Biologie van Ratten en Vlooien en over andere Onderwerpen, die Betrekking hebben op de Epidemiologie der Pest op Oost-Java. *Mededeelingen v. h. Burg. Geneesk. Dienst in Nederl. Indie* Bd. 2, I, S. 1. 1913.
- Muß der Ratte in der Epidemiologie der Pest eine bedeutungsvolle Rolle zugesprochen werden? *Nederlandsch tijdschr. v. geneesk.* Jg. 66, I. Hälfte, Nr. 20, S. 1968—1972. 1922.
- Swellengrebel, N. H., und L. Otten: Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Übertragung der Pest durch Flöhe und Läuse. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 74, S. 592—603. 1914.
- Über „mitigierte“ Pestinfektion bei Ratten und Meerschweinchen. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* Bd. 18, S. 149—159. 1914.
- Swellengrebel, N. H., und H. W. Hoesen: Über das Vorkommen von Rattenpest ohne Menschenpest in „klandestinen Herden“. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 79, Nr. 3, S. 436. 1915.
- Takaki: Die hygienischen Verhältnisse der Insel Formosa. Dresden: Meinhold 1911.
- Taylor, J., and G. D. Chitre: Comparative experiments on the transmission of plague by *X. cheopis* a. *X. astia* etc. *Indian journ. of med. research* Bd. 11, S. 621—638. 1923/24.
- Thompson: Report of board of health on a third outbreak of plague at Sydney 1903 and 1904. *Rep. fr. Printing Comittee* 1904.
- The Aetiology of Plague Deduced from its Epidemiology as observed at Sydney during the Years 1900—1904. Sydney 1905.
- Thompson, Millard and Dick: Report of the board of health on plague in New South-Wales 1906. *Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I,* Bd. 40, S. 217. 1907.
- On the epidemiology of plague. *Journ. of hyg.* Bd. 6, S. 537. 1906.
- Report of the board of health on plague in New South-Wales 1906. On the sixth outbreak of plague at Sydney 1906. *Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I,* Bd. 42, S. 122. 1909.

- Thompson, Millard and Dick: Spread and combating of plague. 14. Intern. Congr. f. Hyg. u. Demographie. Berlin, Bd. 3, II, S. 672. 1908.
- Tidswell, F.: Some practical aspects of the plague at Sydney. Journ. of the sanitary inst. London, Bd. 21. 1901. Ref. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Bd. 30, S. 377. 1901.
- Researches on Plague. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 58, S. 421. 1913.
- The epidemiology of plague: Note on the fleas and rats. Brit. med. journ. Bd. 1, S. 1491. 1903.
- Tiraboschi: Die Bedeutung der Ratten und Flöhe für die Verbreitung der Bubonepest. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 48, S. 512. 1904.
- Beitrag zur Kenntnis der Pestepidemiologie. Ratten, Mäuse und ihre Ektoparasiten. Arch. f. Hyg. Bd. 46, S. 251. 1903.
- Les rats, les souris et leurs parasites cutanés dans leurs rapports avec la propagation de la peste bubonique. Arch. de parasitol. Bd. 8, S. 161. 1903—1904.
- Gli animali propagatori della Peste bubbonica, IV. nota. I ratti e i loro ectoparassiti. Boll. de soc. zool. ital. 1904. Ref. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Bd. 36, S. 372. 1905.
- Todd, P. J.: A study of plague. China med. journ. Bd. 27, S. 158. 1913.
- Toyama, Ch.: Über das epidemiologische Studium der Pest. Zeitschr. f. med. Mikroskopie. Japanisch. 1909.
- Tuck, G. L. s. Wu Lien-Teh.
- Uriate et Gonzalez: Infection pesteuse chez un rongeur sauvage. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 91, S. 1040. 1924.
- Verbitski: The part played by insects in the epidemiology of plague. Journ. of hyg. Bd. 8, S. 162. 1908.
- Walker, E. A.: Transmission of Plague in the absence of rats and rat-fleas. Indian med. gaz. Nr. 3, S. 93. 1910.
- Wherry, Walker and Howell: Plague among rats in San Francisco. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 50, S. 1165. 1908.
- Wilm: Über die Pestepidemie in Hongkong im Jahre 1896. Hyg. Rundsch. 1897, S. 201.
- Wright, I., Homer and E. M. Craighead: Infectious motor Paralysis in young rabbits. Journ. of exp. med. Bd. 36, Nr. 1, S. 135—140. 1922.
- Wu Lien Teh (G. L. Tuck): Investigations into the relationship of the tarbagan (Mongolian marmot) to plague. Lancet, Bd. 185, S. 529—535. 1913.
- The tarbagan or Siberian marmot. Researches into their relation with bubonic plague in man. China journ. sci. and arts Bd. 1, S. 39—50. 1923.
- A further note on natural and experimental plague in tarbagans. Journ. of hyg. Bd. 22, S. 329. 1923/24.
- Yersin: Archiv de medicine navale et coloniale 1894, Nr. 4.
- La peste bubonique à Hongkong. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 8, Nr. 9, S. 662. 1894. (Entdeckung des Pestbacillus.)
- Rapport sur la peste bubonique de N'hatrang (Annam.). Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 13, S. 251. 1899.
- Yersin, Calmette et Borrel: La peste bubonique. Deuxième note. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 9. 1895.
- Zabolotny, D.: L'origine de la peste endémique. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 37, S. 618—626. 1923.
- Die Pestherde in Südostrußland und der Mandschurei. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 26, S. 380. 1922.
- Zetek, J.: The ecology of bubonic plague. Ann. entom. soc. Americ., Columbus, Ohio Bd. 10, S. 198—206. 1917.
- Zirolia: Der Pestbacillus im Organismus der Flöhe. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 31, S. 687. 1902.

*Bacterium tularense* (Tularemie).

- Francis, Edward: Tularaemia Francis 1921. A new disease of man. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 78, S. 1015—1018. 1922.

- Francis, Edward: Tularaemia Francis 1921. I. The occurrence of tularaemia in nature as a disease of man. Public health reports Bd. 36, S. 1731—1738. 1921.
- Francis, E. and G. C. Lake: Tularaemia Francis 1921. III. Experimental transmission of tularaemia in rabbits by the rabbit louse, *Haemodipsus ventricosus* (Denny). Public health reports Bd. 36, S. 1747—1753. 1921.
- Tularaemia Francis 1921. Transmission of tularaemia by the mouse louse, *Polyplax serratus* (Burm.). Public health reports Bd. 37, S. 96—101. 1922.
- Tularaemia Francis 1921. Transmission of tularaemia by the bedbug, *Cimex lectularius*. Public health reports Bd. 37, S. 83—95. 1922.
- Francis, E. and B. Mayne: Tularaemia Francis 1921. Experimental transmission of tularaemia by flies of the species *Chrysops discalis*. Public health reports Bd. 36, S. 1738 bis 1746. 1921.
- Laboratory Workers contract tularaemia. Boston med. a. surg. journ. Bd. 186, S. 438. 1922.
- Lake, G. C. and E. Francis: Tularaemia Francis 1921. VII. Six cases of tularaemia occurring in laboratory workers. Public health reports Bd. 37, S. 392—413. 1922.
- McCoy, G. W. and C. W. Chapin: Further observations on a plague-like disease of rodents with a preliminary note on the causative agent, *Bacterium tularense*. Journ. of infect. dis. Bd. 10, S. 61. 1912.
- O'Malley, John J.: Tularaemia Francis 1921, Developing in a laboratory worker, report of case. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 78, S. 1018—1020. 1922.
- Wayson, N. E.: Plague and plague-like disease. A report on their transmission by *Stomoxys calcitrans* and *Musca domestica*. Public health reports Bd. 29, S. 3390—3393. 1914.
- Wherry, W. B.: A new bacterial disease of rodents transmissible to man. U. S. public health reports Bd. 29, S. 3387. 1914.
- Wherry and Lamb: Infection of man with *Bacterium tularense*. Journ. of infect. dis. Bd. 15, S. 331. 1914.
- Discovery of *Bacterium tularense* in wild rabbits and the danger of its transfer to man. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 63, S. 2041. 1914.

#### *Bacillus typhi* und allgemeines über Darmbakterien.

- Abe, N.: Über den Nachweis von Typhusbacillen in den Läusen Typhuskranker. Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 1924.
- Ainsworth, R. B.: The house-fly as a disease carrier. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 12, S. 485—498. 1909.
- Aldridge: The spread of the infection of enteric fever by flies. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 3, S. 649—651. 1904.
- House flies as carriers of enteric fever infection. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 9, S. 558—571. 1907.
- Anderson: The differentiation of outbreaks of typhoid fever due to infections by water milk flies and contact. Med. record Bd. 74, Nr. 22. 1908.
- Austen, Elo. E.: The house fly and certain allied species as disseminators of enteric fever among troops in the field. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 2, S. 651—668. 1904.
- Bacot, A. W.: The persistence of *Bacillus pyocyaneus* in pupae and imagines of *Musca domestica* raised from larvae experimentally infected with the bacillus. Parasitology Bd. 4, S. 68—74. 1911.
- Baginsky: Stubenfliegen als Krankheitsüberträger. In der Diskussion, Ber. 14. internat. Kongr. f. Hyg. u. Demographie Bd. 4, S. 131. 1908. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Bd. 41, S. 235. 1908.
- Beresoff, W. F.: Die schlafenden Fliegen als Infektionsträger. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 74, S. 244—250. 1914.
- Bertarelli, E.: Verbreitung des Typhus durch Fliegen. Fliegen als Trägerinnen spezifischer Bacillen in den Häusern von Typhuskranken. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 53, S. 486—495. 1910.
- Borchert, A.: Über das Vorkommen von Bakterien aus der Paratyphusgruppe im Darmkanal der gesunden Honigbiene. Arb. a. d. biol. Reichsanst. f. Land- u. Forstwissenschaft Bd. 11, S. 507. 1923.
- Bormans: Riv. di hyg. Bd. 19. 1908.

- Cao, G.: Über den Durchtritt von Mikroorganismen durch den Darm einiger Insekten (L'Ufficiale Sanitario). Ref.: Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 26, S. 456. 1898.
- Nuove osservazioni sul passaggio dei microorganismi attraverso l'intestino di alcuni insetti Ann. d'ig. 1906.
- Chapin, C. V.: The sources and modes of infection 2. ed. John Wiley and Sons, New York 1912.
- Celli, A.: Trasmissibilità dei germi patogeni mediante le dejezione delle mosche. Bull. de la soc. Lancisiana d. Ospedali di Roma 1888.
- Cochrane, E. W. W.: A small epidemic of typhoid fever in connection with specific ally infected flies. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 18, S. 271—276. 1912.
- Cornwall, J. W.: The possibility of latent infection with *B. typhosus*. Indian med. gaz. Bd. 58, S. 374. 1923.
- Cornwall, J. W. H. M. and la Frenaise: The Mechanism of Infection by *B. Typhosus*. Indian journ. of med. research Bd. 11, Nr. 3, S. 883—913. 1924.
- Cox, G. L., Lewis, F. C. and E. E. Glynn: The number and varieties of Bacteria carried by the common House-Fly in sanitary and unsanitary areas. Journ. of hyg. Bd. 12, S. 290—319. Cambridge 1912.
- Dale, J.: Flies on a sanitary site and typhoid in a boy's home. (Fliegen aus einem Feld, wo Exkrementen vergraben werden und Typhus in einem Knabenheim.) Med. journ. of Australia Bd. 1, Nr. 25, S. 694—695. 1922.
- Esten, U. N. and C. S. Mason: Sources of bacteria in milk. Storrs Agri. Exp. St. Bull. 1908, Nr. 51, S. 65—109. (Cited by Hermes 1911, S. 527.)
- Faichnie, N.: Fly-borne enteric fever; the source of infection. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 13, S. 580. 1909.
- *Bacillus typhosus* in flies. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 13, S. 672. 1909.
- Ficker, M.: Typhus und Fliegen. Arch. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 46, S. 274—383 B. 1903.
- Firth, R. H. and W. H. Horrocks: An inquiry into the influence of soil fabrics and flies in the dissemination of enteric infection. Brit. med. journ. 1902, II, S. 936—943.
- Galli - Valerio, B.: Notes de parasitologie et de technique parasitologique. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 39, S. 230—247. 1905.
- Galli - Valerio, B.: L'état actuel de nos connaissances sur le rôle des mouches dans la dissémination des maladies parasitaires etc. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 54, S. 193. 1910.
- Glaser: The survival of bacteria in the pupal and adult stages of flies. Americ. journ. of hyg. Bd. 3, S. 469. 1923.
- The effect of food on longevity and reproduction in flies. Journ. of exp. zool. Bd. 38, Nr. 3. 1923.
- The relation of microorganisms to the development and longevity of flies. Americ. journ. of trop. med. Bd. 4, Nr. 1, S. 85. 1924.
- Göldi, E. A.: Darmkanal und Rüssel der Stubenfliege vom sanitärischen Standpunkt aus. Mitt. Schweiz. Entom. Gesellsch. Bern Bd. 12, S. 418. 1917.
- Graham - Smith, G. S.: Preliminary note on examinations of flies for the presence of colon bacilli. Reports to the Local Government Board on Public health and Medical subjects New S. 1909, Nr. 16, S. 9—13.
- Observations on the ways in which artificially infected flies (*Musca domestica*) carry and distribute pathogenic and other bacteria. Reports to the Local Government Board on Public health and Medical subjects, New S. 1910, Nr. 40, S. 1—40.
- Further observations on the ways in which artificially infected flies (*Musca domestica* and *Calliphora erythrocephala*) carry and distribute pathogenic and other bacteria. Reports to the Local Government Board on Public health and Medical subjects, New S. Nr. 53, S. 31—48. 1911.
- Flies in relation to disease nonbloodsucking flies. 1913.
- Some observations on the anatomy and function of the oral sucker of the blow-fly (*Calliphora erythrocephala*). Journ. of hyg. Bd. 11, S. 390—408 A. 1911.
- An investigation into the possibility of pathogenic microorganisms being taken up by the larva and subsequently distributed by the fly. 41. Ann. Report of the Local Govern-

- ment Board, Supplement containing the Report of the med. officer for 1911—1912, App. B. S. 330—335. 1912.
- Hamilton, A.: The fly as a carrier of typhoid; an inquiry into the part played by the common house-fly in the recent epidemic of typh. fever in Chigaco. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 40, S. 576. 1903.
- The fly as a carrier of typhoid infection. Med. News, 7. März 1903.
- Harrison, L.: Flies and infectious diseases. Med. journ. of Australia Bd. 2, S. 489. 1922.
- Hébert et Bloch: Recherches sur la fièvre thyphoïde. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 36, S. 157. 1922.
- Hermes: The house fly in its relation to public health. Univ. of California publ. bull. Nr. 215, S. 513—548. 1911.
- Herms and Nelson: Americ. journ. of public health 1913, S. 58. Zitiert nach Dwight Pierce.
- Hillenberg: Hyg. Erfahrungen des Führers eines Seuchentrupps, insbesondere hinsichtlich Ruhr, Typhus und Fleckfieber. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverwalt. Bd. 6, S. 95. 1916. Ref. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Bd. 68, S. 363.
- Howard, L. O.: A contribution to the study of the insect fauna of human excrement. Proc. Wash. acad. sci. Bd. 2, S. 541—604. 1900.
- Economic loss to the people of the United States, through insects, that carry disease. U. S. dept. agric. bur. of ent. bull. Bd. 78, S. 1—40. 1909.
- The house-fly, disease carrier. New York: Fred. A. Stokes Co., 1911.
- Howard, L. O. and C. L. Marlatt: The principal household insects of the United States U. S. dept. agric. bur. ent. bull. Bd. 4. 1902.
- Jakson, D. D.: Rep. to committee on pollution of the merchants Ass. of New York Bd. 16. Zitiert von Chapin 1912.
- Jones, F. W. C.: Notes on enteric fever prevalent in India. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 8, S. 22—34. 1907.
- Katsura, S.: Über die Resorbtion der Typhus- und Paratyphusbacillen. Tohoku. Journ. of exp. med. Bd. 4, S. 58. 1923.
- Klein, E.: Flies as carriers of the Bacillus typhosus. Brit. med. journ. 17. Okt. 1908, S. 1150—1151
- Koch, Joseph: Zur Epidemiologie und Bekämpfung der Ruhrerkrankungen im Felde. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 183.
- Krontowsky, A.: Zur Frage über die Typhus- und Dysenterieverbreitung durch Fliegen. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 68, S. 586. 1913.
- Ledingham, J. C. G.: Addendum to Bacot's (1911) paper.
- On the survival of specific micro-organisms in pupae and imagines of *Musca domestica*, raised from experimentally infected larvae. Experiments with *B. typhosus*. Journ. of hyg. Bd. 11, S. 333. 1911.
- Lesslar: A case of Thyphoid Septicaemia without typhoid ulcers. Indian med. gaz. 1925, S. 29.
- Longfellow, (R. C.): The common house roach as carrier of disease. Americ. journ. of public health Bd. 3, S. 58. 1913.
- Manning: A preliminary report on the transmission of pathogenic germs by the common house fly. Journ. of the Americ. med. assoc. 1902.
- Marpmann, G.: Die Verbreitung von Spaltpilzen durch Fliegen. Arch. f. Hyg. Bd. 2, S. 360. 1884.
- Bakteriologische Mitteilungen. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Bd. 22, S. 122. 1897.
- Martini, E.: Über einige medizinisch-entomologische Aufgaben. Beih. z. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1914, S. 683.
- Marie: Semaine méd. 1906, Nr. 45.
- Messerschmidt: Experimentelle Beiträge zur Frage der Verbreitung der Typhusbacillen durch Staub und Fliegen. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 74, S. 1. 1914.
- Nash: House flies as carriers of disease. Journ. of hyg. Bd. 9, S. 141—169. 1909.
- Nicholls: The transmission of pathogenic microorganisms by flies in Saint Lucia. Bull. entom. research Bd. 3, S. 81. 1912.



- Nicoll, W.: On the varieties of *Bacillus coli* associated with the house-fly (*Musca domestica*). Journ. of hyg. Bd. 11, S. 381—389. 1911.
- Flies and typhoid. Journ. of hyg. Bd. 15, S. 505—526. 1917.
- Niven, J.: Summer Diarrhoea and enteric fever. Proc. of the roy. soc. of med. Bd. 3, Epidem. Sect., S. 131—216.
- Nuttall, G. H. F.: On the role of insects, arachnids, myriapods as carriers in the spread of bacterial and parasitic diseases of man and animals. A critical and historical study. Johns Hopkins hosp. reports Bd. 8, S. 1. 1900.
- Nuttall, G. H. F. and F. P. Jepson: The part played by *Musca domestica* and allied (non biting) flies in the spread of infective diseases: a summary of our present knowledge. Reports to the Local Government Board on Public health and Medical subjects, New S. Nr. 16, S. 13—41. 1909.
- Odlum, W. H.: Are flies the cause of enteric fever? Journ. of the roy. army med. corps Bd. 10, S. 528—530. 1908.
- Parker, R. R.: The house fly in relation to public health. Bull. of public health 1916, S. 5—11.
- Puntoni: Sopravvivenza decennale di alcuni microbi del gruppo tifo-coli in liquidi organici. Ann. d'ig. Bd. 33, S. 156. 1920.
- Purdy: Journ. of the royal sanitary inst. 1909, Nr. 11.
- Quill: Report on an outbreak of enteric fever in Diyatalawa. Army med. dept. rpt. Appendix 4, 1900, S. 452.
- The spread of enteric fever by latrine infection. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 4, S. 809. 1905.
- Reed, W., V. M. Vaughan and E. O. Shakespeare: Report on the spread of typhoid-fever in the United States military camps during the Spanish-American war of 1898 to the Surgeon-General of the U. S. Army, Washington (Epidemiology). (1899).
- Reinstorf: Übertragung der Ruhr durch Fliegen. Inaug.-Diss. Gießen 1923.
- Richet et St. Giron: De l'élimination bactérienne par la muqueuse gastro-intestinale dans les septicémies expérimentales. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71, S. 707. 1911.
- Etude clinique et expérimentale des enteritides. Paris: Steinheil 1912.
- Rosenau, Lumsden and Kastle: Report No. 3 on the origine and prevalence of typhoid fever in the district of columbia (1908). Bull. 52. Hyg. Lab. U. S. public health and Mar. Hosp. Service Washington 1909. S. 30.
- Scott, J.: Studies upon the common house fly. I. A general study of the bacteriology of the house fly in the district of Columbia. II. The isolation of *B. cuniculicida*, a hitherto unreported isolation. Journ. of med. research Bd. 37, S. 101. 1917.
- Sédan, J. und R. Hermann: De l'Infection générale du cobaye à la suite des Injections sous-conjunctivales d'Emulsion d'Eberth. Presse méd. Jg. 32, Nr. 37, S. 403—404. 1924.
- Sedgwick, W. T. and C. E. A. Winslow: Statistical studies on the seasonal prevalence of typhoid-fever in various countries and its relation to seasonal temperature. Mem. Am. Acad. Sci. Bd. 12, S. 521—577. 1902. (Zitiert nach Howard 1911.)
- Simpson, R. J. S.: Medical history of the South African war. Journ. of the roy, army med. corps Bd. 15, S. 257 und 260—261. 1902.
- Snyders, E. P.: Over de Vraag der Typhus-Verbreiding door vliegen en Stof. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 55, S. 55. 1915.
- Sticker, G.: Typhus und Ruhr als Feld- und Lagerseuchen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 19, S. 129. 1915.
- Sturtevant, A. H.: Flies of the genus *Drosophila* as possible disease carriers. Journ. of parasitology Bd. 5, Nr. 2, S. 84—85. 1919.
- Sydenham, T.: Sydenhams Works. Syd. soc. 1. Aufl., S. 271. 1666.
- Tebbutt, H.: On the influence of the metamorphosis of *Musca domestica* upon bacteria admistered in the larval stage. Journ. of hyg. Bd. 12, S. 516—526. 1913.
- Testi: Le mosche e le mallattie. Giorn. di med. milit. 62. Jg. 1914.
- Tooth, H.: Some reflections on enteric-fever in camps. Ref. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 35, S. 180. 1904.
- Tooth, H. and J. E. G. Calverley: A civilian war hospital, being an account of the work of the Portland hospital and of the experience of wounds and sickness in South Africa 1900. London: John Murray 1901.

- Torrey, J. C.: Numbers and types of bacteria carried by city flies. *Journ. of infect. dis* Bd. 10, S. 166—177. 1912.
- Turner, G.: Typhoid fever in South Africa; its cause and prevention. *Brit. med. jorun.* 1902, I. S. 381.
- Trembur: Infektiöse Darmkrankheiten und Fliegen. *Dtsch. militärärztl. Zeitschr.* Bd. 37, S. 556. 1908.
- Uchimura, S.: Über Typhusinfektion durch Vermittlung eines Insekts der Wanze. *Transact. of the Japanese pathol. soc.* Bd. 12, S. 44. 1922.
- Vaughn, V. C. Jr.: Typhoid Fever (and Dysentery) in the A. E. F. *Journ. of the americ. med. assoc.* Bd. 74, S. 1074. 1920.
- Veeder, M.: Flies as spreaders of disease in camps. *New York med. journ. a. med. record* Bd. 54, S. 429—430. 1898.
- Wanhill, C. F.: An investigation into the causes of the prevalence of enteric fever among the troops stationed in Bermuda. *Journ. of the roy. army med. corps* Bd. 12, S. 28. 1909.
- Watt, J. P.: Typhoid Carriers in Aberdeenshire. *Journ. of hyg.* Bd. 22, S. 417. 1923.
- Wollman, E.: Le rôle des mouches dans le transport des germes pathogènes, étudié par la méthode des élevages aseptiques. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* Bd. 172, S. 298. 1921.
- Woodhouse, T. P.: Notes on the causation and prevention of enteric fever in India with remarks on its diagnosis and treatment. *Journ. of the roy. army med. corps* Bd. 10, S. 616—626. 1908.

#### Vibrio Cholerae (Cholera).

- Barber: Cockroaches and ants as carriers of the Vibrios of Asiatic cholera. *Journ. of med. science* Sec. B, Bd. 9. Philippine 1914.
- Barikin und Zacharoff: Die Epidemiologie der gegenwärtigen Cholera in Rußland. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 92, S. 201. 1924.
- Buchanan, W. T.: Cholera diffusion and flies. *Indian med. gaz.* 1897, S. 86—97.
- Cholera diffusion and flies. *Brit. med. journ.* Bd. 2. 1896.
- Cohendi, M. et E. Wollmann: Quelques résultats acquis par la méthode des élevages aseptiques. I. Scorbut expérimental. II. Infection cholérique du cobaye aseptique. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* Bd. 174, S. 1081. 1922.
- Flügge: Die Verbreitungsweise und Verhütung der Cholera auf Grund der neueren epidemiologischen Erfahrungen und experimentellen Forschungen. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 14, S. 122. 1893.
- Die Mikroorganismen 1886.
- Flu, P. C.: Epidemiologische Studien over de cholera te Batavia 1909—1915. *Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind.* Bd. 55, S. 863. 1915.
- Ganon: Cholera en vliegen. *Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind.* Bd. 48, S. 227. 1908.
- Golovanoff, M.: De l'action de la bile prise par la bouche sur la réceptivité vis-à-vis des vibrions cholériques injectés dans les veines. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Dec. Bd. 89, Nr. 37, S. 1263—1264. 1923.
- J. F.: Swarms of flies at Newcastle. *Lancet* Bd. 2. 1853.
- Küster, H.: Die Übertragung bakterieller Infektionen durch Insekten. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Ref.* Bd. 33, S. 90. 1903.
- Mac Caig, A.: Fliegen und die Verbreitung der Cholera. *Edinburgh med. journ.* Aug. 1902. (Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 44.)
- Macrae, B.: Flies and cholera diffusion. *Indian med. gaz.* 1894, S. 407—412.
- Maddox, R. L.: Experiments on feeding some insects with the curved or „comma“ bacillus, and also with another bacillus (subtilis?). *Journ. roy. microsc. soc.* Ser. 2, Bd. 5, S. 602—607, 941—952. 1885.
- Mutermilch, Stefan: Choleraepidemie in der polnischen Armee 1920—1921. *Przeglad epidemjol.* Bd. 2, H. 1, S. 92—104. 1922. (Polnisch.)
- Nicholas, G. E.: The fly in its sanitary aspect. *Lancet* Bd. 2, S. 724. 1873.
- Robert, David N.: The rôle played by the insects of the dipterous family Phoridae in relation to the spread of bacterial infections. Experiments on *Aphiochaeta ferruginea* Brunetti with the cholera vibrio. *Philippine journ. of science* Bd. 10, Nr. 5, S. 309. 1915.
- Ryder, J. A.: Cholera and flies. *Entom. news* Bd. 3, S. 210. 1896.

- Sanarelli, G.: Patogenesi del cholera (Sixieme Mem.) II „Cholera intestinale“ nei giovani cani (die Darm-Cholera bei jungen Hunden). Ann. d'ig. Jg. 32, Nr. 5, S. 349—361, und Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 36, S. 386. 1922.
- Patogenesi del colera. Vie d'ingresso e d'egresso dei vibrioni colerigeni nell'organismo animale. Ann. d'ig. Bd. 33, S. 457. 1923.
- De la pathogenie du cholera. VIII. Mem. L'aligidité cholérique (das Kältegefühl bei der Cholera). Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 37, Nr. 9, S. 806—836. 1923.
- Sawtschenko, J. D.: Über die Rolle der Fliegen bei der Verbreitung der Cholera. Wratsch. St. Petersburg. Ref. in: Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 7, S. 222. 1892.
- Sdrowski und Brenn: Zur Pathogenese der Cholera. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 94, S. 155. 1925.
- Sibthorpe, E. H.: Cholera and flies. Brit. med. journ. Bd. 2, S. 700. 1896.
- Simmonds, M.: Fliegen und Choleraübertragung. Dtsch. med. Wochenschr. 1892, S. 931.
- Stokvis, C. S.: Über die Epidemiologie der asiatischen Cholera anlässlich des Verlaufs derselben 1832 zu Amsterdam. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1920. Bd. 1, S. 216—223.
- Tizzoni, G. und J. Cattani: Untersuchungen über Cholera. Zentralbl. f. d. med. Wissenschaft Bd. 24, S. 769—771. 1886.
- Toda: Cholera and the ship „cockroach“. Journ. of hyg. Bd. 21, Nr. 4, S. 359—361. 1922/3.
- Tsuzuki, J.: Bericht über meine epidemiologischen Beobachtungen und Forschungen während der Choleraepidemie in Nordchina im Jahre 1902 etc. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 8, S. 71—81. 1904.
- Uffelmann, J.: Beiträge zur Biologie des Cholera bacillus. Berlin. klin. Wochenschr. 1892, S. 1213—1214.

#### Ruhr bacillen

(bereits bei Typhus aufgeführte Arbeiten sind hier nicht wiederholt).

- Auché: Transport des bacilles dysentériques par les mouches. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 61. S. 450. 1906.
- Bahr, P. H.: A study of epidemic dysentery in the Fiji Islands. Brit. med. journ. 1914, I. S. 294—296.
- Boehncke: Die Ruhrepidemie im Standort Metz im Sommer 1910. Dtsch. militärärztl. Zeitschr. 1911, Nr. 20.
- Beitrag zur Frage der Bedeutung der Ruhrdauer ausscheider. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1187.
- Brauer, L.: Die Ruhr. Berlin: Fischers med. Verlag 1918.
- Brau: Epidémie de dysentérie-bacillaire. Observée à Saigon 1912. Ann. hyg. et méd. colon. Bd. 16, S. 710. 1913.
- Brownlee and Young: The epidemiology of summer diarrhoea. Proc. of the roy. soc. of med. Bd. 15, Epid. S. 55. 1922.
- Copeman, S. M., F. M. Howlett and G. Merriman: An experimental investigation on the range of flight of flies. Reports to the Local Government Board on Public health and Medical subjects New S. 1911, Nr. 53, S. 1—9.
- Conradi: Über eine Kontaktepidemie von Ruhr in der Umgebung von Metz. Aus der Festschr. zum 60. Geburtstag von R. Koch. Jena: G. Fischer 1903.
- Über den Zusammenhang zwischen Endemien und Kriegsseuchen in Lothringen. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte Bd. 24, S. 97. 1906.
- Cowan, J. and F. J. Mackie: A note upon the modes of infection in bacillary dysentery. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 32, S. 209—214. 1919.
- Dansauer: Erfahrungen und Beobachtungen über Ruhr in Südwestafrika. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 11, S. 45, 80, 115. 1907.
- Davison, Wilburt: A bacteriological and clinical consideration of bacillary Dysentery in adults and children. Medicine Bd. 1, Nr. 3, S. 389—510. 1922.
- Davison, W. C.: Bacillary Dysentery in Children. Johns Hopkins hosp. bull. Baltimore Bd. 31, S. 225—234. 1920.
- Dorendorf und Kolle: Klinische und bakteriologische Beobachtungen über Ruhr während des Sommerfeldzuges einer Armee in Galizien und Russisch-Polen. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 561.
- Dudgeon, Col. L. S.: Bacillary dysentery. Brit. med. journ. 1919, I. Nr. 3041, S. 448—451

- Dudgeon, L. S.: Studies of bacillary Dysentery occurring in the british forces in Macedonia Med. res. com. special rep. ser. London Nr. 40. 1919.
- Flusser: Die Ruhr der Kinder in Russisch-Polen. Med. Klinik 1916, Nr. 13. S. 336.
- Flu, P. C.: Over het voorkomen van Bact. dys. Flexner in het bloed van patienten. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 56, S. 922. 1916.
- Fraser: Epidemic diarrhoea in Portsmouth in relation to flies. (Referat bei Hewlett 1905, S. 505.
- Graham-Smith, G. S.: Bacilli isolated from flies in normal surroundings and in surroundings associated with epidemic diarrhoea. Loc. gov. board reports Bd. 41, Appendix B, Nr. 4, S. 304. 1911/12.
- Hamer, W. H.: Nuisance from flies. Report of public health comittee of London county council 1908, Nr. 1138 u. 1202.
- Hewlett, H. T.: The aetiology of epidemic diarrhoea. Journ. of preventive med. Bd. 13, S. 496—507. 1905.
- Hillenberg: Hygienische Erfahrungen des Führers eines Seuchentrupps. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverwalt. Bd. 6, S. 95. 1916.
- Koch: Zur Epidemiologie und Bekämpfung der Ruhrerkrankungen im Felde. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 7, S. 183.
- Kolle-Wassermann: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Jena 1903—1909.
- Kreuser: Erfahrungen aus der Ruhrepidemie von 1914—1920 in den Kreisen Saarbrücken und Saarlouis. Berlin: Julius Springer 1923.
- Krontowski: Zur Frage über die Typhus- und Dysenterieverbreitung durch Fliegen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 68, S. 586. 1913.
- Kruse und Döpner: Die Ruhr und ihre Bekämpfung. Dtsch. Vierteljahrshefte f. öffentl. Gesundheitspflege Bd. 37. 1905.
- Kruse, W.: Die Ruhr im Krieg und Frieden. Med. Gesellsch. Leipzig 1915. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, S. 1057.
- Zusammenfassender Bericht über Ruhrforschungen. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverwalt. Bd. 1. 1912.
- Küster: Ein Dysenteriebacillenträger. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 35, S. 1833.
- Ledingham, J. C. G.: Dysentery and enteric disease in Mesopotamia from the laboratory standpoint. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 34, S. 306—320. 1920.
- Lentz: Dysenterie. Kolle-Wassermann, Handbuch, 2. Erg.-Bd. 1909.
- MacLeod, G.: Notes on the Epidemiology of bacillary Dysentery. Public health London. Bd. 34, S. 81—84. 1921.
- Manson-Bahr, P.: Bacillary dysentery. Transact. soc. trop. med. and hyg. Bd. 13, S. 64—72. 1919/20.
- Report of the London School of Tropical Medicine in Investigations on Dysentery in Fijy during the Year 1910. London: Witherby & Co. 1912. Bd. 77, S. 80, Suppl. Nr. 2. Journ. London school trop. med. 1912.
- Morgan, H. de R.: Upon the bacteriology of the summer diarrhoea in infants. Brit. med. journ. I. 1906, S. 908—912; 1907, II. S. 16—19.
- The differentiation of the mannite-fermenting group of B. dysenteriae with special reference to strains isolated from various sources in this country. Journ. of hyg. Bd. 11, S. 1—23. 1911.
- Morison and Keyworth: Flies and their relation to epidemic diarrhoea and dysentery in Poona. Indian journ. of med. research Bd. 3, S. 619. 1915/16.
- Morison, J.: The causes of monsoon diarrhoea and dysentery in Poona. Indian journ. of med. research Bd. 2, S. 950—976. 1914/15.
- Nash, J. T. C.: The etiology of summer diarrhoea. Lancet Bd. 1, S. 330. 1903.
- The seasonal incidence of typhoid fever and of diarrhoea. The seasonal consumption of shell fish and the seasonal prevalence of flies as regards the latter (diarrhoea). Transact. epidem. soc., N. S. 22, S. 110—138. London 1903.
- Some points in the prevention of epidemic diarrhoea. Lancet Bd. 2, S. 892. 1904.
- Newsholme, A.: Ann. report on the health of Brighton 1903.
- Domestic infection in relation to epidemic diarrhoea. Journ. of hyg. Bd. 6, S. 139—148. 1906.

- Newsholme, A.: A report on infant and child mortality. Supplement to the report of the medicinal health officer in the 39th Annual report of the local government Board 1910.
- Osler, W.: The Principles and Practice of Medicine, 8 ed., S. 5. New York and London: Appleton & Co. 1918.
- Paraf, J.: Etude expérimentale du rôle des mouches dans la propagation de la dysenterie bacillaire. Revue d'hygiène et de police sanitaire Bd. 42, S. 241. 1920.
- Peters, O. H.: Observations upon the natural history of epidemic diarrhoea. Journ. of hyg. Bd. 10, S. 602—777. 1910.
- Preuß. Min. d. Inneren: Gemeinverständliche Belehrung über die Ruhr 1917.
- Reinstorf: Übertragung der Ruhr durch Fliegen. Desinfektion. März/April-Heft 1923.
- Sandilands, J. E.: Epidemic diarrhoea and the bacterial content of food. Journ. of hyg. Bd. 6, S. 77—92. 1906.
- Simon: Über Nachuntersuchungen bei ehemaligen Ruhrkranken und Ruhrbacillenträgern. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 56, S. 241. 1910.
- Schürmann, H.: Die Übertragung der Ruhr durch Fliegen und ihre Bekämpfung durch fliegensichere Latrinen. Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 878.
- Stokes, A. and J. W. Bigger: A short account of Dysentery in Dublin in the autumn of 1919. Dublin Journ. of med. science. 4th ser. Bd. 1, S. 3—8. 1920.
- Taylor, J. F.: The rôle of the fly as a carrier of bacillary dysentery in the Salonica command. Med. research committee nat. health insurance, London, Spec. rept. ser. 40, S. 68—83. 1919.
- Tooth, H. H.: Some reflections on enteric-fever in camps. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 35, S. 180. 1904.
- Willim: Über die Beziehungen zwischen Säuglingssterblichkeit und Sommertemperatur. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 62, S. 95. 1909.
- Wollman, E.: Le rôle des mouches dans le transport de germes pathogènes, étudié par la technique des élevages aseptiques. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 172, S. 298—301. 1921.

#### Bacterium anthracis (Milzbrand).

- Bollinger: Ziemssens Handbuch d. spez. Pathol. und Ther. Bd. 3, S. 457 u. 482. 1874.  
— Über Milzbrandseuche in den bayerischen Alpen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 14, S. 269. 1874.
- Bongert: Diskussion zu Kuhn. 4. Tagung d. fr. Vereinigung f. Mikrobiologie 1910. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 47, S. \*155. 1910.
- Buchanan, R. M.: The carriage of infection by flies. Lancet Bd. 2, S. 216—218 B. 1907.
- Chun, J. W. H.: Horse flies and Anthrax. Chin. Med. Journ. Shanghai Bd. 30, S. 89—91. 1916.
- Davaine, C.: Etudes sur la contagion du charbon chez les animaux domestiques. Bull. de l'acad. de méd. Bd. 35, S. 215—235 B. 1870.
- Dunn: Studies on the the screw-worm fly. Chrysomya macellaria, F. in Panama. Journ. of parasitology Bd. 4, S. 111. 1918.
- Frey, J. J.: Problems in anthrax control. Journ. of the Americ. vet. med. assoc. Bd. 55, N. S. 8, S. 192—198. 1919.
- Graham-Smith: Further observations on the ways in which artificially infected flies, (*Musca domestica* and *Calliphora erythrocephala*) vary and distribute pathogenic and other bacteria. Reports to the Local Government Board on Public health and Medical subjects New S. 1911, Nr. 53, S. 31—48 B.
- Heim: Du rôle de quelques coléoptères dans la dissémination de certains cas de charbon. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1894, S. 58.
- Hetsch, H.: Sibirische Beule. Bote der russischen angewandten Entomologie. Bd. 2, S. 26. Kiew 1915. (Russisch.)
- Joly: Importance du rôle des insectes dans la transmission des maladies infectieuses et parasitaires. Thèse Bordeaux 1898.
- Kehoe, D.: Anthrax in South Africa. Union S. Africa dept. agric. 5th and 6th repts. direc. vet. research, April 1918, Pretoria 1919, S. 211—253.
- Kuhn, Ph.: 4. Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie in Berlin 1910. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 47, S. \*155. 1910.

- Küster, H.: Die Übertragung bakterieller Infektionen durch Insekten. Zentralb. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 33, S. 90. 1903.
- Langru: New York med. journ. a. med. record Bd. 55, S. 88. 1899.
- Mégnin: Mémoire sur la question du transport et de l'inoculation du virus par les mouches. Journ. de l'anatomie et de phys. Bd. 11, S. 121. 1875.
- Mitzmain, M. B.: Insect transmission of anthrax. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 17, S. 61. 1914. (Auszug.)
- Morris, H.: Blood-sucking insects as transmitters of anthrax or charbon. Louisiana state univ. agric. expt. St. bull. 1918, Nr. 163, 15 S.
- Anthrax: Transmission of infection by non-biting flies. Louisiana agric. expt. St. bull. Nr. 168, S. 12. 1919.
- Some carriers of anthrax infection. Journ. of the Americ. vet. med. assoc. Bd. 56, S. 606—608. 1920.
- Nuttall: Zur Aufklärung der Rolle, welche stechende Insekten bei der Verbreitung von Infektionskrankheiten spielen. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Bd. 23, S. 625. 1898.
- Proust: Pustule maligne transmise par des peaux de chèvres venants de Chine. Bull. de l'acad. de méd. Bd. 30, S. 57. 1894.
- Raimbert, A.: Recherches expérimentales sur la transmission du charbon par les mouches. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 69, S. 805—812. 1869.
- Schuberg und Kuhn: Über die Übertragung von Krankheiten durch einheimische stechende Insekten II. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte Bd. 40, S. 209. 1912.
- Schuberg und W. Böing: Über die Übertragung von Krankheiten durch einheimische stechende Insekten. III. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte Bd. 47, S. 491—512. 1914.

#### Bacillus leprae und tuberculosis.

- Alessi: Arch. per le science med. Bd. 12, S. 279. 1888. Zitiert nach Graham-Smith.
- Ayama, Keiji: Experimentelle Studien über die Entstehungsweise der chronischen Lungentuberkulose. I. Mitt. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 38, S. 189. 1923.
- Arning, E.: Lepra mit besonderer Berücksichtigung der Übertragung durch Heredität oder Contagion. 10. Intern. Kongr. in Berlin 1890: Vortrag, gehalten i. d. 16. Sektion; außerdem zitiert in Baumgartens Jahresbericht 1890, S. 247.
- v. Bassewitz, E.: Spielen die Krätzmilben eine Rolle bei der Verbreitung der Lepra? Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 1981.
- Baumgarten, W.: Vergleichende experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Lungentuberkulose durch Fütterung (orale Infektion) und Inhalation. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 97, H. 3—4, S. 514—538. 1923.
- Bayon, H.: Leprosy: A perspective of the results of experimental study of the disease. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 9, S. 1—90. 1915.
- Bertarelli und Paranhos: Über die Verbreitung des Aussatzes durch Acariden. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I. Orig. Bd. 57, S. 490. 1911.
- Berthelon et Delbecq: La presence du bacille de Koch dans le sang des tuberculeux. Lyon méd. Bd. 131, Nr. 16, S. 705—713. 1922.
- Boeck: Über das Herkommen und das weitere Schicksal der in Fäces entleerten Leprabacillen. Dermatol. Studien Bd. 20, S. 436. 1910.
- Borrel: Acariens et lèpre. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 23, S. 125. 1909.
- Bourret, G.: Quelques recherches sur la lèpre. VII. Lepra Bd. 8, S. 128. 1909.
- Brinckerhoff, W. R.: The reaction of lepers to Moro's percutaneous test. Publ. health and Mar. hospit. service of U. S. Washington 1908.
- Buchanan, H. L.: The carriage of infection by flies. Lancet Bd. 2, S. 216—218. 1907.
- Celli, A.: Transmissibilità dei germi patogeni mediante le deiezione delle mosche. Bull. de la soc. Lancisiana d'ospedali di Roma, II. (Quoted by Nuttall and Jepsen 27. Okt. 1909.)
- Clift, H. L.: The intestinal origin of leprosy. Brit. med. journ. Bd. 1, S. 931. 1907.
- Cobb, I. O.: Is the common house-fly a factor in the spread of tuberculosis? Americ. med. Bd. 9, S. 475—477. 1905.
- Corredor, C. E.: Zitiert nach Palakowsky 1897. Die Lepra in Kolumbien. Dtsch. med. Wochenschr. 1897, S. 646.

- Currie, D. H.: Notes on the study of histories of lepers from the standpoint of transmission. Treasury dep. publ. health and Mar. hosp. serv. of the U. S. bull. 1910, Nr. 41, S. 3.  
— Flies in relation to the transmission of leprosy. Publ. health bull. Washington 1910, Nr. 39.
- Currie, Brinckerhoff und Hollmann: On the cultivation of the bacillus of leprosy by the method of Clegg. Publ. health rep. Bd. 25, S. 1173—1175. 1910.
- Dewèvre: Note sur la transmissibilité de la tuberculose par les punaises des lits. Rev. de méd. Bd. 12, S. 291. 1892.
- Duque, M.: Leprosy: Sanidad y Beneficencia Bd. 1, S. 384. 1909.
- Ehlers, Bourret et With: Recherches sur le mode de propagation et les procédés de diagnostic bactériologique de la lèpre. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 4, S. 239. 1911.
- Feindel, E.: Die Lepra in Columbien. Ref. in Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 109, S. 354.
- Garzia Medina: Profilaxis y estadística de la lepra en Colombia. Gaz. méd. Caracas Bd. 30, S. 56. 1923.
- Gomes, Emilio: Die Übertragung des Aussatzes (Lepra) durch Mosquitos. Brazil. med. Bd. 2, Nr. 26, S. 379—381. 1923.
- Goodhue, E. S.: The Bacillus leprae (Hansen) found in the mosquito (Culex pungens) and the bed-bug. Boston med. and surg. journ. 1906, S. 154.
- Goodhue, W. T.: Zitiert in: Spread of leprosy by insects. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 9, S. 178. 1906.
- Graham-Smith: Reports to the local Government Board on Publ. health and med. subjects. N. S. Nr. 40, S. 1—40. 1910.
- Hansen, G. Armauer: On the reports of the leprosy-commission in India. 1890—91. Lancet Bd. 2, S. 1053. 1893.
- Hara, S.: Experimentelle Kritik zur Frage der Inhalationstuberculose des Meerschweinchens hinsichtlich der Bedeutung der praktischen Gefahr der Tröpfcheninfektion beim Menschen. Arb. a. d. Geb. d. pathol. Anat. u. Bakteriolog. a. d. pathol. Inst. Tübingen Bd. 7, S. 436. 1911.
- Hayward, E. H.: The fly as a carrier of tuberculosis infection. New York med. journ. and med. record Bd. 80, S. 643—644. 1904.
- Hofmann, E.: Über die Verbreitung der Tuberculose durch Stubenfliegen. Korrespondenzblatt d. ärztl. Kreis- u. Bezirksvereine im Königreich Sachsen Bd. 44, S. 130—133. 1888.
- Honeij, J. A.: Leprosy: The presence of acid-fast bacilli in the circulating blood and excretions. Journ. of infect. dis. Bd. 17, S. 376. 1915.
- Honeij, J. A. A. and R. R. Parker: Leprosy: Flies in relation to the transmission of the disease. Journ. of med. research Bd. 30, Nr. 2. 1915.
- Jadassohn, J.: Lepra. In Kolle-Wassermann Bd. 5, S. 791. 1913.
- Jeanseime, M. E.: Sur un cas de lèpre contractée à Paris. Bull. de l'acad. de méd. Déc. 18. Year 87. Bd. 90, Nr. 43, S. 595—597. 1923.
- Joly, P. R.: Importance du rôle des insectes dans la transmission des maladies infectieuses et parasitaires. Thèse Bordeaux 1898 u. Gaz. des hôpitaux 1898, S. 1202.  
— Mission hydrographique de l'avisotransport la Range à Madagascar. Arch. de méd. navale 1901, S. 401.
- Kraus: Ungelöste Probleme der Lepra-Forschung. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 40, S. 1253.
- Krause, A. K.: The spread of tuberculous infection in the body. Americ. review of tubercul. Bd. 9, Nr. 2, S. 83—96. 1924.
- Küster, H.: Die Übertragung bakterieller Infektionen durch Insekten. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 33, S. 90. 1903.
- Lebœuf: Dissémination du bacille de Hansen par la mouche domestique. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 5, S. 860—868. 1912.  
— Notes sur l'épidémiologie de la lèpre dans l'archipel Calédonien. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 6, S. 551. 1913.  
— Recherches expérimentales sur la valeur du rôle, que peuvent jouer certains insectes hématophages dans la transmission de la lèpre. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 5, S. 667. 1912.  
— La lèpre en Nouvelle Calédonie et dépendances. Ann. d'hyg. méd. colon Bd. 17, S. 177 bis 197. 1914.

- Lefebvre, M.: Recherches on acarids among lepers. *Philippine journ. of science* Bd. 5, S. 463. 1910.
- Lindsay - Sandes, T.: The mode of transmission of leprosy. *Lepra* Bd. 12, S. 65. 1912. Orig.
- Leprosy Commission: Report of the Leprosy Commission in India. London 1893.  
— *Brit. med. journ.* 20. Juli 1895.
- Long, E. C.: A note on the transmission of leprosy. *Lepra* Bd. 12, S. 63. 1912. Orig.
- Lord, F. T.: Flies and tuberculosis. *Boston med. and surg. journ.* Bd. 102, S. 651—654. 1904.
- Macfie, I. W. S.: Observations on the rôle of cockroaches in disease. *Ann. of trop. med. a. parasitol.* Bd. 16, S. 441—448. 1922.
- McCoy and Clegg: A note on acid-fast bacilli in head-lice (*Pediculus capitis*). *U. S. Publ. health reports* 6. IX. Bd. 27, S. 1464. 1912.
- MacLeod, J. M. H.: Zitiert in: The etiology of leprosy. *Lancet* Bd. 177, S. 940 unten rechts. 1909.
- Marchoux, E.: Rôle des infections dans le développement de la lèpre du rat. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 5, S. 466. 1912.
- Marchoux, E. et G. Bourret: Recherches sur la transmission de la lèpre. *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 23, S. 513. 1909.
- Marchoux et Sorel: *Lepra murium*. Infection et maladie ne sont pas synonymes. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 72, S. 169. 1912.
- Marchoux, E. et F. Sorel: Lèpre des rats, comparaison avec la lèpre humaine. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 72, S. 214. 1912.
- Marchoux, E.: Transmission de la lèpre par les mouches (*Musca domestica*). *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 30, S. 61—68. 1916.
- Mugliston, T. C.: On a possible mode of communication of leprosy. *Journ. of trop. med. a. hyg.* Bd. 8, S. 209. 1905.
- Muir: Some notes on transmission of leprosy. *Indian med. gaz.* Bd. 58, S. 572. 1923.
- Noc, M.: Fonctionnement du laboratoire de bactériologie, de Nouméa. *Ann. d'hyg. et de méd. colon.* 1903, S. 477 u. *Lepra* S. 481.  
— Iles loyalties. *Géographie médicale.* *Ann. d'hyg. et de méd. colon.* 1904, S. 5 u. *Lepra* S. 11.
- Paldrock, A.: Wanzen und Schaben als Verbreiter des *Lepraerregers*. *Dermatol. Zentralbl.* Bd. 17, S. 66. 1913.
- Peryassú, A.: Algumas suggestoões e ideas sobre prophylaxia. *A folha medica* Bd. 4, S. 156 bis 158. 1923.
- Rogers, S.: An address on the spread, probable mode of infection and prophylaxis of leprosy. *Brit. med. journ.* 1922, I, S. 987.  
— The world incidence of leprosy in relation to meteorological conditions etc. *Transact. R. soc. trop. med. and hyg.* Bd. 16, S. 440. 1922/23.
- Rogers: The Groonian lectures on leprosy researches. *Ann. of trop. med. a. parasitol.* Bd. 18, S. 267. 1924.  
— The incubation period of leprosy. *Indian med. gaz.* 1924, S. 65.
- Römer: Zitiert in: *Jeanselme* 1911. La bactériologie et l'étiologie de la lèpre. *Lepra* Bd. 12, S. 163. 1906.
- Serra: *Lepra e „Demodex folliculorum“*. *Pathologica* Bd. 13, S. 361. 1921.
- Skelton and Parham: Leprosy and the bed bug. *Journ. of the roy. army med. corps* Bd. 20, S. 291. 1913.
- Smith, Lynch and Rivas: The transmissibility of the *Lepra-Bacillus* by the bed bug (*Cimex lectularius*). *Americ. journ. med. sc.* Bd. 146, S. 671. 1913.
- Sommer: Leprosy in the Argentine Republic. *Semana méd.* 1898.
- Spillmann et Haushalter: Dissémination du bacille de la tuberculose par les mouches. *Cpt. rend. hebdom. de séances de l'acad. des sciences* Bd. 105, S. 332. 1887.
- Sugai, C. U. and K. Kawabada: The viability of leprosy and tubercle bacilli in the alimentary tract of the fish and fly. *Igaku Chuo Zasshi. Centr. journ. of med. sc.* 1918, Nr. 271, S. 1025—1038. Auszug in *China med. journ.* Bd. 34, Nr. 2, S. 170. 1920.
- Thomson, D.: Preliminary note on bed-bugs and leprosy. *Brit. med. journ.* 1913, II, S. 849.  
— Attempts to find disease germs in the european bed bug (*Cimex lectularius*) after feeding experiments in various diseases: Leprosy, Lymphadenoma, Carcinoma etc. *Ann. of trop. med. a. parasitol.* Bd. 8, S. 19. 1914/15.



- Tucker, E. F. G.: A contribution to the discussion on the aetiology of lepra. *Indian med. gaz.* Bd. 38, S. 236. 1903.
- Uchida, M.: Studies on rat-leprosy. *Japan med. world.* Bd. 2, S. 4. 1922.
- Valtis: Formes filtrables dans les cultures du bacille tuberculeux. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 90, S. 1130. 1924.
- Wherry, W. B.: The leprosy-like disease among rats on the pacific coast. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 50, S. 1903. 1908.
- Wherry: Notes on rat-leprosy and on the fate of human and rat lepra bacilli in flies. *Public health reports U. S. Mar. hosp. serv.* Bd. 23, S. 1481—1487. 1908.
- Further notes on rat-leprosy and on the fate of human and rat lepra bacilli in flies. *Journ. of infect. dis.* Bd. 5, S. 507. 1908.

## Diphtheriebacillen.

- Graham-Smith: Flies in relation to disease. Non blood sucking flies. Cambridge 1913.

*Micrococcus melitensis* (Maltafieber).

- Eyre, J. W. H., J. G. Naught, J. C. Kennedy and T. Zammit: Reports upon the bacteriological and experimental investigations during the summer of 1906. Repts. of the commission for the investigation of mediterranean fever. Part 6. April 1907.
- Horrocks, W. H.: Experiments of the mode of conveyance of the *Micrococcus melitensis* to healthy animals. Repts. of the Comm. of medit. fever roy. soc. Part 1, S. 46. 1905.
- Horrocks and Kennedy: Mosquitoes as a means of dissemination of mediterranean fever. *Journ. of the roy. army med. corps* Bd. 6, Nr. 5, S. 487. 1906.
- Horrocks and Zammit: Maltafieber. *Proc. of the roy. soc. of med.* März 1905; *Journ. of the roy. army med. corps* Sept. 1905.
- Kennedy, J. C.: Experiments on mosquitoes and flies. Repts. of the Comm. of medit. fever roy. soc. Part 4, S. 83. 1906.
- Further mosquito experiments. Repts. of the comm. of medit. fever roy. soc. Part 4, S. 185. 1906.
- The incidence of Malta fever amongst those employed in the military hospital Valetta during the year 1905. *Journ. of the roy. army med. corps* Bd. 6, Nr. 4, S. 408. 1906.
- Pringault, E.: Capture dans les Bouches-du-Rhône de *Theobaldia spathipalpis* (Rondani). *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Bd. 14, S. 163. März 1921.
- Ross, E. H. and Murray Levick: Experiments on the transmission of mediterranean fever. *Journ. of the roy. army med. corps* Bd. 5, II, S. 240. 1905.

*Meningokokkus* (Genickstarre).

- Austrian, Ch. R.: Experimental meningococcus meningitis. *Bull. of Johns Hopkins Hosp.* Bd. 29, S. 183. 1918.
- Cerebrospinal fever. *Medical science* Bd. 6, S. 100. 1922.
- Glover: The meningococcus carrier rate; its relation to prophylaxis against cerebrospinal fever. *Brit. med. journ.* 1920, II, S. 428.
- Kondo: Über das Vorkommen und die pathogene Bedeutung der Meningokokken. *The Tohoku journ. of exp. med.* Bd. 4, S. 307. 1923.
- Kutscher: Über Untersuchungen der Nasenrachenhöhle gesunder Menschen auf Meningokokken. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1906, S. 1071.
- Kramer, P. H.: Das Auftreten von Meningokokkenmeningitis nach einer langdauernden Septicämie. *Nederl. tijdschr. f. geneesk.* Jg. 66, I. Hälfte, Nr. 3, S. 293—297. 1922.
- Mayer, Waldmann, Fürst und Gruber: Über Genickstarre, besonders die Keimträgerfrage. *Münch. med. Wochenschr.* 1910, S. 1584.
- Pizzini, L.: I pidocchi nella epidemiologia della meningite cerebrospinale epidemica. *Policlinico sez. med.* Bd. 24, S. 212—228. 1917.
- Ponder: The meningococcus „carrier“ question. *Brit. med. journ.* Bd. 2, S. 427. 1920.
- Pontano e Trenti: La setticoemia meningococcica. *Policlinico, sez. med.* S. 3. 1922.
- Stévenin: Les porteurs de méningocoques etc. *Bull. ct mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris* S. 66. 1919. *Ref. Bull. de l'inst. Pasteur* Bd. 17, S. 383. 1919.
- Sudeck: Über das Wesen der epidemischen Genickstarre und der Meningokokkensepsis. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 89, S. 437. 1919.

Thomsen et Wulff: Septicémie méningococcique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 701. 1920.

Weyrauch, F.: Endemisches Auftreten der übertragbaren Genickstarre in einem Marburger Kinderheim. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 10, S. 197. 1924.

Zaleski, Tadeuß: Meningokokken-Septicämie ohne Meningitis. Polska gazeta lekarska Jg. 1, Nr. 14—15, S. 273—276. 1922. Kasuistischer Beitrag.

#### Eitererreger.

Bacot: The persistence of *Bacillus pyocyaneus* in pupae and imagines of *Musca domestica* raised from larvae experimentally infected with the bacillus. Parasitology Bd. 4, S. 68—74. 1911.

— On the survival of bacteria in the alimentary canal of fleas during metamorphosis from larva to adult. Journ. of hyg. Bd. 13, S. 655. 1913/14.

Dewèvre: Note sur le rôle des pediculi dans la propagation de l'impetigo. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1892, S. 232—234.

Graham-Smith: Flies in relation to disease. Non bloodsucking flies. Cambridge 1913.

Lambert: Phlebotomus fever. Journ. roy. naval med. Ser. 10, S. 285. 1924.

Longfellow: The common house-roach as a carrier of disease. Americ. journ. of public health Bd. 3, S. 58—61. 1913.

Reinsdorf: Übertragung der Ruhr durch Fliegen. „Desinfektion“ 1923.

Schuberg und Böing: Über die Übertragung von Krankheiten durch einheimische stechende Insekten, III. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte Bd. 47, S. 491. 1914.

Scott: Studies upon the common house-fly (*Musca domestica*). Journ. of med. research Bd. 37. 1917.

Sobel, J.: New York med. journ. Bd. 98, S. 656—664. Zitiert nach Hutchison and Dwight: Pierce: The life history of human lice, S. 300. 1913.

Widmann, E.: Zur Frage der Übertragung von Bakterien durch Läuse. Münch. med. Wochenschr. Bd. 62, S. 1336. 1915.

#### Pneumonie.

André, Ch.: Recherches anatomiques et expérimentales sur la punaise des lits. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 14, S. 600. 1912.

Corper and Chovey: The effect of roentgen ray and thorium X on pneumococcus and streptococcus infections in mice. Journ. of infect. dis. Bd. 27, S. 491. 1920.

Kadanner: Quelques observations sur la pneumonie des noirs. Ann. de la soc. Belgue de méd. trop. Bd. 4, S. 157. 1924.

Pereira da Silva: Notes sur le Kala-Azar. Arq. do inst. bacter. Camara Pestana Bd. 4, S. 147. 1916.

— Expériences sur la transmission de la leishmaniose infantile par les puces (*Pulex irritans*). Arq. do inst. bacter. Camara Pestana Bd. 4, Nr. 3, S. 261. 1916.

Widmann, E.: Zur Frage der Übertragung von Bakterien durch Läuse. Münch. med. Wochenschr. Bd. 62, S. 1336. 1915.

#### Favus.

Aubert: Les poux et les écoles, un point d'hygiène scolaire. Lyon 1879.

#### Schriften zum Allgemeinen Teil<sup>1)</sup>.

Anderson, J. F.: Spotted fever (Tick fever) of the Rocky Mountains. A new disease. Hyg. labor. U. S. publ. health a. Mar. hosp. service bull. Bd. 14. 1903.

Baermann: Die Behandlung der Surra mit „Bayer 205“. Beih. z. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 26, II, S. 69. 1922.

Barnewitz: Untersuchungen über Konstitution und Krankheitsdisposition. 6. Über die Bedeutung der Zahl der infizierenden Bakterien bei der Fütterungsinfektion. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 102, 1.—2. Heft, S. 164. April 1924.

Bevan: East Coast fever, the theory of latency. Transact. roy. of the soc. of trop. med. a. hyg. Bd. 18, S. 328. 1924.

<sup>1)</sup> Schriften, die im Speziellen Teil aufgeführt sind, sind es hier nicht noch einmal.

- Broughton and Alcock: Intestinal spirochaetosis. Journ. of state med. Bd. 32, S. 387—392. 1924.
- Carter, H. R.: Preferential and compulsory Breedingplaces of *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* and their limits. 1922. (?)
- Cao, G.: Nuove osservazione sul passaggio dei microorganismi attraverso l'intestino di alcuni insetti. Ann. d'ig. 1906.
- Chandler, A. C.: Speciation and host relationships of parasites. Parasitology Bd. 15, S. 326. 1923.
- Chatton et Courrier: Sur un trypanosome de la Chauve souris, *Vesperugo pipistrellus*, à formes crithidiennes intratissulaires et cystigènes. Hypothèse relative à l'étiologie du goitre endémique. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 172, S. 1254. 1921.
- Cleveland, L. R.: Les effets de l'inanition et de l'oxygénation sur la symbiose entre les termites et leurs flagellés intestinaux. Ann. de parasitol. Bd. 3, Nr. 1, S. 35—36. 1925.
- Corper and Enright: In Journ. of the Americ. med. assoc., 21. Febr. 1920.
- Cross, H. E. and P. G. Patel: A Note on the transmission of surra by ticks. Punjab dept. agric. Lahore, vet. bull. 1921, Nr. 6, 3 S.
- Da Fano: Spontaneous and experimental encephalitis in rabbits. Medical science abstr. and Rev. Bd. 10, S. 355. 1924.
- Davies and Johnson: Notes upon the occurrence of a twelve-day-fever of dengue group in Nigeria. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 24, S. 189. 1921.
- Doerr, R. und W. Berger: Beziehungen zwischen Virulenz und Vermehrungsgeschwindigkeit der Erreger (dargestellt an der Naganinfektion der weißen Maus). Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 95, S. 319. 1922.
- Doerr, R. und A. Schnabel (4): Herpes- und Encephalitis-Virus. Schweiz. med. Wochenschrift Bd. 52, S. 325. 1922.
- Dorset, Mac Bryde, Nile and Rietz: The dissemination of hog Cholera by insects. Americ. journ. med. vet. Bd. 14, H. 2. 1919.
- Ficker, M.: Über den Einfluß der Erschöpfung auf die Keimdurchlässigkeit des Intestinaltractus. Arch. f. Hyg. Bd. 57, S. 56. 1906.
- Fiske: Investigations into the bionomics of *Glossina palpalis*. Bull. entom. res. Bd. 10, S. 347. 1920.
- Fraser, H.: Bovine Piroplasmiasis. Vet. Record, Bd. 33, S. 131—944. 1921.
- Fricks, L. D.: Rocky mountains spotted fever. Sheep grazing as a possible means of controlling the Wood Tick (*Dermacentor Andersoni*) in the Bitter Root Valley. U. S. public health reports Bd. 28, S. 1647. 1913.
- Rocky mountain spotted fever. A report of laboratory investigations of the virus. U. S. public health reports Bd. 31, S. 516—521. 1916.
- Rocky mountain spotted fever. A report of labor. investigations of the virus. 2. Bienn. rept. montana state Bd. entom. S. 28—34. Helena 1915—1916.
- Review of the Rocky mountain spotted fever Eradicative work conducted by the U. S. publ. health service in the Bitter Root Valley, montana, 1915—1916. 2. Bienn. rept. montana state Bd. entom. S. 24. Helena 1916.
- Grant, A. R.: The treatment of general paralysis by malaria. Brit. med. journ. II, S. 698—700. 1923.
- Grünberg, K.: Die blutsaugenden Dipteren. Jena: Fischer 1907.
- Helmholz, H. F.: Experimental pyelitis. Journ. of urol. Bd. 2, S. 395. 1918.
- Hoare, C.: An experimental study of the sheep-trypanosome. Parasitology Bd. 15, S. 365.
- Hone, Fr. S.: A series of cases closely resembling typhus fever. Med. journ. of Australia Bd. 1, Nr. 1, S. 1—13. 1922.
- Hunter and Bishopp: The Rocky mountain spotted fever tick. U. S. dep. agric. bur. entom. bull. S. 105. 1911.
- v. Jenev: Ändert sich der Paratyphus-A-Bacillus durch Tierpassage? Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 91, S. 366. 1924.
- Issaëff und Kollé: Experimentelle Untersuchungen mit Choleravibrionen an Kaninchen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 18, S. 17. 1894.
- Keates, H. C.: Note on a case of a typhus-like fever occurring at Murree. Indian med. gaz. Bd. 57, S. 101—102. 1922.

- King: Experimental transmission of Rocky mountain spotted fever by means of the tick. Preliminary note. Public health reports Bd. 21, S. 863. 1906.
- Koch, R.: Vortrag auf der Zweiten Konferenz zur Erörterung der Cholerafrage im Mai 1885. Dtsch. med. Wochenschr. 1885, Nr. 37 A.
- Kudicke, R.: Über nicht kontagiöse fieberhafte-Exantheme. Fortschr. d. Med. April 1921. Jg. 38.
- Laveran, A. et G. Franchini: Herpetomonas et spirochaeta de la blatte orientale. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 13, Nr. 5, S. 331—333. 1920.
- Levaditi, C.: Neurotropic virus. Journ. of state med. Bd. 32, S. 201. 1924.
- Lisboa, H. Marques: Pneumo-Enteritis der Kälber und Typhus. 3 Mitt. Brazil.-med. Bd. 2, Nr. 40, S. 203—205. 1922.
- Hog-Cholera and Typhus. 1. Mitt. Brazil.-med. Bd. 1, Nr. 9, S. 109—111. 1922. (Portugiesisch.)
- McCalla: Direct transmission from man to man of Rocky mountains spotted fever. Med. sentinel. 1908.
- Macfie, J. W. Scott: Notes on some blood parasites collected in Nigeria. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 8, S. 439. 1914/15.
- Maver, M. B.: Transmission of spotted fever by other than Montana and Idaho ticks. Journ. of infect. dis. Bd. 8, S. 322. 1911.
- Maver: Transmission of spotted fever by the tick in nature. Journ. of infect. dis. Bd. 8, S. 327. 1911.
- Megaw: A case of fever resembling Brill' disease. Indian med. gaz. Bd. 52, S. 15. 1917.
- Typhus group of fever. Indian med. gaz. 1924, S. 68.
- Megaw, J. W. D.: A typhus-like fever in India, possibly transmitted by ticks. Indian med. gaz. Bd. 56, S. 361—371. 1921.
- A note on the twelve day-fever of Nigeria. Indian med. gaz. Bd. 56, S. 371—373. 1921.
- Menzel: Über die Verbreitung von Rhabditislarven durch Dipteren. Zool. Anz. Bd. 58, S. 345. 1924
- Meyer, K. F.: The bacterial symbiosis in the concretion deposits of certain operculate land molusks of the families cyclostomatidae and annulariidae. Journ. of infect. dis. Bd. 36, Nr. 1. Chicago: Januar 1925.
- Meyer, K. F., Shaw, E. B. and E. C. Fleischner: The pathogenicity of *B. melitensis* and *B. abortus* for Guinea pigs. Journ. of infect. dis. Bd. 31, S. 159—197. 1922.
- Michie, H. C. and H. H. Parsons: Rocky mountain spotted (Tick) fever. Rep. on an investigation in the Bitter Root Valley of Montana. New York med. journ. a. med. record 1916, S. 265 bis 277.
- Moore, J. J.: Time relationships of the wood-tick in the transmission of rocky mountain spotted fever. Journ. of infect. dis. Bd. 8, S. 339. 1911.
- Müller: Die spinale Kinderlähmung in Marburg und Umgebung. Dtsch. med. Wochenschr. S. 1569. 1922.
- Neri, Filippo: Sulla infezione paratifica sperimentale nel coniglio. (Über die experimentelle Paratyphusinfektion beim Kaninchen.) Atti d. reale accad. dei fisiocrit. in Siena Bd. 13, Nr. 5—6, S. 249—258. 1922.
- Nicolle, M. et J. Magrou: Les maladies parasitaires des plantes (infestation — infection). Paris: Masson et Cie. 1922.
- Pinoy, E.: Sur la nécessité d'une association bactérienne pour le développement d'une Mixobactériété, *Chondromyces crocatus*. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1913, S. 157.
- Rand and Pierce: A Clo-ordination of our knowlegde of insect transmission in plant and animal diseases. Phytopathology Bd. 10, S. 192. Baltimore 1920.
- Richet et St. Girons: De l'élimination bactérienne par la muqueuse gastro-intestinale dans les septicémies expérimentales. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71, S. 707. 1911.
- Ricketts, H. T.: The study of Rocky mountain spotted fever (Tick fev.). Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 47, S. 33. 1906.
- Ricketts: The transmission of Rocky mountain sp. fever by the bite of the wood-tick, *Dermacentor occidentalis*. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 47, S. 358. 1906.

- Ricketts: Further observations on Rocky mountain spotted fever and dermacentor occidentalis. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 47, S. 1067. 1906.
- Observations on the virus and means of transmission of rocky mountain spotted fever. Journ. of infect. dis. Bd. 4, S. 141. 1907.
- Further experiments with the wood-tick in relation to Rocky mountain spotted fever. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 49, S. 1278. 1907.
- The rôle of the wood-tick (*Dermacentor occidentalis*) in Rocky mountain spotted fever. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 49, S. 24. 1907.
- A microorganism which apparently has a specific relationship to Rocky mountain spotted fever. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 52, S. 379. 1909.
- Robinson, E. M.: Non specific gall sickness of cattle in South Africa. Journ. dept. agric. union S. Africa Bd. 6, S. 137. 1923.
- Rosenow, E. C.: Elective localization of streptococci. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 65, S. 1687—1691. 1915.
- Rucker, W. S.: The problem of Rocky mountain spotted fever Mil. surgeon Bd. 29, S. 631. 1911.
- Schnabel, A.: Das Encephalitisproblem. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 10.
- Schönwerth: Abhängigkeit der erfolgreichen Infektion mit Hühnercholera von der Anzahl der dem Tiere einverleibten Bacillen, sowohl bei intramuskulärer Injektion, als bei Fütterung. Arch. f. Hyg. Bd. 17, S. 361. 1894.
- Scott, J. W.: Parasitology dept. 30th. Ann. rept. Wyoming agric. expt. sta. 1919—1920. Laramie 1920, S. 133—138.
- Scott: Swamp fever in Wyoming. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 75, S. 262. 1923/24.
- Sellards: The cultivation of a Rickettsia-like microorganism from Tsutsu Gamushi disease. Americ. journ. of trop. med. Bd. 3, S. 529. 1923.
- Sergent, Et. et Ed. et Cantanei: De la vaccination contre le paludisme des oiseaux obtenue par l'inoculation d'un petit nombre de sporozoites vivants. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 177, Nr. 5, S. 364—366. 1923.
- Seyderhelm und Seyderhelm: Die Ursache der perniziösen Anämie der Pferde. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 26, S. 149—201. 1914.
- Spencer, R. R.: Experimental studies on the virus of Rocky mountain spotted fever. Montana state, Bd. health, spec. bull. 1923, Nr. 26, S. 40—44.
- Spencer, R. R. and R. R. Parker: Rocky mountain spotted fever infectivity of fasting and recently fed ticks. Public health reports Bd. 38, Nr. 8, S. 333—339.
- Spencer and Parker: Rocky mountain spotted fever; experimental studies on tick virus. Public health reports Bd. 39, S. 3027—3040. 1924.
- Sprehn: Über die Häufigkeit der Rüsselinfektion bei Schaflausfliegen unter natürlichen Verhältnissen. Diss. Berlin 1923.
- Teale, F. H. in der Diskussion zu Besredka, A.: Local immunity in infectious diseases. De l'inst. Pasteur. Transact. of the soc. of trop. med. a. hyg. Bd. 17, S. 346. 1923/24.
- Thomson, D.: Attempts to find disease germs in the european bed bug. etc. Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 8, S. 19. 1914.
- Topley, W. W. C., J. Ayrton: The excretion of *B. aertrycke* by mice. Journ. of hyg. Bd. 22, S. 234. 1923. (After administrations by mouth.)
- Tromsdorff, R.: Experimentelle Studien über die Ursachen der durch verschiedene Schädlichkeiten bedingten Herabsetzung der natürlichen Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen (Resistenz). Ein Beitrag zur Immunitätslehre. Arch. f. Hyg. Bd. 59, S. 1—90. 1906.
- Uhlenhuth: Die neuen Forschungs- und Bekämpfungsergebnisse bei der Virusschweinepest. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, S. 667.
- Veratti, E. e G. Sala: I. Sull'infezione erpetica sperimentale nel coniglio. Nota Ia. Boll. de soc. med.-chirurg. di Pavia Bd. 35, S. 266. 1923.
- II. Sull'infezione erpetica sperimentale nel coniglio. Nota IIa. Boll. d. soc. med.-chirurg. di Pavia Bd. 35, S. 709. 1923.
- III. A proposito di un virus encefalitico di Kling. Boll. d. soc. med.-chirurg. di Pavia Bd. 36, S. 45. 1924.
- Webster and Pritchett: III. The immunity of a surviving population. Journ. of exp. med. Bd. 39, S. 129. 1924.

- Webster and Pritchett: IV. The effect on selectiv breeding on host resistance. Journ. of exp. med. Bd. 39, S. 879. 1924.
- Microbic virulence and host susceptibility in paratyphoid-enteritis infection of white mice. V. The effect of diet on host resistance. Journ. of exp. med. Bd. 40, S. 397. 1924.
- Witzky, H.: Spielt die Rüsselinfektion der Schaflausfliege bei der Übertragung des Schaftrypanosomas eine wesentliche Rolle? Diss. Berlin 1922.
- Wolbach, S. B.: The etiology of Rocky mountain spotted fever. A preliminary rep. Journ. of med. research Bd. 34, S. 121—126. 1916.
- The etiology of Rocky mountain spotted fever. Occurence of the parasite in the tick. 2. prelim. Report. Journ. of med. research Bd. 35, S. 147. 1916.
- The etiology of Rocky mountain spotted fever. 2. Bienn. rept. Montana state bd. entom. 1915—1916, S. 35—44.
- The etiology and pathology of Rocky mountain spotted fever. (Third preliminary Report.) The occurrence of the parasite and the pathology of the disease in man. Additional notes on the parasite. Journ. of med. research Bd. 37, S. 499. 1918.
- Woodcock, H. M.: Note on the relative proportions of amoebic and bacillary dysentery among the troops of the Egyptian expeditionary force during the season of 1917, together with some marks on the question of cyto-diagnosis. Journ. of the roy army med. corps London, Bd. 34, S. 121—130. 1920.
- Zuelzer, M.: Freilebende Wasserspirochäten als Krankheitserreger. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 89, S. 171. 1922. (Beiheft.)

#### Schluß.

- Kisskalt, K.: Scharlachprobleme. Klin. Wochenschr. Jg. 1, Nr. 4, S. 181—183. 1922.
- Das Wandern der Seuchen (Hyg. Inst. Univ. Kiel). Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 49, Nr. 18, S. 569—571. 1923.
- Martini, E.: Prinzipielle Bemerkungen zu Fragen biologischer Schädlingsbekämpfung in der medizinischen Entomologie. Verhandl. d. dtsh. Ges. f. angew. Entomol. 4. Mitgl.-Vers. z. Frankf. a. M. v. 10.—13. Juli 1924, S. 62. Berlin: Parey 1924.
- Sauerbruch, F.: Wundinfektion, Wundheilung und Ernährungsart. Münch. med. Wochenschrift Nr. 38, Jg. 71, S. 1299. September 1924.
- Sticker, G.: Pettenkoferbriefe. A. d. Bibliothek d. Ges. d. Ärzte, Wien. S. a. Wien. klin. Wochenschr. 1924, Nr. 13 u. 15.
- Webster: The application of experimental methods to epidemiology. Americ. journ. of hyg. Bd. 4, S. 134. 1924.
- Wolter, Fr.: Aufgaben und Ziele der epidemiologischen Forschung. Vortrag, geh. a. d. 88. Versamml. dtsh. Naturf. in Innsbruck, September 1924. Hamburg: C. Behre 1925.

# VI. Rotz.

Von

Hans Dahmen-Berlin.

## Inhalt.

|  | Seite |
|--|-------|
| Geschichte . . . . .   | 543   |
| Ätiologie . . . . .  | 544   |
| Züchtung . . . . .   | 544   |
| Pathogenität . . . . .   | 545   |
| Natürliche Ansteckung . . . . .  | 545   |
| Anatomie . . . . .   | 547   |
| Symptomatologie . . . . .  | 554   |
| Akuter Rotz S. 554. Chronischer Rotz S. 555.                                     |       |
| Verlauf . . . . .  | 556   |
| Klinische Diagnose . . . . .   | 556   |
| Differentialdiagnose . . . . .   | 557   |
| Bakteriologische Untersuchung . . . . .  | 558   |
| Tierversuch . . . . .  | 558   |
| Malleinreaktion . . . . .  | 559   |
| Augenprobe S. 560. Hautprobe S. 561. Lidprobe S. 562. Subcutane Probe S. 562.    |       |
| Serodiagnose . . . . .   | 562   |
| Agglutination S. 562. Komplementbindung S. 565. Konglutination S. 571.           |       |
| K.-H.-Reaktion S. 572. Präcipitation S. 575. Lipoidbindungsreaktion S. 576.      |       |
| Sachs-Georgische Ausflockungsreaktion S. 577. Opsoninreaktion S. 577. Dialysier- |       |
| verfahren S. 577. Säureprobe S. 577. Anaphylaxie S. 577. Immunität S. 578.       |       |
| Behandlung S. 578. Veterinärpolizei S. 578. Forensische Bedeutung S. 580.        |       |
| Rotz beim Menschen S. 580.   |       |
| Literatur . . . . .  | 581   |

Die Rotzkrankheit ist eine meist chronisch verlaufende Infektionskrankheit der Einhufer, die durch den *Bacillus mallei* hervorgerufen wird und durch die Entwicklung von Knötchen und aus solchen entstandenen Geschwüren und Narben im Gewebe der Schleimhäute und der inneren Organe gekennzeichnet ist. Sie ist auf den Menschen übertragbar und auch ausnahmsweise auf Fleischfresser.

**Geschichte.** Rotz ist schon in vorchristlicher Zeit bekannt (Aristoteles, Vegetius, Hippokrates). Im Mittelalter gehörte der Rotz nach germanischem Volksrecht zu den Gewährsmängeln. Die für ihn in diesem Recht gebräuchlichen Benennungen waren: Hauptmönigkeit, Hauptmördigkeit, Hauptsichtig, Hautbetisch, Mordisch, Profluvium atticum (Fröhner und Zwick). Über die Infektiosität hatte man schon frühzeitig richtige Ansichten. Gegen Mitte des vorigen Jahrhunderts aber wurde die Ansteckungsfähigkeit des Rotzes vielfach angezweifelt. Als auf die Ansicht der Alforter Tierarzneischule in Frankreich die im

Jahre 1784 verordneten Bekämpfungsmaßnahmen aufgehoben wurden, erlangte der Rotz eine starke Ausbreitung. In der Folge wurde der Rotz bald für Tuberkulose, Pyämie, Dyskrasie, Diphtherie oder Kachexie gehalten; man nahm auch an, daß die Druse in Rotz übergehen könne. Durch die Arbeiten von Gerlach, Bollinger, Virchow, Royer und Chauveau kam der Standpunkt der Kontagiosität wieder zur Geltung. 1882 gelang es Löffler und Schütz, den Erreger der Rotzkrankheit als ein gut charakterisiertes stäbchenförmiges Bacterium darzustellen und zu züchten, sowie seine ätiologische Bedeutung durch wohlgelungene Tierversuche darzutun. Diese Entdeckung ermöglichte die in den folgenden Dezennien äußerst fruchtbringende Forscherarbeit.

**Ätiologie.** Der *Bacillus mallei* ist ein schlankes Stäbchen, etwa 2—5  $\mu$  lang und 0,5  $\mu$  breit. Er ist gerade oder nur geringgradig gekrümmt, unbeweglich und bildet keine Sporen. Die Enden sind meist etwas abgerundet; jedoch findet man auch Bacillen, deren Enden zugespitzt oder kolbig verdickt sind. Im Gewebe findet man die Bacillen meist zu zweien miteinander verbunden, aber auch einzeln und in garbenähnlichen Häufchen. In Kulturen wachsen sie hier und da zu längeren Fäden aus, die gelegentlich eine Verzweigung zeigen. Im Gewebe und in flüssigen Kulturen zerfallen sie häufig zu kugeligen Gebilden.

Die Rotzbacillen färben sich mit den gewöhnlichen Anilinfarben nur schwach. Die Färbung wird durch Beizen gesteigert. Zur Darstellung eignet sich die Löfflersche alkalische Methylenblaulösung.

1. Färbung mit Löfflerscher alkalischer Methylenblaulösung 5 Min. 2. Entfärbung mit 5 prozentiger Essigsäure und so viel Tropäolin 00, daß die Mischung weingelb ist, 1 Min. 3. Kräftiges Abspülen.

Gute Bilder erhält man auch mit der Doppelfärbung nach Frosch:

1. Fixieren des Präparates in Alkohol. 2. Färbung mit Carbofuchsin, 1 : 10, der gebräuchlichen Carbofuchsinlösung; 25 Min. im Brutschrank. 3. Abschwemmen. 4. Färbung und Differenzierung mit folgender Lösung: 2—3 Tropfen einer konzentrierten wässrigen Patentblaulösung in 20 ccm Aqu. dest. + 1—2 Tropfen Eisessig. Schwenken in der Färbeschale, bis ein blauvioletter Ton entsteht. 5. Abspülen. Zellkerne und Bakterien rot, Protoplasma blau, rote Blutkörperchen grün.

Mit der Weigertschen und Gramschen Methode färben sich die Rotzbacillen nicht.

In gutgefärbten und differenzierten Präparaten lassen die Bacillen abwechselnd helle und dunkle Stellen erkennen. Zur Darstellung dieser Farblücken verwendet Foth:

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| Ziehlsches Carbofuchsin . . . . . | 9  |
| Aqu. dest. . . . .                | 10 |
| Alkohol . . . . .                 | 1  |

Die Mischung wird kochend auf den mit Methylalkohol fixierten Objektträgersausstrich gebracht und unter weiterem Erwärmen eine halbe Stunde lang gefärbt.

Die von Neisser zur Färbung der Diphtheriebakterien angegebene Methode kann gleichfalls mit gutem Erfolge verwendet werden.

**Züchtung.** Der Rotzbacillus wächst auf schwachsaurem oder neutralen Nährböden bei Luftzutritt und bei Temperaturen über 20° C. Er gedeiht auf allen



glycerinhaltenen Nährböden. Das Temperaturoptimum liegt bei 37° C. Die Kulturen zeichnen sich durch einen schleimigen Belag und durch den Geruch nach Hopfen aus. Die Bouillon wird gleichmäßig getrübt. Bei älteren flüssigen Kulturen bildet sich ein schleimiger fadenziehender Bodensatz. Milch wird in 10—12 Tagen zur Gerinnung gebracht. Charakteristisch ist das Wachstum auf Kartoffeln. Hier bilden sich nach 2 Tagen durchscheinende kleine Kolonien, die zu einem honiggelben bis braunen, glänzenden, dicken Belage zusammenfließen. Der Nährboden in der Umgebung der Kolonien wird schwach grün verfärbt. Erstarretes Pferde- und Hammelserum bildet ebenfalls einen guten Nährboden, auf ihm wächst der Rotzbacillus zunächst in tropfenähnlichen Kolonien, die später zu einem gelblichen, schleimigen Belage verschmelzen.

**Tenazität.** Die Rotzbacillen leisten äußeren Einflüssen gegenüber einen nur geringen Widerstand. In feuchten Medien erhalten sie sich 15—30 Tage. Der Fäulnis leisten sie 14—24 Tage Widerstand. Das vollständige Eintrocknen hat meistens schon nach der ersten Woche die Vernichtung ihrer Wirksamkeit zur Folge. Gegenüber Desinfizienzien ist ihre Widerstandskraft ebenfalls sehr gering. 1 : 5000 Sublimat 2 Min., 1 prozentige Kaliumpermanganatlösung und Chlorwasser 2 Min., Carbolsäure, Kreolin, Lysollösung 5 Min.

**Pathogenität.** Der Rotz ist eine dem Pferdegeschlechte eigentümliche Krankheit, die auch bei Eseln, Mauleseln und Maultieren vorkommt. Außerdem sind empfänglich Feldmäuse, Meerschweinchen, Katzen, Hunde, Ziegen, Kamele und Kaninchen, weniger empfänglich sind Schafe, kaum Schweine und Tauben. Hühner, Ratten und weiße Mäuse sind immun. Die künstliche Ansteckung des Rindes durch Riegler sowie Bierbaum und Eberbeck hatte ein positives Ergebnis. Ein Fall von natürlicher Übertragung vom Pferde auf das Rind ist nicht bekannt. Die Krankheitserscheinungen bei künstlich infizierten Rindern sind verschieden. So wurden nach subcutaner Verimpfung virulenter Rotzbacillen lokale Abscesse, bei intravenöser außer Atembeschwerden auch vorübergehende Schwellungen der Gelenke beobachtet. Im Gegensatz zu Bierbaum und Eberbeck, die durch intravenöse und subcutane Einverleibung mit einer Öse tödlich infizieren konnten, beobachtete Prettnner bei intraperitonealer und intravenöser Einspritzung großer Virusmengen nur kurzdauerndes Unwohlsein.

**Natürliche Ansteckung.** Die natürliche Infektion wird durch die Sekrete und Exkrete der kranken Tiere vermittelt. Der Nasenausfluß und das Sekret der Hautgeschwüre besitzen die größte Ansteckungsfähigkeit. Der Speichel enthält den Rotzbacillus durch Beimengungen des Sekretes der Luftwege, der Kot bei Erkrankungen des Darmes und der Harn bei Erkrankung der Niere. Der Rotzbacillus vermehrt sich nicht außerhalb des Tierkörpers, aber er bleibt an feuchten und dunklen Orten eine Zeitlang lebensfähig. Beim chronischen Rotz enthalten gewöhnlich nur die lokalen rotzigen Veränderungen den Bacillus, während er bei den akuten Fällen im Blute, in den Muskeln, Knochen und auch in anscheinend gesunden Organen gefunden wird.

Als Eintrittsstelle kommt neben dem Respirationstraktus in der Hauptsache der Digestionstraktus in Betracht. Nach Nocard, Riegler, McFadyean, Bonome, Hutyra, Dedjulin, Sadowski, Miessner und Trapp und Renault läßt sich durch Verfütterung von Rotzbacillen die Rotzkrankheit erzeugen, wobei namentlich Lungenrotz entsteht. Schütz hielt diese Erkrankung der

Lunge für sekundär. Er fand bei seinen Versuchen, daß auch die Gekröslymphdrüsen bei intestinaler Infektion erkranken, und hielt diese Erkrankung für die primäre, von der aus die Bacillen auf dem Wege der Lymphbahn in die Lunge gelangen. In der Lunge fand er stecknadelkopf- bis erbsengroße Rotzknötchen neben ähnlichen Veränderungen in der Leber und in den Gekrösdrüsen. Bei Verfütterung von großen Kulturmengen in Gelatineksapseln entwickelte sich innerhalb 11—13 Tagen eine schwere rotzige Erkrankung der Darmlymphdrüsen, der Chylusgefäße des Mesenteriums und erbsen- bis haselnußgroße Knötchen in der Leber und in den Lungen. Zu ähnlichen Resultaten kamen auch Miessner und Trapp.

Die von Eberbeck bei seinen Zerlegungen gemachten Beobachtungen weisen darauf hin, daß die Infektion bei der Rotzkrankheit in den meisten Fällen vom Digestionsapparate, und zwar vom Rachenraume ausgeht. Er konnte in der Schleimhaut des Magens und Darmes sowie in den zugehörigen Lymphknoten keine rotzigen Veränderungen nachweisen. Dabei hebt er besonders hervor, daß sich unter den zerlegten Pferden viele mit klinisch erkennbarem, hochgradigem Nasenrotz und starkem Nasenausfluß befanden, die sicherlich mit jeder Futter- und Wasseraufnahme viel infektiöses Material abgeschluckt haben. Seiner Ansicht nach scheint der Rotzbacillus durch die Verdauungssäfte unschädlich gemacht zu werden. Zu seiner Auffassung, daß die Infektion in den meisten Fällen vom Rachenraume ausgeht, hat vor allem die Beobachtung geführt, daß bei fast allen rotzkranken Pferden die retropharyngealen Lymphknoten erkrankt waren; selbst bei den Pferden, die bei der Blutuntersuchung nur schwache Reaktionen und negativen Befund bei der Malleinaugenprobe ergeben hatten, fanden sich bei der Zerlegung mindestens die Überbleibsel einer abgelaufenen Entzündung in Form von Bindegewebsneubildungen in den retropharyngealen Lymphknoten vor.

No card erzielte nach Verfütterung von kleinen Kulturmengen nach 3—8 Tagen positive Malleinreaktionen, Knötchen und käsige Herde in den Lungen sowie rotzige Veränderungen in den submaxillaren Lymphdrüsen, am Kehldeckel, an den Nasenmuscheln und der Nasenscheidewand.

Hutya erzielte mit Inhalationsversuchen nur eine Erkrankung des unteren Teiles der Nasenhöhle mit späteren Lungenmetastasen. Auf Grund seiner Fütterungsversuche kommt er zu dem Schluß, daß die intestinale Infektion mit geringen Kulturmengen unmittelbar, ohne eine Erkrankung des Darmes herbeizuführen, eine allgemeine Blutinfektion und im Anschluß daran primären Lungenrotz zur Folge habe, und daß sich der Nasen- und Hautrotz als sekundäre Prozesse dem Lungenrotz und der primären Erkrankung anderer innerer Organe anschließt. Die alimentäre Infektion geht mit einer fieberhaften Reaktion einher. Bereits am 4. Tage sind in der Blutbahn Rotzbacillen nachzuweisen. Miliare Knötchen können sich schon binnen 7 Tagen entwickeln.

Nach Fröhner können sich nach einem Inkubationsstadium von 3—5 Tagen Rotzknötchen auf der Nasenschleimhaut und in der Lunge sowie Rotzknoten in der Haut schon einige Tage später (2—4 Tage) entwickeln. Fröhner hält es deshalb bei einer Gewährungsfrist von 14 Tagen für sehr wohl möglich, daß sich ein Pferd erst nach der Übergabe ansteckt und an offensichtlichem Rotz erkrankt.

Nach den obigen Versuchen kommt die Krankheit in der Weise zustande, daß gesunde Tiere mit der Nahrung oder dem Trinkwasser Sekrete von kranken Tieren und damit Rotzbacillen aufnehmen. Dabei ist es noch unentschieden, ob die Erkrankungen in den Lungen primärer Natur sind oder ob zunächst der Darm bzw. die Gekröslymphdrüsen erkranken und von hier aus eine Einwanderung in die Lungen erfolgt, was dann zu einer sekundären Erkrankung der Lungen führen würde.

Der primäre Hautrotz setzt eine Verletzung der Haut voraus und ist nicht häufig. Die rotzigen Prozesse der Haut sind gleich denen der Schleimhäute meistens metastatischer Natur (Hautrotz, Nasenrotz, Augenrotz, Scheidenrotz).

Nach Hutyra dringen die Erreger bei der alimentären Infektion durch die unversehrte Darmschleimhaut in die Lymphbahnen der Darmwand und gelangen mit dem Lymphstrom in das Blut. Bei dem Passieren der Darmwand können sie dort schon in den Follikeln und in den Drüsen Entzündungen hervorrufen. Nach dem Eintritt der Bacillen in die Blutbahn entwickelt sich als erstes Stadium die allgemeine Blutinfektion mit Temperatursteigerung. In Lunge, Nasenscheidewand u. a. prädisponierten Organen entwickeln die Erreger ihre pathogene Wirkung.

An den Stellen, wo sich die Bacillen ansiedeln, entstehen zunächst kleine Blutungen und in deren Umgebung eine ödematöse Infiltration. In der Lunge durchdringen die Erreger die Bronchialwand und gelangen so auf die Oberfläche der Schleimhaut und auf diese Weise mit dem Sekret nach außen.

Die rotzigen Veränderungen auf den Schleimhäuten der Luftwege entwickeln sich aber meistens nicht durch die mit dem Sekret auf ihre Oberfläche gelangenden Bacillen, sondern sie sind meistens metastatischen Ursprungs. Sehr disponiert sind die Lymphdrüsen, das Lymphgefäßsystem der Haut und des subcutanen Bindegewebes. Dann die Milz, die Leber, die Hoden, das Mark und das Periost der Knochen, schon viel weniger die übrigen Gewebe (Hutyra und Marek).

**Anatomie.** Der Rotz der Mundhöhle ist sehr selten. Eine primäre Erkrankung ist bislang noch nicht beobachtet worden. Sekundär treten rotzige Veränderungen bisweilen in der Rachenhöhle als Begleiterscheinung von ulcerösem Nasen-, Kehlkopf- und Trachealrotz auf (Joest). Mießner veröffentlicht ein Bild über die diphtheroide und rotzige Veränderung der Unterlippenschleimhaut. Die rotzigen Veränderungen bestehen meist in Infiltrationen sulziger Art in der Maulschleimhaut und der Submucosa sowie geschwürigen Prozessen der Rachenwand, die sich ähnlich verhalten wie die entsprechenden Veränderungen der Luftwege. Neben den spezifischen Veränderungen besteht eine katarrhalische Entzündung.

In der Schleimhaut der Nase, des Schlundkopfes, des Kehlkopfes und der Lufttröhre sind rotzige Veränderungen relativ häufig (51—56%). Parasitäre Veränderungen wurden dagegen niemals gefunden (Eberbeck).

Der Rotz der Speiseröhre tritt nur dann auf, wenn rotzbacillenhaltiges Sekret abgeschluckt wird und den Krankheitserregern durch Verletzungen der Eintritt in die Schleimhaut der Speiseröhre ermöglicht wird. Die Veränderungen in der Speiseröhre gleichen denen in der Mundhöhle.

Im Darm sind gleichfalls rotzige Veränderungen sehr selten, obschon die Infektion in den meisten Fällen per os erfolgt. Die Darmschleimhaut ist bezüg-

lich parasitärer Veränderungen mit 59,11—67,34% und bezüglich Rotz mit 0% beteiligt (Eberbeck). Bei Verfütterung großer Mengen Bacillen fand Schütz im Darm stecknadelkopf- bis erbsengroße, graue Knötchen mit trübem, gelblichem Zentrum, zuweilen sah er auch einen geröteten Hof. Diese Knötchen lagen in der Schleimhaut oder in der Submucosa des Dünn- und Dickdarmes. Die oberflächlich gelegenen Knötchen brechen nach dem Darmlumen hin durch und bilden dann kleine kraterförmige Geschwüre.

Histologisch wurde eine starke Füllung der Capillaren und Degeneration der Epithelien mit dem für Rotz so charakteristischen Zerfall der Kerne (Karyorhexis, Chromatotoxis) gefunden. Bei einem Versuchspferde fand Schütz in dem Blinddarm 2 fünfpfennigstückgroße, beetartige Verdickungen mit geröteter Schleimhaut.

Hutyra und Marek fanden im Ileum die Solitärfollikel und die Payer-schen Platten stark geschwollen und von einem Ödem der Subserosa begleitet, durch das das Bauchfell an den betreffenden Stellen quaddelförmig emporgehoben war. Vecchia berichtet über 4 Fälle von Rotzknoten und Geschwüren in der Schleimhaut des Blinddarmes. Da sich in der Darmschleimhaut auch Knötchen und Geschwüre vorfinden, die auf die Invasion von Sklerostomen zurückzuführen sind, so können solche Knötchen nur dann als rotzige Veränderungen angesprochen werden, wenn sie sich durch die histologische Untersuchung einwandfrei als solche nachweisen lassen.

Schütz beobachtete bei einem Pferde mit primärem Darmrotz die Chylusgefäße verdickt und in den geschwollenen Mesenterialdrüsen zahlreiche stecknadelkopfgröße, trübe, gelbe, trockene Herde. Die histologische Untersuchung der Chylusgefäße zeigte eine starke Wucherung der Endothelien.

Von dem Darm aus kann eine Rotzinfektion der Leber durch die Pfortader erfolgen. Weniger häufig wird der Rotz der Leber durch die Leberarterien vermittelt. Die ersten Neubildungen in der Leber treten meist im interstitiellen Gewebe und unter der Kapsel auf. Jedoch werden auch intralobuläre Knötchen gefunden. Die frischen Knötchen sind durchscheinend, ohne scharfe Begrenzung und bisweilen von einem roten Hofe umgeben. Auf dem Durchschnitt sind sie speckig. Ältere Knötchen sind meist trübe und zeigen ein trockenes, käsiges Zentrum. Noch ältere Rotzknötchen sind scharf gegen die Umgebung abgesetzt (Bindegewebskapsel) und können zentral erweicht sein oder eine mörtelähnliche Zerfallsmasse enthalten.

Bei den subkapsulären Knötchen ist die Leberkapsel und die Serosa im Bereiche des Rotzknötchens häufig fibrös verdichtet. Die Knötchen lassen im Zentrum (histologisch) einen dunkel sich abhebenden, nekrobiotischen Herd erkennen. Diese nekrobiotische Masse im Zentrum verkäst und kann so der Erweichung anheimfallen. Eine Verkalkung in der Leber hat Joest nicht gesehen.

Die Leber ist an der rotzigen Erkrankung in 53,44% beteiligt, jedoch steht dieses Organ betreffs seines Auftretens parasitärer Veränderungen mit einer Ziffer von 68,82% an erster Stelle. Deshalb ist zur Diagnostizierung etwa hier vorliegender Veränderungen auch bei geringstem Zweifel die histologische Untersuchung anzuwenden (Eberbeck).

Mießner beobachtete in einem Falle beim Pferde auf der Eingeweidefläche des Zwerchfelles Serosarotz. Die Serosa war etwas verdickt, undurchsichtig

und mit zahlreichen flachen, leicht geröteten Knötchen bis zu Erbsengröße bedeckt. Im Innern der Knötchen fand sich mehr oder weniger weit vorgeschrittener Zerfall. Die Detritusmasse hatte eine gelbe Farbe und schleimig-eitrige Konsistenz.

In der Niere wurde der Rotz nur sehr selten beobachtet. In den Nieren werden parasitäre Veränderungen sehr selten (0,29%) angetroffen, rotzige Veränderungen wurden in 5,24% festgestellt (Eberbeck). Es treten multiple kleine Herde auf, die oft unregelmäßig keilförmig sind und Erbsen- bis Nußgröße erreichen. Diese größeren Herde scheinen durch Konfluenz kleinerer Herde entstanden zu sein. In der Peripherie sind sie speckig graurot, im Zentrum enthalten sie eine durchscheinende, weißliche, später trockene, käsige Masse. Sie neigen zum eitrigem Zerfall. Auch findet man zellige Infiltrationen in der Umgebung der Glomeruli, sowie glomerulitische Veränderungen. Durch Vergrößerung dieser Infiltrate werden die Harnkanälchen auseinandergedrängt und gehen, wie auch manche Glomeruli, durch Atrophie oder Nekrose zugrunde. Im Zentrum des Infiltrats entwickelt sich Nekrose, in der Peripherie fortschreitende Wucherungen von epitheloiden Zellen. Riesenzellen fehlen.

Bambauer fand einen Herd, der die Hälfte der Niere vollständig zerstört hatte (Konglomeratmalleom). Beim Fortschreiten der rotzigen Prozesse in der Niere kann der Rotz auch bis zur Papille und ins Nierenbecken durchbrechen.

In den Hoden tritt eine multiple herdförmige oder eine diffuse Verkäsung bzw. totale Vereiterung der Hoden auf, wobei der Rotzprozeß auch auf den Nebenhoden übergreift. In den Scheidenhäuten sind die rotzigen Prozesse selten.

Die Schleimhaut der Scheide und Gebärmutter ist bei Stuten geschwollen und mit Knoten, Geschwüren und Narben durchsetzt, die denen auf der Nasenschleimhaut gleichen.

In der Nase tritt der Rotz bald im oberen, bald im unteren Teile der Nasenhöhle auf. Man findet Veränderungen auf der Schleimhaut der Nasenscheidewand, der Muschel und vor allem an dem Übergang der Nasenhöhle in den Schlundkopf. In vorgeschrittenen Fällen und auch beim akuten Rotz kann die Schleimhaut der Nasenhöhle derart von Knötchen und Narben bedeckt sein, daß dazwischen kaum noch eine gesunde Stelle angetroffen wird. Der Prozeß beginnt mit dem Auftreten kleiner grieskorn- bis hirsekorngroßen Knötchen von glasiger, durchscheinender, gallertiger Beschaffenheit. Sie ragen über die Oberfläche der Schleimhaut hervor und besitzen einen roten Hof. Ihre Form ist rundlich bis oval, ihre Farbe grauweiß bis graurot. Im Zentrum der Knötchen tritt Zerfall ein, ihre Kuppe schmilzt ein. Auf diese Weise entstehen die Geschwüre. Diese Geschwüre sind kraterförmig und haben einen wallartigen Rand. Vielfach fließen sie auch zusammen und bilden größere Geschwüre mit unregelmäßigem, gezacktem, zerfressenem Rande und einem unebenen mit Knoten besetzten, speckigen Grunde. Die oberflächlichen lentikulären Geschwüre können abheilen, ohne eine dauernde Veränderung zu hinterlassen. Die tieferen und größeren verheilen unter Bildung von Narben. Die dabei entstehenden Narben sind glatt oder schwielig und haben meist eine strahlige, sternförmige, eisblumenähnliche Form. Inmitten solcher Narben können sich neue Geschwüre und Knötchen entwickeln. Es kommt auch vor, daß der rotzige Prozeß bis zum Knorpel der Scheidewand

vordringt und in seinem Zerstörungsprozeß diese durchbricht und darin mehrere Öffnungen mit zernagten Rändern erzeugt. Auf der Oberfläche der den rotzigen Prozessen benachbarten Knochen findet man höckerige Verdickungen und Exostosen. Die Geschwüre und Narben trifft man auch hier und da in den Nebenhöhlen der Nase (Kiefer- und Stirnhöhle), Luftsack und in der eustachischen Röhre an. Bei den Prozessen in diesen Nebenhöhlen treten aber häufig an Stelle der Geschwüre und Narben 1—2 cm dicke, intensiv gelbe, sulzige Schichten auf. Die betreffende Höhle enthält dann viel schleimig-eitriges Sekret.

Im Kehlkopf an dem Gießkannenknorpel, in den Morgagnischen Taschen und auf der Epiglottis können ebenfalls rotzige Veränderungen wie in der Nase auftreten. Auch in der Trachea, insbesondere an der unteren Fläche, treten oft bis haselnußgroße Geschwüre und längliche, spitze Narben auf. In schweren Fällen kann die Lufttröhre in ihrer ganzen Länge von dicht nebeneinanderliegenden Knötchen, Geschwüren und Narben bedeckt sein. An den Stellen der einzelnen Geschwüre können die entblößten Knorpel freiliegen. In den Bronchien besteht neben den Geschwüren immer eine katarrhalische Entzündung der Schleimhaut.

In der Lunge findet man im Beginn der Krankheit stecknadelkopfgroße bis hirsekorngroße, graue, durchscheinende oder grauweiße Knötchen, die von einem roten Hofe umgeben sind und mit dem umgebenden Gewebe zusammenhängen. Ihr Zentrum weist infolge Zerfall einen gelbweißen Punkt auf. In chronischen Fällen findet man in den Lungen bald neben frischen Herden verkäste und auch verkalkte Knötchen mit einer grauweißen, derben, bindegewebigen Kapsel. Diese Einkapselung wird durch eine reaktive Entzündung des umgebenden Gewebes eingeleitet. Auch entwickeln sich lobuläre pneumonische Herde, in deren Zentrum sich Zerfall, Erweichung und Einschmelzung bemerkbar macht. Auch hier bildet sich durch reaktive Entzündung eine Bindegewebskapsel. Eitrige Einschmelzung wird ebenfalls beobachtet (Rotzabscesse, Rotzkavernen). In anderen Fällen ist das Lungengewebe stellenweise verdichtet oder es bilden sich sarkomähnliche, derbe, nicht sehr zähe Gebilde von grauweißer Farbe und gelatinöser Beschaffenheit. Die Form dieser Rotzgewächse oder Rotzschwielen ist unregelmäßig (lobäre oder größere lobuläre bronchopneumonische Herde). Aus der gelatinösen Beschaffenheit der Lunge darf nicht unbedingt auf rotzigen Ursprung der betreffenden Veränderung geschlossen werden. Die gelatinöse Infiltration ist durchaus kein charakteristisches Merkmal rotziger Veränderungen; sie tritt vielmehr überall dort auf, wo maschiges Gewebe von den Produkten der akuten Entzündung durchsetzt ist, z. B. bei der gewöhnlichen katarrhalischen Pneumonie, bei akuter Entzündung der Unterhaut und der Submucosa des Darmes (Eberbeck). Bei stärker ausgebreiteten Erkrankungen und in akuten Fällen ist stets eine akute Bronchitis vorhanden. Man findet in solchen Fällen öfters auch eitrige Bronchitis, Peri- und Parabronchitis und Atelektase. Die in den Lungen festgestellten rotzigen Veränderungen sind meist verschiedenen Alters. Neben frischen, gleichmäßig grauen Knoten finden sich große mit großer Peripherie, bei denen das Zentrum bereits eine stecknadelkopfgroße, gelbe, eiterähnliche Zerfallsmasse beherbergt, ferner ältere Knoten mit glasig durchscheinender, peripherer, grauer Zone und größerem, strohgelbem, etwas trockenem Zerfallszentrum von mörtelartiger Beschaffenheit. Durch Zusammenfließen mehrerer rotziger Herde können größere, knötchenförmige Gebilde

entstehen, bei denen man aber in der Regel auf Querschnitten immer noch die ursprüngliche Zusammensetzung aus einzelnen Knötchen zu ermitteln vermag.

Bei sehr hoher Virulenz kommt es infolge von Toxinwirkung zu einer Pneumonie und zur Anschoppung von Exsudat im interstitiellen Lungengewebe. Die rotzige Pneumonie hat weniger Tendenz zur Heilung als zur nekrotisierenden Ulceration. Es entstehen größere Höhlen, die mit einer rötlich grauen, dickflüssigen Masse angefüllt sind. Infolge Restierens von Gefäßen und Bronchien erscheinen die Höhlen gefächert. Zuweilen sind sie durch eine kapselartige Membran gegen die Umgebung abgesetzt.

Eberbeck läßt nur 2 Formen der Lungenerkrankungen gelten, nämlich das typische Rotzknötchen und die Lungenentzündung. Nach ihm sind sie auch ätiologisch ganz verschiedene Prozesse; denn der Rotzknoten verdankt seine Entstehung der Wirkung des Rotzbacillus, die broncho-katarrhalisch-eitrigie Pneumonie ist auf die Tätigkeit der mischinfizierenden Bakterien zurückzuführen.

Eine Pleuritis wird seltener angetroffen.

**Histologie.** Die Rotzbacillen rufen an der Infektionsstelle eine Zellwucherung hervor, die zur Bildung von submiliaren und miliaren Knötchen führt. Neben dem Wucherungsprozeß (Vermehrung der Zellen) geht ein entzündlicher, exsudativer Prozeß einher (Ausschwitzung von Flüssigkeit, Fibrinbildung, Leukocytenauswanderung). Der erste Prozeß wird durch die Rotzbacillen und durch das in ihnen enthaltene Gift, der letztere durch das in die Gewebsflüssigkeit gelangte Gift (Mallein) ausgelöst und unterhalten. Nach Schütz tritt bei geringer Menge und schwacher Virulenz der Rotzbacillen der proliferative Charakter, bei großer Zahl und starker Virulenz der exsudative in den Vordergrund.

Da der zentrale Teil des Rotzknötchens nur mangelhaft ernährt wird, tritt hier bald Zerfall ein, der sich durch eine Abbröckelung und eine Verlagerung des Chromatins der Zellkerne (Karyorrhesis) gekennzeichnet ist, der sich die Auflösung der Zelle anschließt. Dieser nekrobiotische Vorgang wurde von Unna als Chromatotexis bezeichnet.

Zum Unterschiede von den enzootischen, durch Parasiten hervorgerufenen grauen durchscheinenden Knötchen, die einfach entzündlicher Natur sind, stellen die Rotzknötchen kleine Hepatisationsknoten dar (*Pneumonia fibrinosa miliaris*), bei deren Zerfall das Chromatin der Zellkerne erhalten bleibt. Nach Schütz ist diese Chromatotexis schon für sich allein ein sicheres Merkmal, um die rotzige Natur eines Knötchens in den Lungen beweisen zu können. Nocard und Gratia betonen jedoch, daß die grauen durchscheinenden Knötchen auch bei Lungenrotz vorkommen.

Eberbeck hat bei russischen Pferden mehrfach verkalkte Rotzknoten beschrieben. Die Herkunft solcher verkalkter Knoten kann nur durch die histologische Untersuchung nachgewiesen werden. Sie ragen unregelmäßig in das benachbarte Gewebe hinein und folgen den Zügen des Interstitiums. Die angrenzenden Alveolen sind zusammengepreßt. Der gelblichweiße, verkalkte Inhalt ist nicht geschichtet, sondern bröckelig und läßt sich deshalb nicht im Zusammenhang herausheben. Es bleiben Reste an der mehr oder weniger gefächerten, rauhen Kapselwand. Die histologische Betrachtung zeigt nach innen die aus Rundzellen, Leukocyten und zuweilen auch mehrkernigen Riesenzellen bestehende

schmale Granulationszone. Hieran schließt sich eine retikuläres Bindegewebe enthaltende Zone. Im Zentralteil liegen homogene Massen mit Kerntrümmern (Karyorrhaxis). Diese Zone umgibt den im Zentrum gelegenen Teil, der aus körnigen, scholligen, verkalkten Massen besteht. Die alveoläre Struktur hat sich dabei noch erhalten. Außer den noch färbbaren Kerntrümmern muß die aus drei verschiedenen Entwicklungsstadien bestehende bindegewebige Zone als besonders typisch angesehen werden.

Nach den Beobachtungen Eberbecks unterscheiden sich die verkalkten Rotzknoten von den verkalkten parasitären Knötchen folgendermaßen:

1. Die verkalkten Rotzknoten zeigen auf dem Durchschnitt ein gelblichweißes, beim Durchschneiden je nach dem Grad der Verkalkung mehr oder weniger deutlich knirschendes Zentrum. Das Zentrum ist nicht regelmäßig geschichtet, sondern erscheint auf der Schnittfläche bröckelig. Die bröckeligen Substanzen treten etwas über die Durchschnittsfläche hervor und lassen sich stückweise mit der Messerspitze herausheben. Immer jedoch bleibt je nach dem Umfang der Verkalkung ein größerer oder kleinerer Teil des Zentrums mit der bindegewebigen Kapsel in inniger Verbindung. Die bindegewebige Kapsel der alten, verkalkten Rotzknoten ist dick (nicht durchscheinend), derb, grauweiß und an der Innenfläche rau.

2. Die verkalkten parasitären Knötchen haben ein steinhartes Zentrum, das so locker im Gewebe sitzt, daß es beim Anschneiden häufig schon von selbst als ein kugelförmiges Gebilde mit glatter Oberfläche herausspringt, immer jedoch sich leicht mit der Messerspitze herausheben läßt. Auf dem Durchschnitt sieht man häufig deutliche Schichtung. Die Wand, die im Gewebe zurückbleibt, ist weißlich grau, durchscheinend und an der Innenfläche glatt.

Zum endgültigen Beweise, daß es sich um eine rotzige Veränderung handelt, muß die mikroskopische Untersuchung herangezogen werden.

In der Haut finden sich linsen- bis bohnen große feste, aber im Zentrum erweichte Knoten. Sie vereitern schnell und bilden kleinere Geschwüre. In der Subcutis können die Knoten Hühnereigröße erlangen, die sich in Abszesse umwandeln und dann nach außen durchbrechen. In ihrer Umgebung ist das Bindegewebe sulzig infiltriert oder speckigglänzend und derb. In der Umgebung der Geschwüre und Knoten sind die zugehörigen Lymphgefäße entzündlich geschwollen und zu derben Strängen verwandelt, die perlschnurartig mit linsen- bis haselnußgroßen Knoten unterbrochen sind.

Von den übrigen Organen ist am häufigsten die Milz erkrankt. Sie zeigt embolische, hirsekorn- bis erbsengroße und noch größere, von einer bindegewebigen Kapsel umgebene Knoten. Die Milz war in 50,17% der Sitz rotziger Erkrankungen, aber nur in 0,88% waren parasitäre Veränderungen darin zu finden (Eberbeck).

In den Knochen entwickelt sich bei rotzigen Prozessen eine zellige Infiltration des Knochenmarks mit Knötchenbildung und eitriger Einschmelzung des Knochens. Eberbeck fand bei der Sektion rotzkranker Pferde in 15% aller Fälle Rotz der Rippen.

Im zentralen Nervensystem wird der Rotz selten gefunden. Dornis beschreibt einen Fall von Gehirnrotz. Die klinischen Erscheinungen des Pferdes bestanden in Fieber, mangelhafter Freßlust, Abgeschlagenheit, erhöhter Puls-



und Atemfrequenz, Krampfanfall, Exzitation und Zwangsbewegung. Pathologisch wurde Rotz der Nase, der Nasenmuschel, des Siebbeines, der Luftröhre, der Lungen, der Milz, der Hirnhäute und des Gehirns festgestellt. In der Umgebung der Siebbeinplatte zeigte die harte Hirnhaut die Dicke eines Messerrückens und war dunkelrot gefärbt. Die gleiche Beschaffenheit in bezug auf Dicke und Farbe wies die harte Hirnhaut an der Basis des Gehirns sowie an einer fünfmarkstückgroßen Stelle an der Incisura zwischen Groß- und Kleinhirn auf. Die Oberfläche der Hirnhaut war an diesen Stellen samtartig. Die Gefäße der weichen Hirnhaut waren überall stark gefüllt. Eine besonders pralle Füllung zeigten die Gefäße der Pia mater an der Hirnbasis. Die graue Substanz war etwa 5—10 cm breit. An dieser sowie an der weißen Substanz ließen sich krankhafte Veränderungen mit bloßem Auge nicht feststellen. Dagegen hob sich das linke Crus ad medullam durch seine tiefdunkelrote Farbe scharf von der Umgebung ab. Auf Schnittflächen durch diesen Gehirnteil wurden verschiedene grau durchscheinende Knötchen erkannt. Das rechte Crus ad medullam zeigte eine pfenniggroße, schwarzrote Stelle und enthielt ebenfalls einige Knötchen.

Das Blut zeigt das Bild einer Hyperleukocytose. Bacillen finden sich im Blute nur bei akuter Allgemeininfektion.

Neben den Knoten und Geschwüren in den einzelnen Organen usw. sind in der Regel die benachbarten Lymphdrüsen erkrankt. Bei den Lungenerkrankungen sind rotzige Veränderungen in den bronchialen bzw. mediastinalen Lymphknoten stets vorhanden. Sie sind oft geringfügiger Natur. Die Lymphdrüsen sind etwas markig geschwollen und zeigen stecknadelkopf- bis erbsengroße, strohgelbe Zerfallsherde. Die rotzige entzündliche Schwellung der Kehlganglymphdrüsen betrifft gewöhnlich nicht das ganze Paket, sondern nur einen oder mehrere Knoten. Im Innern der Knoten findet man oft gelbweiße, eiterähnlich eingeschmolzene Herde oder abgekapselte Höhlen und Gänge. In anderen Fällen zeigt der Drüsenschnitt ein derbes, rötlich-weißes Gewebe ohne Zerfallsherde. Die submaxillaren Lymphdrüsen sind oft mit dem Unterkiefer verwachsen und von einer verdickten Kapsel umgeben. Beim Hautrotz der Extremitäten sind die axillären oder Inguinaldrüsen in frischen Fällen akut geschwollen und saftreich, in chronischen Fällen derb und zähe und mit der Umgebung verwachsen. In ihrem Innern zeigen sie häufig kleine gelbe, schleimig-käsige oder eitrig Herde. Die einfachen Hyperplasien sind nur im Zusammenhange mit typisch rotzigen Veränderungen an anderen Organteilen als rotzige Prozesse zu deuten.

Die retropharyngealen, submaxillaren und cervicalen Lymphknoten bilden für rotzige Prozesse Prädilektionsstellen erster Ordnung. Parasitäre Veränderungen wurden hier niemals festgestellt. Die Lymphknoten der Leber und der Milz waren in 25,90% bzw. 8,87% Sitz rotziger Veränderungen. Parasitäre Veränderungen waren in den lienalen Lymphknoten niemals festzustellen, dagegen fanden sich in den Leberlymphknoten zu 2,94% parasitäre Veränderungen (Eberbeck).

In den Mesenteriallymphknoten treten die parasitären Veränderungen mit 20,28% gegenüber den rotzigen mit 1,64% in den Vordergrund, so daß man beim Antreffen makroskopisch verdächtiger Zerfallsprodukte in den Mesenteriallymphknoten des Darmes in erster Linie an parasitären Ursprung denken muß und die Diagnose Rotz in jedem Fall nur auf Grund des histologischen bzw. bakteriologischen Befundes stellen darf.

Bei rotziger Erkrankung von Lunge, Schlund, Kopf und Nase ist ein nicht unerheblicher Prozentsatz ohne spezifische Beteiligung der zugehörigen Lymphknoten zu verzeichnen, und bei Erkrankung von Leber, Milz, äußerer Haut und Körpermuskel eine spezifische Miterkrankung der regionären Lymphknoten nicht einmal in der Mehrzahl zu beobachten. Das Vorhandensein rotziger Veränderungen in den Lymphknoten ist auch nicht unbedingt immer mit einer Umfangsvermehrung dieser Organe verbunden. Die Größenverhältnisse sind beim Vorliegen chronischer Prozesse in den meisten Fällen normal (Eberbeck).

Der akute Rotz zeigt das Bild einer allgemeinen akuten Infektion (Schwellung der Lymphdrüsen und der Milz, Blutungen in den serösen Häuten). Die anatomischen Veränderungen bestehen hauptsächlich in einem geschwürigen und jauchigen Zerfall der Respirationsschleimhaut sowie in serös blutiger Infiltration der Submucosa, der Subcutis und des intermuskulären Gewebes, in Entzündung und Vereiterung der Lymphgefäße und Lymphdrüsen, in Metastasenbildung in der Haut, in der Lunge und anderen Organen. Die Schleimhaut der Luftwege ist stark geschwollen und gerötet. Hier findet man neben älteren Knötchen zahlreiche kleine Knötchen und miteinander konfluierende kleine oberflächliche Geschwüre. Die Geschwüre und die dazwischenliegenden Schleimhautpartien sind mit trockenen festsitzenden Belägen bedeckt, die zu gelben käsigen Massen umgewandelt sein können. Nach Miessners Untersuchungen wird dieser diphtheroide Prozeß durch sekundär angesiedelte Nekrosebacillen verursacht.

Die Kehlkopf- und die Schlundkopfschleimhaut ist phlegmonös geschwollen. In der Lunge findet man Knötchen, katarrhalisch-pneumonische Herde und hämorrhagische Infarkte. Bei oberflächlicher Lage der Prozesse in der Lunge kommt es zur Entwicklung einer hämorrhagisch-fibrinösen Pleuritis. Die Haut erscheint besonders an den Extremitäten phlegmonös geschwollen und mit Rotzknoten und Rotzgeschwüren bedeckt. Zuweilen findet man ausgebreitetes Hautgangrän. Vereinzelt wird auch eine akute rotzige Myokarditis gefunden.

**Symptomatologie.** Man unterscheidet einen akuten und chronischen Rotz. Die Dauer der Inkubation hängt von der Menge und der Virulenz der Bacillen und der Art der Ansteckung ab. Nach Impfversuchen beträgt die Dauer des Inkubationsstadiums 3–5 Tage.

**Akuter Rotz.** Nach einem Inkubationsstadium von 2–3 Tagen zeigen die akut rotzigen Tiere erhöhte Körpertemperatur, geringgradigen, beiderseitigen Nasenausfluß und schmerzhaftes Entzündung der Kehlganglymphdrüsen ohne Fluktuation. Der Nasenausfluß wird später blutig und jauchig und ist häufig mit Speichel und Futter vermengt. Auf der Nasenschleimhaut werden diphtheroide Veränderungen und Geschwüre sichtbar. Die Schleimhaut zerfällt eitrig-jauchig und ist mit diphtherischen Massen belegt. Die Atmung ist angestrengt und mit laut hörbarem, schniebedem, röchelndem Geräusche verbunden (Kehlkopfstenose).

An verschiedenen Körperstellen entwickeln sich ödematöse Schwellungen, in deren Bereich subcutane und cutane Knoten entstehen, die schon nach wenigen Tagen aufbrechen, sich vergrößern und zu mißfarbenen Geschwüren zusammenfließen.

Daneben geht eine strangförmige Entzündung der Lymphgefäße, Schwellung und Vereiterung der Lymphdrüsen einher. Durch die ödematöse Schwellung

des Schlundkopfes werden Schlingbeschwerden hervorgerufen. Die Futteraufnahme ist unterdrückt. Die Tiere regurgitieren. Unter zunehmendem Kräfteverfall sterben die Tiere meist in der 2. oder 3. Woche der akuten Erkrankung.

**Chronischer Rotz.** Sind lediglich die Lungen an Rotz erkrankt, so fehlen in den meisten Fällen klinisch erkennbare Erscheinungen. Es besteht des öfteren ein unregelmäßiges, remittierendes oder intermittierendes Fieber. Eine solche fieberhafte Temperatursteigerung tritt meistens nach größeren Anstrengungen ein und verschwindet häufig wieder im Ruhezustand. Bisweilen tritt Husten auf, verbunden mit einer chronischen Atembeschwerde (Dämpfigkeit). Es können Monate vergehen, bis bei einem Pferde die Symptome eines Lungenleidens auftreten, die dabei so wenig charakteristisch sind, daß sie längere Zeit hindurch kaum den Verdacht auf die rotzige Natur der Erkrankung erwecken. Bei ausgebreiteten rotzigen Infiltrationen oder umfangreichen Rotzgewächsen ergibt die Perkussion an irgendeiner Stelle des Brustkorbes gedämpften Schall. Die Auscultation an diesen Stellen ergibt Fehlen des Atemgeräusches, oder es werden Rasselgeräusche, verbunden mit vesiculärem und gelegentlich auch bronchialem Atmen gehört.

Bei Erkrankungen des Kehlkopfes besteht große Empfindlichkeit, schmerzhafter und krampfhafter Husten und Atembeschwerden. Beim Nasenrotz findet man zu Beginn nur eine Rötung der Schleimhaut und aus einem oder beiden Nasenlöchern spärlichen serösen oder später mehr schleimigen Ausfluß, der sich abwechselnd vermehren oder vermindern und vorübergehend vollständig sistieren kann. Schließlich wird er graugrün, mißfarben und klebrig. Außerdem treten auch in dem Ausfluß feine Blutstreifen auf. Das Sekret haftet an den Rändern der Nasenflügel und trocknet dort zu einer bräunlichen Kruste ein. In der Folge treten Knötchen und Geschwüre auf. Die Knötchen haben eine graugelbe Kuppe und einen rötlichen Hof. Sie brechen bald auf und verwandeln sich in Geschwüre, die oberflächlich oder tief sind und zerfressene, wallartig verdickte Ränder und einen speckigen Grund haben. Ihr Lieblingssitz ist das untere Ende der Nasenmuschel und der gegenüberliegenden Teile der Nasenscheidewand. Die einzelnen Geschwüre können sich verbreitern oder zu größeren Geschwürflächen zusammenfließen (vgl. Pathologische Anatomie des Nasenrotzes, S. 549). Hiermit ist stets eine Schwellung der Kehlganglymphdrüsen verbunden. Die Lymphknoten sind derb, schmerzlos, vergrößert und häufig untereinander und mit der darüberliegenden Haut verwachsen. In Ausnahmefällen beobachtet man eine meist oberflächliche Abscedierung der Drüsen, wobei sich eine zähe, fadenziehende, schleimig-eitrige oder eiterähnliche, ölig aussehende Flüssigkeit entleert. Die Ränder solcher Abscesse verkleben und verheilen langsam.

Beim Hautrotz entwickeln sich in der Haut oder in der Unterhaut Knoten, die aufbrechen und sich in krater- oder kesselförmige, sinuöse Geschwüre mit klebrigem, mißfarbigem, häufig blutigem Sekret verwandeln. Die Hautknoten sind gewöhnlich erbsen- bis bohngroß. Die Geschwüre heilen entweder oder breiten sich flächenhaft aus. Die subcutanen Knoten entstehen meist an den Extremitäten. Hiermit ist gewöhnlich eine starke Schwellung der Gliedmaßen verbunden. Die subcutanen Knoten erreichen bis Walnußgröße und sind nicht schmerzhaft. Sie sind fest oder mäßig fluktuierend. Die Knoten können zum Teil wieder

verschwinden (fliegender Rotz). Die abführenden Lymphgefäße sind bis zu Bleistiftstärke geschwollen und durch die Haut als straffe, wenig oder gar nicht schmerzhaft Stränge fühlbar, in deren Verlauf knotige Verdickungen liegen (Perlschnur-, Rosenkranzformen). Entlang der Stränge bilden sich mit der Zeit frische Knoten, die sich später ebenfalls in Geschwüre umwandeln. Die zugehörigen Lymphdrüsen sind vergrößert und später induriert.

An der Unterbrust und am Unterbauch tritt eine ödematöse Infiltration des subcutanen Bindegewebes in Erscheinung, oder an einer oder mehreren Extremitäten zeigen sich teigige, schmerzlose Schwellungen, die gegen die Hufe scharf abgesetzt sind (Elephantiasis). Bei einer solchen Infiltration am Kopfe gewinnt der Kopf das Aussehen eines Nilpferdkopfes. Durch den Druck solcher Schwellungen auf die benachbarten Nervenstämmen werden Bewegungsstörungen verursacht.

Rotz an den Rippen wird als vereinzelte spindelförmige Verdickung festgestellt.

Der Rotz des Gehirns und der Hirnhäute äußert sich durch Krampfanfälle und Zwangsbewegungen.

**Verlauf.** Der Verlauf des chronischen Rotzes ist ein sehr langsamer. Die ersten sichtbaren Erscheinungen treten gewöhnlich erst nach Ablauf mehrerer Wochen oder Monate auf. Die verborgene Form des Rotzes kann jahrelang bestehen, ohne daß es zu äußerlich erkennbaren Erscheinungen kommt (okkult, latenter Rotz). Zum Schluß der Erkrankung nehmen die chronischen Fälle einen akuten Verlauf, der dann zum Tode führt.

In einem Teile der Fälle geht der Rotz in Heilung über. Die Möglichkeit einer lokalen Heilung von Geschwüren wird durch die nicht seltenen Narben auf den Schleimhäuten und auf der Haut bewiesen, außerdem sprechen hierfür auch die trockenen, käsigen, mitunter auch teilweise verkalkten Herde in inneren Organen. Nach Beobachtungen in südlichen Gegenden, so in Südrußland (Noniewicz, Semmer) und Rumänien (Babes), in Afrika (Bonrom und Decroit) und in Asien (Mrowka), verläuft dort der Rotz nicht selten gutartig, und mitunter genesen auch die Pferde, bei denen bereits klinische Erscheinungen der Krankheit wahrnehmbar waren. Die Möglichkeit einer solchen Ausheilung des Krankheitsprozesses darf man jedoch nur in jenen Fällen annehmen, wo die Krankheit bloß durch Malleinreaktion oder durch serodiagnostische Methoden ermittelt wird, die Tiere aber sonst keine krankhaften Erscheinungen zeigen. Dagegen muß in allen Fällen, wo bereits klinische Erscheinungen der Krankheit wahrnehmbar sind, eine vollständige Genesung, wenigstens vom praktischen Standpunkte aus, als ausgeschlossen betrachtet werden. Lokale Veränderungen können wohl auch in solchen Fällen ausheilen, gewöhnlich schreitet jedoch der Krankheitsprozeß an anderen Stellen weiter fort (Hutyra und Marek).

**Klinische Diagnose.** Die Symptome des Rotzes sind, wie schon oben erwähnt, nicht immer so deutlich ausgeprägt, daß durch die klinische Untersuchung die Diagnose „Rotz“ gestellt werden kann. Sind jedoch auch nur wenige Symptome nachweisbar, so muß im Interesse der Seuchenbekämpfung der „Rotzverdacht“ ausgesprochen werden.

Auf Nasenrotz erweckt jeder länger dauernde, einseitige Nasenausfluß Verdacht und ferner eine harte, knotige, schmerzlose Schwellung der Kehlgangs-

lymphdrüsen. Der Nasenausfluß bietet an sich nicht immer etwas Charakteristisches. Die Drüsenschwellung kann bei rotzkranken Pferden fehlen. Andererseits werden Nasenausfluß und Schwellen der Kehlganglymphdrüsen auch bei anderen Krankheiten gefunden. Früher wurde als hauptsächliches Unterscheidungsmerkmal gegenüber der Druse betont, daß rotzige Kehlganglymphdrüsen nicht abscedieren. Indessen kommt es auch bei Rotz, wenn auch selten, zur Bildung von Abscessen in diesen Lymphknoten, und zwar ausschließlich durch den Einfluß des Rotzbacillus (Zwick).

Für den Hautrotz sind die Veränderungen und die Geschwüre mit ihrem speckigen Grunde und ihren zerfressenen, aufgeworfenen Rändern charakteristisch.

Bei einem ausgeprägten Krankheitsbild läßt sich die Diagnose „Rotz“ auf Grund der klinischen Erscheinungen schon eher stellen. Besonders einseitiger, teils eitriger, teils klarer Nasenausfluß, verbunden mit Knötchen und Geschwüren auf der Nasenscheidewand, ist pathognomonisch. Die Rotzgeschwüre können auch selbständig ohne Nasenausfluß auftreten. Sie dürfen jedoch nicht verwechselt werden mit oberflächlichen Geschwüren (sog. katarrhalische Geschwüre) und mit zufälligen Verletzungen auf der Nasenscheidewand. Desgleichen sind die Rotznarben auf der Nasenscheidewand charakteristisch. Die Narben von Verletzungen sind meistens strichförmig oder eckig.

Die Diagnose „Lungenrotz“ kann am lebenden Pferde wohl überhaupt nicht durch die klinische Untersuchung gesichert werden. Hier kann auf verdächtige Erscheinungen hin nur der Rotzverdacht ausgesprochen werden.

Temperatursteigerungen, die ohne eine nachweisbare Ursache auftreten, geben in Beständen, in denen der Rotz schon vorher konstatiert wurde, auch bei scheinbar gesunden Pferden den begründeten Verdacht auf eine stattgefundene Ansteckung. Die einzelnen Erscheinungen sind beim Abschnitt über die pathologische Anatomie eingehend beschrieben, worauf hier verwiesen sei.

**Differentialdiagnose.** Differentialdiagnostisch kommen in Betracht:

Bei Nasenrotz: der einfache chronische Nasenkatarrh, der chronische Katarrh der Nebenhöhlen, namentlich der Kieferhöhle und des Luftsackes, nekrotische und geschwulstartige Prozesse in der Umgebung der Nasenhöhle, Rhinitis follicularis et crouposa contagiosa (Marks), Rhinitis bullosa (Schnürer), Tuberkulose (Joest), auftretende Geschwürsprozesse ohne Lymphdrüsenschwellung durch Einatmen kalkhaltigen Staubes (Rottschalk), durch Stein- und Kohlenstaub (Petropawlowski), Entzündung durch staubiges Futter (Jewensko), diphtheroide Prozesse auf der Nasenschleimhaut, die nicht selten gleichzeitig mit rotzigen vorkommen (Miessner), Druse, Fibrom, Sarkom, Carcinom, Chondrom, Rhinosklerom, Botryomykom, Melanom, Amyloid, chronisch-fibröse Schleimhautwucherungen, Morbus maculosus (kann mit Rotz vergesellschaftet sein) (Zingle, Stedefeder).

In der Maulhöhle: Stomatitis contagiosa pustulosa.

Hautrotz: Morbus maculosus, Rotlaufseuche, pyämische Herde in der Haut, Lymphangitis mit Phlegmone, Lymphangitis epizootica.

Lungenrotz: Enzootische Knötchen, Tuberkulose, embolische Lungenknoten bei der Druse und der Pyämie, Sarkom, Carcinom, Aktinomykose, Botryomykose, bronchitische, peri- und parabröchitische Herde.

In allen Fällen, wo Zweifel über die Identität des Rotzes entstehen, ist die histologische Untersuchung durchzuführen, weil nur auf diese Weise fehlerhafte Beurteilungen vermieden werden können (Joest).

**Bakteriologische Untersuchung.** Zur Sicherung der Diagnose wird außer der histologischen Untersuchung die bakteriologische Prüfung herangezogen. Jedoch ist dies bei der Untersuchung der Dejekte sehr schwierig, da die Rotzbacillen bei bakterieller Verunreinigung nicht immer mikroskopisch von den Begleitbakterien zu unterscheiden sind. Zu besseren Resultaten führt die Untersuchung von Knoten in den Lymphdrüsen und in der Haut, die noch nicht aufgebrochen sind. In Fällen, wo die mikroskopische Prüfung nicht zu einem einwandfreien Resultate führt, kann die Züchtung zum Ziele führen (Kartoffelkulturen oder erstarrtes Serum). In Zweifelsfällen kann die Identität solcher Kulturen durch den Komplementbindungsversuch festgestellt werden (Bierbaum und Eberbeck).

Organteile mit rotzigen Veränderungen werden am zweckmäßigsten in Glycerin an bakteriologische Laboratorien eingesandt. Nach Galtier behält bacillenhaltiges Gewebe in 30prozentigem Glycerin mindestens 12 Tage, häufig aber auch 1 Monat lang seine Virulenz.

**Der Tierversuch.** Zur Sicherung der Diagnose kann bei zweifelhaften Veränderungen der Tierversuch herangezogen werden. Zu diesem Zwecke werden mit dem zu untersuchenden Material männliche Meerschweinchen subcutan am Bauche zwischen beiden Hinterschenkeln infiziert. An der Impfstelle bildet sich ein Geschwür mit verdickten Rändern und eitrigem Grunde. Die regionären Lymphdrüsen schwellen an und abscedieren. In der zweiten Woche entsteht eine Hodenentzündung mit starker eitrigem Infiltration der Scheidenhaut sowie mit Bildung harter, knotiger Stellen im Hoden, die nach außen aufbrechen und einen bacillenhaltigen Eiter entleeren.

Bei intraperitonealer Impfung (Strauß) schwellen bei männlichen Meerschweinchen die Hoden bereits nach 2—4 Tagen an. Die Erkrankung der Tiere erfolgt also bei diesem Infektionsmodus schneller. Die Methode hat aber den Nachteil, daß sie häufig Mischinfektionen und tödliche Septicämien verursacht.

In akuten Fällen tritt der Tod in 8—14 Tagen ein. In älteren Fällen vergehen mehrere Wochen bis zum Tode. Nicht selten tritt auch Heilung ein (Cadéac und Malet). In manchen Fällen entwickelt sich auch Nasenrotz (Niesen, schniefende Atmung, Nasenausfluß) sowie eine entzündliche Schwellung einzelner Gelenke der Extremitäten.

Die bakteriologische Untersuchung des Hodenexsudates und der metastatischen Herde in den inneren Organen (namentlich in der Lunge, der Milz, im Netz, in den Hoden und in dem retroperitonealen Gewebe) muß erfolgen, da sich eine Hodenentzündung auch nach intraperitonealer Impfung anderer Bakterien einstellt (z. B. Bacillus der ulcerösen Lymphangitis [Nocard], Bacillus der Pseudotuberkulose der Schafe [Preisz], Bacillus pyocyaneus [Baruchollo], Actinobacillus [Lignières] u. a.).

Bei älterem Ausgangsmaterial ist der Tierversuch nach den Untersuchungen Miessners ganz unzuverlässig. Handelt es sich um chronische verkalkte Rotzknoten, so erkranken die Tiere überhaupt nicht. Impfversuche mit negativen Ergebnissen sind nicht beweiskräftig für das Nichtvorhandensein von Rotz. Der Versuch ist stets mit 4—6 Meerschweinchen durchzuführen.

Außerdem eignen sich Hunde, Katzen, Feldmäuse, Wühlratten, sowie Igel als Impftiere. Das Kaninchen ist weniger zu empfehlen, da es häufiger an Septicämie als an Rotz zugrunde geht und eine längere Beobachtung (2 Monate) notwendig ist.

Zur Sicherung der Diagnose kann auch die Exstirpation der Kehlgangslymphdrüsen vorgenommen werden. Hierbei entscheidet die histologische Untersuchung.

Das Blutbild kann ebenfalls zur Unterstützung herangezogen werden. Götze, Mielke u. a. fanden die Leukocyten stets vermehrt. Die Zahl der Leukocyten betrug bei rotzigen Pferden 14000 bis 28 000. Die neutrophilen Leukocyten waren stets vermehrt (Schwankungen zwischen 75,5 bis 89,3 Proz.), die Lymphocyten vermindert (Schwankungen zwischen 7 bis 20,7 Proz.). Die eosinophilen und basophilen Leukocyten fehlten ganz oder waren nur in niedrigen Prozentzahlen vertreten. Fröhner fand bei 89 von 93 Pferden Leukocytenzahlen von 10 000 bis 73 000. Fröhner bezeichnet auf Grund dieser Ergebnisse die Leukocytenzählung als ein vorzügliches Unterstützungsmittel der Augenprobe, das allerdings bei Massenuntersuchungen wegen seiner Umständlichkeit praktisch nicht in Frage kommen kann. Einen Parallelismus zwischen dem Grade der Leukocytose und der Stärke der Augenprobe konnte Fröhner nicht feststellen. In den Fällen, in denen es im Verlauf des Hautrotzes zur Bildung von Geschwüren und Abscessen kam, fand Fröhner eine auffallend hohe Leukocytenzahl.

Neseni fand beim Rotz keine Veränderung des Hämoglobinwertes und der Zahl der roten Blutkörperchen. Die Zahl der weißen Blutkörperchen ist nach ihm bei jeder Rotzinfektion erhöht, doch besteht ein innerer Zusammenhang zwischen der Erhöhung und der Körpertemperatur. Bei normaler Temperatur ist die Vermehrung der Leukocyten gering, bedeutend stärker bei Fieber-temperatur.

Die klinische Feststellung des Rotzes bietet mitunter sehr große Schwierigkeiten. Eine einwandfreie Diagnose zu Lebzeiten des Tieres ist nur in den seltensten Fällen möglich. Forensisch wird man ohne die Tötung und die Zerlegung überhaupt nicht auskommen. Zur Sicherung der Diagnose sind in den letzten Dezennien eine Reihe von biologischen Methoden ausgearbeitet worden, die eine hervorragende diagnostische Bedeutung erlangt haben.

**Die Malleinreaktion.** Das Mallein, das aus Kulturen von Rotzbacillen hergestellt wird, ruft bei gesunden Pferden keine oder nur ganz geringgradige Intoxikationserscheinungen hervor. Die rotzkranken Tiere sind jedoch gegen das Gift sehr empfindlich (Allergie). Der Impfstoff wird entweder unter die Haut, in die Haut oder auf die Bindehaut des Auges gebracht.

Das Mallein enthält die Endo- und Ektotoxine des Rotzbacillus in glycerinhaltiger Flüssigkeit. Zur Prüfung des Malleins schlägt Schnürer die intracutane Einspritzung von abgestuften Mengen, Schreiber und Stieckdorn den Komplementbindungsversuch mit Rotzserum von bekanntem Bindungswerte vor.

Das Mallein ist zuerst im Jahre 1891 von Kalning und Hellmann als Diagnosticum für den Rotz hergestellt und geprüft worden. Sie benutzten die auf Kartoffeln gewachsenen Rotzbacillenkulturen, verrieben sie in Wasser, dem Glycerin zugesetzt worden war, extrahierten bei mäßiger Temperatur, töteten alsdann die Bacillen und filtrierten. Bei dem neueren Verfahren der Mallein-

bereitung werden fast nur filtrierte Glycerinbouillonkulturen verwendet. Jensen verfährt folgendermaßen: „Die Bouillon wird aus 500 g Rindfleisch und 1 Liter Wasser hergestellt; hierzu werden  $\frac{1}{2}$  Prozent NaCl,  $1\frac{1}{2}$  Prozent Witte-Pepton und 3 Prozent Glycerin zugesetzt. Die Flüssigkeit wird dann mit Natronlösung neutralisiert unter Verwendung von Lackmuspapier als Indicator. Die Einstellung wird heute mit dem Komparator von Michaelis erfolgen. Nach Kochen und Filtration wird die Flüssigkeit in recht flache Kulturflaschen gefüllt, und zwar so, daß jede Flasche 200 ccm Bouillon enthält. Es sind verschiedene Kulturstämme angewendet worden, ohne daß ein Unterschied in der Wirksamkeit des Malleins beobachtet wurde. Die Kultur wird jedoch zunächst auf ein Meerschweinchen übergeimpft, erst dann werden die von demselben angelegten Kulturen verwendet. Die besäten Bouillongläser bleiben 14–20 Tage lang bei  $37-38^{\circ}\text{C}$  stehen. In den ersten Tagen werden die Kulturen genau durchgemustert und alle unreinen und verdächtigen entfernt. Nur die Kulturen, die gut gewachsen sind, werden überhaupt weiter verarbeitet. Die Kulturen werden durch eine  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde lange Erhitzung bei ca.  $102-105^{\circ}\text{C}$  abgetötet, dann durch Papier filtriert und in einem Wasserbade mit großer Oberfläche so lange eingedampft, bis die Menge  $\frac{1}{10}$  des ursprünglichen Rauminhaltes der Kulturflüssigkeit ausmacht. Dann wird die Flüssigkeit zentrifugiert und dadurch von den Bacillenleibern und Salzausscheidungen befreit. Endlich wird das Mallein in Gläser verteilt und durch Dampfheizung sterilisiert.“

Tröster stellt das Mallein aus nicht filtrierten Glycerinbouillonkulturen her. Lührs nimmt einen albumosefreien Nährboden (Mononatriumphosphat 15,0, Monokaliumphosphat 20,0, Magnesiumsulphat 3,0, Magnesiumcitrat 12,5 Asparagin 25,0, Glycerin 100,0, Aq. destill. 5000,0). Nach seiner Fertigstellung stellt der Nährboden, der neutral reagiert, eine klare schwachgelbliche Flüssigkeit dar. Das Wachstum der Kulturen auf diesen Nährböden ist ein sehr üppiges. Foth, Babes, sowie v. Schweinitz und Kilborne stellen ein Trockenmallein her. Dieses Trockenmallein ist ein weißes, in Wasser klar lösliches Pulver, das sich jahrelang unverändert hält.

Foth stellt sein Malleinum siccum in folgender Weise her:

In  $4\frac{1}{2}$  proz. Glycerin Peptonbouillon werden aus dem Meerschweinchen gezüchtete frische Glycerinagar-Rotzkulturen geimpft. Nach Erschöpfung des Wachstums, das bei  $37,8^{\circ}\text{C}$  erfolgt (selten vor 4 Wochen), werden die 300 ccm fassenden Kölbchen, wenn ihre Reinheit erwiesen ist, 6 Stunden bei  $60^{\circ}\text{C}$  extrahiert, in Abdampfschalen bei  $85-87^{\circ}\text{C}$  auf  $\frac{1}{8}$  des Volumens eingedampft und zentrifugiert. Die so gewonnene schwachtrübe Flüssigkeit wird in der 25fachen Menge absol. Alkohols ausgefällt, der Niederschlag wird auf gehärtetem Filter mit der Luftpumpe gesammelt, über Chlorcalcium im Vakuum getrocknet, gepulvert, nochmals gründlich und lange nachgetrocknet. Das fertige Mallein wird in Mengen von 0,03 g in zugeschmolzenen Röhrchen von braunem Glase aufbewahrt.

1. Die Malleinaugenprobe. Die Augenprobe ist beim Rotz zuerst von Choromanski mit Erfolg angewendet worden. Durch die Arbeiten von Schnürer, Marek, Fröhner, Miessner, Bongert, Reinhardt, de Blieck, Wladimiroff, K. F. Meyer, Mohler und Eichhorn wurden die günstigen Resultate bestätigt.



Nach Miessner wird entweder unverdünntes Malleinum liquidum oder Malleinum siccum (Foth) verwendet. In letzterem Falle stellt man durch Zusatz von 3 ccm physiologischer Kochsalzlösung zu dem Inhalte eines Röhrchens eine 1 prozentige Malleinlösung her. Das Mallein wird mit einem Pinsel in den Lidsack eines Auges eingestrichen, während das andere Auge zur Kontrolle unbehandelt bleibt. Die für 1 Pferd erforderliche Menge beträgt etwa 0,1 ccm. Nach neueren Untersuchungen besteht die Gefahr der Übertragung der infektiösen Anämie bei Verwendung des gleichen Pinsels bei mehreren Pferden. In solchen Fällen ist entweder jedesmal ein frisch gereinigter Pinsel zu verwenden oder das Mallein mit Hilfe einer Spritze (ohne Kanüle) oder einer Pipette zu applizieren.

**Beurteilung der Reaktion.** Die Reaktion beginnt gewöhnlich nach 2—4 Stunden, ist nach 12—14 Stunden voll entwickelt und dauert 24—36 Stunden. Die Besichtigung der malleinisierten Pferde hat zum ersten Male nach 6 Stunden zu erfolgen und ist dann bis zur 12. Stunde alle 2 Stunden zu wiederholen. Die Beurteilung ist nach 24 Stunden abzuschließen. In Zweifelsfällen kann nach 24 Stunden eine 2. Malleinprobe desselben Auges erfolgen, da in der Regel fraglich reagierende rotzige Pferde nach der zweiten Malleinisation stärkere Reaktionen zeigen.

Die hochgradige Reaktion äußert sich in der mehr oder weniger hochgradigen Rötung der Lidbindehaut mit Ansammlung eines eitrigen Exsudats, namentlich im inneren Augenwinkel, Schwellung der Augenlider, eitriger Ausfluß aus den medialen Augenwinkeln. Je nach dem Grade der Erscheinungen pflegt man die Reaktion als schwach oder stark zu bezeichnen.

Die Reaktion kann in Ausnahmefällen sehr schnell eintreten und schon in der 12. (de Blicck) oder in der 16.—18. Stunde (Marek) wieder verschwinden. Die Reaktion kann aber andererseits auch erst nach Ablauf von 24 Stunden erfolgen (Schnürer, Marek).

Schnürer fand, daß mit der Augenreaktion auch eine Temperatursteigerung verbunden ist, weshalb er eine Thermometrierung der malleinisierten Pferde verlangt. Nach Fröhner fehlt aber in 50 % der Fälle diese Temperatursteigerung. Ebenso stellte Marek sie nur bei 54,4 % der Fälle fest. Nach Miessner betragen diese Temperatursteigerungen zuweilen nur  $\frac{1}{10}$ — $\frac{3}{10}$ °C und sind schnell vorübergehend. Nach ihm ist im Interesse der Vereinfachung der Methode unter praktischen Verhältnissen bei Massenimpfungen von der Messung der Temperatur abzusehen.

Die Augenprobe bei rotzigen Pferden war nach Miessner in 94,4 % positiv, nach Schnürer in 88,8 % positiv, 7,6 % zweifelhaft, nach Fröhner in 95 % positiv.

Bei bestehender Konjunctivitis darf die Augenprobe nicht vorgenommen werden. Ebenso ist darauf zu achten, daß sich im Lidsack keine Fremdkörper befinden.

Bei Pferden, die sich im vorgeschrittenen Stadium der Rotzkrankheit befinden, kann die Reaktion ausbleiben.

2. Malleinhautprobe (Cutanprobe, Cutimalleinisation, Dermoreaktion, intradermale Reaktion): An einer Halsseite wird die Haut im Bereiche eines Rechteckes von 15×8 cm rasiert und die Haut an 3 Stellen in Abständen von etwa 4 cm mit einer Impflanzette in Form eines Doppelkreuzes scarifiziert. Die erste

und die dritte Impfstelle wird mit Mallein bepinselt, die zweite dient als Kontrolle. Bei rotzigen Pferden stellt sich von der 6. Stunde nach der Anstellung der Probe, beginnend an den scarifizierten und malleinisierten Stellen eine höher temperierte, schmerzhaft, ödematöse, beetartige Anschwellung ein, die einen Durchmesser von etwa  $1\frac{1}{2}$ —4 cm aufweist.

Nach Hutyra und Marek scheint ihr diagnostischer Wert nicht allzu hoch zu sein.

3. Intracutane Malleinprobe. Bei der intracutanen Malleinprobe werden 0,01 oder 0,05 mg Trockenmallein in 0,1 ccm physiologischer Kochsalzlösung in die obere Hautschicht (Epidermis) eingespritzt. Gegen ihre allgemeine Anwendung spricht die Umständlichkeit des Verfahrens sowie die vielfach nicht leichte Beurteilung dieser Probe (Fröhner).

4. Die intradermo-palpebrale Malleinprobe (Intradermomalleinisation). Nach der Einspritzung von Mallein in die Haut des unteren Augenlides am inneren Augenwinkel tritt nach einigen Stunden eine starke ödematöse Schwellung des Lides und der Lidbindehaut ein mit gleichzeitigem eitrigem Ausfluß. Die Erscheinungen bleiben 24—72 Stunden bestehen.

5. Die subcutane Malleinprobe (thermische Reaktion). Nach der subcutanen Applikation von 0,5 ccm Rohmallein in 5 ccm 0,5 proz. Phenollösung oder 0,045—0,05 g Trockenmallein gleichfalls in 5 ccm einer 0,5 proz. Phenollösung stellt sich innerhalb 5 Stunden bei rotzkranken Pferden eine Temperatursteigerung ein. Diese erreicht nach 8—14 Stunden ihren Höhepunkt ( $40$ — $42^\circ$ ). Die Temperatur bleibt etwa 8 Stunden lang auf ihrer Höhe, um dann langsam zur Norm zurückzukehren. Nach Schindelka und Foth wird jedoch eine zweite weniger starke Erhöhung beobachtet. Dieser zweite Kulminationspunkt ist charakteristisch. An der Impfstelle entwickelt sich etwa 10 Stunden nach der Einspritzung eine handtellergröße, heiße, schmerzhaft, flache, umschriebene Geschwulst. Inzwischen stellen sich häufig eine Beschleunigung der Herz-tätigkeit und der Atmung ein sowie Muskelzucken, Mattigkeit, Abstumpfung und Appetitlosigkeit (organische Reaktion). Gesunde Pferde reagieren nicht auf Mallein.

Von der subcutanen Methode muß überall da Abstand genommen werden, wo neben den allergischen Proben auch die Blutuntersuchung durchgeführt wird, da durch die subcutane Applikation des Malleins die Bildung von Antikörpern ausgelöst wird, die dann bei der Blutuntersuchung zu Fehlschlüssen Anlaß geben. Nach Hutyra und Marek muß die thermische Reaktion, sofern sie regelrecht angestellt und ihr Resultat sachgemäß beurteilt wird, als die empfindlichste und zuverlässigste Methode betrachtet werden. Die Nachteile dieser Methode bestehen jedoch darin, daß sie sich in der Praxis nur schwer durchführen läßt, daß sie bei fiebernden Pferden nicht anwendbar ist, daß sie in Zweifelsfällen erst nach 4 Wochen wiederholt werden kann und daß sie die nachträglich durchzuführenden serologischen Verfahren störend beeinflusst.

**Die Serodiagnose.** 1. Die Agglutinationsmethode. In dem Serum eines mit Rotz infizierten Pferdes bilden sich etwa nach 4—5 Tagen Agglutinine, deren Menge ständig wächst und ihren Höhepunkt am 10.—11. Tage nach dem Eindringen der Rotzbacillen in den Körper erreicht. Der Agglutinationstiter bleibt etwa nunmehr 3—4 Wochen lang unverändert und sinkt dann ganz all-

mählich wieder herab. Nach Verlauf von 6—9 Monaten sind Agglutinine in beträchtlichem Maße nicht mehr nachzuweisen. Ihre Höhe ist dann etwa der Höhe der Normalagglutinine bei gesunden Pferden gleich. Das Blut gesunder Tiere hat einen Agglutinationstiter von etwa 50—600. Das Blut rotzkranker Pferde agglutiniert dagegen in einer Verdünnung von 1 : 1000, 1 : 8000 und höher. Demnach sind Tiere, die einen Agglutinationswert von über 1000 besitzen, als rotzkrank, Pferde mit einem solchen von 50—400 als rotzfrei, Pferde mit einem Titer von 500—800 als rotzverdächtig anzusehen. Ausnahmsweise werden auch bei nichtrotzigen Pferden Agglutinationswerte bis zu 2000 und darüber beobachtet. Auch bei anderen Krankheiten, wie Druse, Brustseuche, Petechialfieber, chronischen Eiterungen, können die agglutinierenden Substanzen im Serum eine erhebliche Steigerung erfahren, so daß auch hier Agglutinationswerte von weit über 1000 beobachtet werden können. Während der Agglutinationswert gesunder Pferde bei wiederholter Prüfung sich ziemlich konstant zu zeigen pflegt, weisen rotzkranker Pferde in der Regel erhebliche Schwankungen im Agglutinationswert auf, ein Umstand, der für die Diagnose von Bedeutung ist.

Auf der anderen Seite können Pferde, die einen Titer von 300—400 haben, rotzkrank sein. Die Fehlresultate belaufen sich auf 20 % und mehr. Besonders ist die Zahl der Pferde, deren Serum eine zweifelhafte Reaktion liefert, verhältnismäßig groß. Die Agglutinationsprobe eignet sich nur zum Nachweis beim frischen Rotz, versagt dagegen meistens beim älteren Rotz. Neuere Erfahrungen haben gelehrt, daß sich die Agglutininbildung besonders bei akut rotzigen Pferden verzögern kann und gelegentlich 3 Wochen vergehen, ehe der Agglutinationswert eine für Rotz typische Höhe erreicht hat. Der diagnostische Wert der Agglutinationsprobe ist allein wegen der verhältnismäßig häufigen zweifelhaften Reaktionen sowie aus dem Grunde, daß sie mit Serum chronisch rotzkranker sowie herabgekommener Pferde nicht selten negativ ausfällt, nur sehr gering. Sie ist deshalb nur in Verbindung mit anderen biologischen Methoden anzuwenden.

**Technik.** Die zur Ausführung der Probe erforderliche Rotzbacillenaufschwemmung (Testflüssigkeit) wird durch Abschwemmung mit Carbolkochsalslösung von Kulturen, die auf 2% Glycerinagar 2—3 Tage im Brutschrank gewachsen sind und 2—3 Stunden bei 60° C abgetötet wurden, gewonnen. Zu 2 ccm dieser Aufschwemmung wird das Serum in fallenden Mengen zugesetzt und das Gemisch nach 24—26 Stunden geprüft. Durch Zentrifugieren der Agglutinationsröhrchen läßt sich der Ausfall der Reaktion schon nach 1 Stunde beurteilen. Die Mischung wird 12 Minuten bei 1600 Umdrehungen in der Minute zentrifugiert. Nachdem die Proben noch etwa 4—6 Stunden oder bis zum nächstfolgenden Tage bei Zimmertemperatur ruhig gestanden haben, wird das Resultat abgelesen. Durch das Zentrifugieren wird der Ablauf der Reaktion wesentlich beschleunigt. In positiven Fällen haben sich die agglutinierten Bacillen am Boden des Röhrchens in Form eines an den Rändern gezackten weißen Schleiers niedergeschlagen, während die darüberstehende Flüssigkeit klar ist. Bei negativen Proben bleibt die Flüssigkeit trübe, während die zu Boden gesunkenen Bacillen an der tiefsten Stelle des Reagensglases einen undurchsichtigen kreisrunden, glattrandigen Haufen bilden. Schütz und Miessner stellen von dem Serum zunächst eine Grundverdünnung 1 : 40 her (0,1 ccm Serum + 3,9 ccm physiologischer Kochsalslösung). Wenn man von der Serumgrundverdünnung (1 : 40)

mit einer Pipette mit  $\frac{1}{1000}$  Einteilungen ein Röhrchen mit 0,04 ccm füllt und 2 ccm Testflüssigkeit hinzufügt, so erhält man die Verdünnung 1 : 200. In analoger Weise werden die in nachfolgender Tabelle aufgeführten Verdünnungen hergestellt.

| Röhrchen . . . . .            | 1     | 2    | 3     | 4     | 5    | 6     | 7     | 8     | 9     | 10    | 11 |
|-------------------------------|-------|------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|----|
| Akt. Serum., Verd. 1 : 40 . . | 0,026 | 0,02 | 0,016 | 0,013 | 0,01 | 0,008 | 0,006 | 0,004 | 0,002 | 0,001 | —  |
| Testflüssigkeit . . . . .     | 2     | 2    | 2     | 2     | 2    | 2     | 2     | 2     | 2     | 2     | 2  |
| Verdünnung . . . . .          | 1:300 | 400  | 500   | 600   | 800  | 1000  | 1500  | 2000  | 4000  | 8000  |    |

Will man noch höher hinaufgehen, so stellt man sich erst eine Verdünnung 1 : 400 (1 ccm der Verdünnung 1 : 40 + 9 ccm Carbol Kochsalzlösung) her und macht aus dieser dann die weiteren Verdünnungen. Wenn eine größere Anzahl Blutproben zu untersuchen ist, so setzt man zunächst als orientierende Agglutinationsprobe von jedem Serum nur 1 Röhrchen mit der Verdünnung 1 : 800 an. Dazu eine Kontrolle ohne Serum.

Versuchsaagglutination 1 : 800.

| Röhrchen . . . . .        | 1    | 2 |
|---------------------------|------|---|
| Verdünnung . . . . .      | 0,01 | — |
| Testflüssigkeit . . . . . | 2    | 2 |

Diejenigen Sera, die in dieser Verdünnung die Rotzbacillen noch agglutinieren, werden dann zur Bestimmung ihres Agglutinationswertes abgestuft, wie in der Tabelle I angegeben ist. In den Röhrchen, in denen Agglutination eingetreten ist, bildet sich auf dem Boden ein feiner schleierartiger oder hauchartiger Belag mit zackigen Rändern an der Wandung des Glases, während sich die überstehende, milchig getrübe Flüssigkeit aufhellt. Bei sehr starker Agglutination ist die eben erwähnte zackige, faltige Haut in einzelne Fetzen zerrissen. Wenn keine Agglutination eingetreten ist, so bleibt die Emulsion trübe, und die infolge der Zentrifugalkraft am Boden des Röhrchens sich ansammelnden Bacillen bilden einen sehr scharf begrenzten kreisrunden bis linsengroßen, graugelblichen Haufen. Schüttelt man die Röhrchen, so bleiben bei positivem Ausfall der Reaktion die aufgewirbelten Körnchen und Flocken in der klaren Flüssigkeit bestehen, während in den Röhrchen, in denen keine Agglutination erfolgt ist, die Flüssigkeit durch die sich schleierartig auflösenden Bacillen gleichmäßig getrübt wird.

Zur Herstellung der Testflüssigkeit eignen sich am besten nur leicht agglutinable Rotzbacillenstämmen. 2—3 Tage alte, gut gewachsene Glycerinagarkulturen (4 proz. Glycerin) in Kolleschen Flaschen werden, nachdem sie auf ihre Reinheit hin untersucht worden sind, durch zweistundenlanges Erhitzen auf 60°C im Wasserbad oder in Thermostaten abgetötet, mit etwa 30 ccm steriler Carbol Kochsalzlösung abgeschwemmt und durch ein Papierfilter filtriert. Dem grauweißen, gleichmäßig trüben Filtrat wird dann noch so viel Carbol Kochsalzlösung zugesetzt, daß die Flüssigkeit bei durchfallendem Lichte schwach milchig aussieht. Die Einstellung der Testflüssigkeit auf die richtige Dichte erfolgt einmal auf optischem Wege, indem man zu der in einem kleinen Glase befindlichen Flüssigkeit so lange Carbol Kochsalzlösung hinzufügt, bis die Druckschrift eines hinter dem Glase befindlichen Blattes deutlich zu erkennen ist, wie durch die gleiche Menge einer älteren bewährten Testflüssigkeit. Dann wird die Testflüssig-

keit vor der Verwendung noch mit 2 oder 3 Seren von Pferden erprobt, deren Agglutinationswert (etwa 1 : 600, 1 : 1000, 1 : 2000) bekannt ist. Von den durch einen Zusatz einer 5proz. Carbolsäure im Verhältnis 1 : 10 konservierten Kontrollseren sind 0,55 ccm mit 19,45 ccm Kochsalzlösung zu verdünnen, damit die Grundverdünnung 1 : 40 erreicht wird. Die Testflüssigkeit hält sich kühl und dunkel aufbewahrt mehrere Monate.

**Die Komplementbindungsmethode.** Die von Bordet und Gengou inaugurierte und von Wassermann und Bruck für die Diagnose der Syphilis praktisch verwertete Methode ist von Schütz und Schubert in die Diagnose der Rotzkrankheit der Pferde eingeführt worden. Die komplementbindenden Substanzen stellen sich später als die Agglutinine im Serum eines rotzigen Pferdes ein. In der Regel lassen sich erst am 12.—14. Tage in dem Serum rotzig infizierter Pferde komplementbindende Substanzen nachweisen. In Ausnahmefällen können sogar 3—4 Wochen vergehen. Zum Nachweis frischinfizierter Pferde wird die Komplementbindungsmethode demnach von der Agglutinationsmethode übertroffen. Die komplementbindenden Substanzen bleiben aber viel länger im Serum der rotzkranken Tiere vorhanden; die Komplementbindung ist deshalb auch dann noch zu verwenden, wenn die Agglutinationsmethode keine verwertbaren Ausschläge mehr gibt.

**Technik der Komplementbindungsmethode.** 1. Antigen. Als Antigen dient gewöhnlich ein mit Kochsalzlösung hergestelltes sterilisiertes Schüttelextrakt oder eine Aufschwemmung abgetöteter Rotzbacillen. Die Kulturen des Rotzbacillus, die in Kollaschen Flaschen auf Glycerinagar im Brutschranke bei 37° C während 24—48 Stunden gewachsen sind, werden, nachdem sie durch dreistündiges Erwärmen im Wasserbad bei 60° abgetötet wurden, mit je 30 ccm Carbol-kochsalzlösung abgeschwemmt. Die Bacillenaufschwemmung wird hiernach 4 Tage lang im Schüttelapparat geschüttelt und daran anschließend in einer Zentrifuge mit 3000 Umdrehungen in der Minute ca. 1 Stunde lang zentrifugiert. Die über dem Bodensatz stehende klare Flüssigkeit ist das Rotzbacillenextrakt. Diese Flüssigkeit wird vorsichtig abgegossen und an einem kühlen und dunklen Orte aufbewahrt. Das Extrakt ist nach Miessner mehrere Monate lang verwendbar.

Nach Miessner und Trapp ist das Fothsche Trockenmallein, nach Wladimiroff auch das flüssige Mallein für die Komplementbindung nicht geeignet. Nach Miessner und Trapp können ebenfalls Bacillenaufschwemmungen, nach Pfeiler und Weber Kochextrakte Verwendung finden.

2. Das zu untersuchende Serum wird nach dem Eintreffen der Blutproben in der Untersuchungsstelle mit einer Pipette abgehoben oder vom Blutkuchen befreit und in möglichst frischem Zustande durch 30 Minuten langes Erhitzen im Wasserbade bei 58° C inaktiviert. Soll das Serum für evtl. spätere Untersuchungen konserviert werden, so wird es mit 5proz. Phenollösung (1 Teil auf 9 Teile) versetzt und im Eisschrank aufbewahrt.

3. Das Komplement wird von gesunden Meerschweinchen gewonnen. Nicht konserviertes Komplement ist nach wenigen Tagen schon unbrauchbar. Im Eisschrank aufbewahrt, bleibt es 2—4 Tage haltbar, muß aber vor der Ansetzung des Hauptversuchs jedesmal ausgewertet werden. Komplement von mehreren Meerschweinchen zu mischen, empfiehlt sich nicht, da nicht jedes

Serum brauchbar ist. Das Komplement kann mit einer 24 proz. Kochsalzlösung konserviert werden. Zu 1 ccm Meerschweinchenserum wird zu diesem Zwecke 0,3 ccm der 24 proz. NaCl-Lösung zugefügt. Bei Gebrauch werden 1,3 ccm dieses Serumsalzgemisches mit 9,6 ccm Aqu. dest. verdünnt, wodurch man eine Verdünnung des Komplements im Verhältnis 1:10 in physiologischer Kochsalzlösung erhält. Nach eigenen Versuchen des Verfassers ist diese Konservierung des Komplementes sehr gut brauchbar.

Der hämolytische Amboceptor wird von Kaninchen durch parenterale Vorbehandlung mit Hammelblutkörperchen gewonnen.

5. Die Hammelblutkörperchen werden in 3 proz. Aufschwemmung verwendet. Vor der Anstellung der Reaktion sind die einzelnen Reagenzien auf ihren Wert und ihre Brauchbarkeit zu prüfen.

Auswertung des hämolytischen Amboceptors. Das Serum eines Kaninchens, das mit Hammelblutkörperchen parenteral vorbehandelt wurde, wird in fallenden Mengen austritiert, im Beisein von gleichbleibender Menge Komplement (0,5 ccm einer Verdünnung 1:10) und der Aufschwemmung der roten Blutkörperchen. Die Austitration erfolgt im Wasserbad bei 37°. Die Verdünnung des hämolytischen Amboceptors, die die hineingebrachten Blutkörperchen noch vollständig zu lösen imstande ist, wird als Titer des hämolytischen Amboceptors bezeichnet. Die Gebrauchsdosis des hämolytischen Amboceptors ist die doppelte Titermenge (bei einem Titer von 1:4000 beträgt die Gebrauchsdosis 1:2000).

Komplementverdünnung 1:10, Blut 3% Amboceptorverdünnung 1:10 = 0,2 Abc. + 1,8 NaCl.

| Röhrchen . . . . . | Aus der Verdünnung<br>1:10 |     |     |      | Aus der Verdünnung 1:1000 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |
|--------------------|----------------------------|-----|-----|------|---------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
|                    | 1                          | 2   | 3   | 4    | 5                         | 6    | 7    | 8    | 9    | 10   | 11   | 12   | 13   | 14   | 15    |
| Ambocept. Verdünn. | 1                          | 1   | 1   | 1    | 2                         | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1     |
| NaCl . . . . .     | 9                          | 4   | 7   | 9    | 1                         | 1    | 1,5  | 2    | 2,5  | 3    | 3,5  | 4    | 6    | 7    | 9     |
| = Verdünnung 1:    | 100                        | 500 | 800 | 1000 | 1500                      | 2000 | 2500 | 3000 | 3500 | 4000 | 4500 | 5000 | 7000 | 8000 | 10000 |

Aus diesen Verdünnungen je 1 ccm in:

| Röhrchen . . . . . | 1  | 2  | 3  | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | Kontrolle |   |   |
|--------------------|----|----|----|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|-----------|---|---|
|                    | 16 | 17 | 18 |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |           |   |   |
| Ambocept. Verdünn. | 1  | 1  | 1  | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | —         | 1 | — |
| NaCl . . . . .     | 2  | 2  | 2  | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 3         | 3 | 4 |
| Kompl. . . . .     | 1  | 1  | 1  | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1         | — | — |
| Blut . . . . .     | 1  | 1  | 1  | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1         | 1 | 1 |

15 Min. Wasserbad bei 37° C.

2. Die Auswertung des Komplements. Das Komplement wird in fallenden Mengen (Verdünnung 1:10) bei gleichbleibender Menge der im Vorversuch gefundenen Gebrauchsdosis des hämolytischen Amboceptors und der Blutkörperchenaufschwemmung austritiert. Das Komplement wird beim Hauptversuch in der Menge verwendet, die noch eben in der Lage ist, die zugefügten roten Blutkörperchen vollständig zu lösen. Würde man, wie bei der Wassermannschen Reaktion, die konstante Menge von 0,1 ccm Meerschweinchenkomplement verwenden, so könnte trotz Vorliegens der Rotzkrankheit (wenn

Antigenauswertung.

Verdünnung des Extraktes.

| Röhren . . .      | 1    | 2    | 3    | 4   | 5    | 6    |
|-------------------|------|------|------|-----|------|------|
| NaCl . . . . .    | 9,84 | 9,86 | 9,88 | 9,9 | 9,92 | 9,94 |
| Extrakt . . . . . | 0,16 | 0,14 | 0,12 | 0,1 | 0,08 | 0,06 |

|   | Pos. Serum |     | K.   |      | Neg. Serum |        | K.  |      | Pos. Serum |     | K.     |     | Neg. Serum |      | K.     |     |
|---|------------|-----|------|------|------------|--------|-----|------|------------|-----|--------|-----|------------|------|--------|-----|
|   | 0,2        | 0,1 | 0,05 | 0,02 | 0,2        | 0,2    | 0,1 | 0,05 | 0,02       | 0,2 | 0,2    | 0,1 | 0,05       | 0,02 | 0,2    | 0,2 |
| Serum . . . . .                                 | 1          | 1   | 1    | 1    | 2          | 1      | 1   | 1    | 1          | 2   | 1      | 1   | 1          | 1    | 2      | 1   |
| NaCl . . . . .                                  | 1          | 1   | 1    | 1    | 2          | 1      | 1   | 1    | 1          | 2   | 1      | 1   | 1          | 1    | 2      | 1   |
| Aus Extrakt-<br>verdünnung<br>je 1 cem. . . . . | (0,16)     | 1   | 1    | 1    | 1          | (0,16) | 1   | 1    | 1          | 1   | (0,14) | 2   | 2          | 2    | (0,12) | 3   |
| Kompl. . . . .                                  | 1          | 1   | 1    | 1    | 1          | 1      | 1   | 1    | 1          | 1   | 1      | 1   | 1          | 1    | 1      | 1   |

20 Minuten Wasserbad 37°

|                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Amboc. u. Blut | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
|----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

20 Minuten Wasserbad 37°

|   | Pos. Serum |     | K.   |      | Neg. Serum |       | K.  |      | Pos. Serum |     | K.     |     | Neg. Serum |      | K.     |     |
|---|------------|-----|------|------|------------|-------|-----|------|------------|-----|--------|-----|------------|------|--------|-----|
|   | 0,2        | 0,1 | 0,05 | 0,02 | 0,2        | 0,2   | 0,1 | 0,05 | 0,02       | 0,2 | 0,2    | 0,1 | 0,05       | 0,02 | 0,2    | 0,2 |
| Serum . . . . .                                 | 1          | 1   | 1    | 1    | 2          | 1     | 1   | 1    | 1          | 2   | 1      | 1   | 1          | 1    | 2      | 1   |
| NaCl . . . . .                                  | 1          | 1   | 1    | 1    | 2          | 1     | 1   | 1    | 1          | 2   | 1      | 1   | 1          | 1    | 2      | 1   |
| Aus Extrakt-<br>verdünnung<br>je 1 cem. . . . . | (0,1)      | 4   | 4    | 4    | 4          | (0,1) | 4   | 4    | 4          | 4   | (0,08) | 5   | 5          | 5    | (0,06) | 6   |
| Kompl. . . . .                                  | 1          | 1   | 1    | 1    | 1          | 1     | 1   | 1    | 1          | 1   | 1      | 1   | 1          | 1    | 1      | 1   |

20 Minuten Wasserbad 37°

|                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Amboc. u. Blut | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
|----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

20 Minuten Wasserbad 37°

das zu untersuchende Serum arm an Rotzantikörpern ist) ein Teil des Komplements frei bleiben und Hämolyse herbeiführen. In welcher Weise die Titration des Komplements erfolgt, ist aus nachfolgender Tabelle ersichtlich.

### Komplementeinstellung.

Grundverdünnung 1 : 10 (1 ccm Kompl. + 9 ccm NaCl), Blut 3%, Amboceptor nach Titer.

| Röhrchen . . . . .                       | 1   | 2    | 3   | 4    | 5   | 6    | 7   | Kontrollen |   |    |                                   |
|--|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------------|---|----|-----------------------------------|
|  |     |      |     |      |     |      |     | 8          | 9 | 10 | 11                                |
| Komplement . . . . .                     | 0,5 | 0,45 | 0,4 | 0,35 | 0,3 | 0,25 | 0,2 | 0,5        | — | —  | 0,5                               |
| NaCl . . . . .                           | 1,5 | 1,55 | 1,6 | 1,65 | 1,7 | 1,75 | 1,8 | 3,5        | 3 | 4  | 2,5                               |
| Rotzbac.-Extrakt<br>nach Titer . . . . . | 1   | 1    | 1   | 1    | 1   | 1    | 1   | —          | — | —  | —                                 |
| 20 Min. Wasserbad bei 37° C.             |     |      |     |      |     |      |     |            |   |    |                                   |
| Amboceptor . . . . .                     | 1   | 1    | 1   | 1    | 1   | 1    | 1   | —          | 1 | —  | 1,0<br>halbe Ambo-<br>ceptormenge |
| Blut . . . . .                           | 1   | 1    | 1   | 1    | 1   | 1    | 1   | 1          | 1 | 1  | 1                                 |
| 20 Min. Wasserbad bei 37° C.             |     |      |     |      |     |      |     |            |   |    |                                   |

3. Die Auswertung des Antigens. Das Antigen wird in fallenden Mengen geprüft, wie weit es in der Lage ist, für sich selbständig Komplement zu binden. Die Hälfte der ermittelten nichthemmenden Grenzdosis wird für den Versuch verwendet (z. B. Grenzdosis 0,04 ccm Extrakt, Gebrauchsdosis 0,02 ccm). Die ermittelte Gebrauchsdosis wird mit verschiedenen Seren von gesunden Pferden und verschiedenen Seren von rotzkranken Pferden auf ihre komplementbindende Eigenschaft geprüft. Zweckmäßig sind bei diesem Versuche auch Dosen des Extraktes, die über bzw. unter der Gebrauchsdosis liegen, für die Bewertung des Rotzbacillenextraktes zu verwenden. Im Hauptversuch ist dann diejenige höchste Menge zu wählen, bei der die sicher nicht ablenkenden Seren gesunder Pferde vollständige Lösung der in den Versuch gebrachten roten Blutkörperchen ergeben, dagegen bei Verwendung von ablenkenden Seren rotzkranker Pferde, besonders bei schwach ablenkenden noch eine deutliche Hemmung der Lysis zeigen.

Pfeiler hat vorgeschlagen, daß in die Serodiagnose der Rotzuntersuchung bei der Komplementablenkung das Kontrollröhrchen mit einem Extrakte aus anderen Bacillen (z. B. aus Ferkeltyphus, Oviden oder anderen Bacillen) beschickt wird. Die Auswertung der Kontrolleextrakte hat unter Benutzung der entsprechenden Immunsere in der gleichen Weise wie für das Rotzbacillenextrakt stattzufinden.

Die in den Vorversuchen gefundenen Mengen des Antigens, des Komplements, des Amboceptors und der Blutkörperchen werden durch Kochsalzlösung nivelliert, so daß in 1 ccm die zum Komplementablenkungsversuch erforderliche Menge der einzelnen Reagenzien enthalten ist.

Von dem zu untersuchenden Serum verwendet man in einer Orientierungsvorprüfung nur die Menge von 0,2 ccm. Diejenigen Proben, die mit Extrakt eine Hemmung der Hämolyse oder auch nur eine langsame (verzögerte) Lösung zeigen, werden dann in fallenden Mengen (0,2, 0,1, 0,05, 0,02 und 0,01 ccm) angesetzt und 1 ccm Kochsalzlösung hinzugefügt. Dazu wird je 1 ccm der Antigen- und Komplementverdünnung gegeben. Die Bindung oder die Nicht-



Hauptversuch

| Röhrchen . . . . .    | Eingesandtes Serum |     | Positives Serum |     |      |      |     | Negatives Serum |     | Kpl. Kontr. |
|-----------------------|--------------------|-----|-----------------|-----|------|------|-----|-----------------|-----|-------------|
|                       | 1                  | 2   | 3               | 4   | 5    | 6    | 7   | 8               | 9   |             |
| Serum, inakt. . . . . | 0,2                | 0,2 | 0,2             | 0,1 | 0,05 | 0,02 | 0,2 | 0,2             | 0,2 | —           |
| NaCl . . . . .        | 1                  | 2   | 1               | 1   | 1    | 1    | 2   | 1               | 2   | 2           |
| Komplement . . . . .  | 1                  | 1   | 1               | 1   | 1    | 1    | 1   | 1               | 1   | 1           |
| Extrakt . . . . .     | 1                  | —   | 1               | 1   | 1    | 1    | —   | 1               | —   | —           |

20 Min. Wasserbad bei 37° C.

|                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Blut u. Amboceptor . . | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
|------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

20 Min. Wasserbad bei 37° C.

Falls eingesandtes Serum positiv, folgende Nachprüfung:

| Röhrchen. . . . .     | Eingesandtes Serum |     |      |      |     | Positives Serum |     |      |      |     | Negatives Serum |     | Kpl. Ktr. |
|-----------------------|--------------------|-----|------|------|-----|-----------------|-----|------|------|-----|-----------------|-----|-----------|
|                       | 1                  | 2   | 3    | 4    | 5   | 6               | 7   | 8    | 9    | 10  | 11              | 12  |           |
| Serum, inakt. . . . . | 0,2                | 0,1 | 0,05 | 0,02 | 0,2 | 0,2             | 0,1 | 0,05 | 0,02 | 0,2 | 0,2             | 0,2 | —         |
| NaCl . . . . .        | 1                  | 1   | 1    | 1    | 2   | 1               | 1   | 1    | 1    | 2   | 1               | 2   | 2         |
| Komplement . . . . .  | 1                  | 1   | 1    | 1    | 1   | 1               | 1   | 1    | 1    | 1   | 1               | 1   | 1         |
| Extrakt . . . . .     | 1                  | 1   | 1    | 1    | —   | 1               | 1   | 1    | 1    | —   | 1               | —   | —         |

20 Min. Wasserbad bei 37° C.

|                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Blut u. Amboceptor | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

20 Min. Wasserbad bei 37° C.

bindung des Komplements wird durch die nachträgliche Hinzufügung des hämolytischen Systems (Amboceptor und Blutkörperchen) als Indicator festgestellt. Werden die Blutkörperchen nicht gelöst, so ist anzunehmen, daß das untersuchte Serum von einem rotzkranken Pferde stammt, tritt jedoch Lösung ein, so befinden sich in dem untersuchten Serum keine Antikörper, woraus der Schluß gezogen werden kann, daß das Pferd nicht mit Rotz infiziert ist. Das Ergebnis läßt sich jedoch auch gleich gut ablesen, wenn man mit „halben Mengen“ arbeitet, d. h. zu dem Pferdeserum 0,5 ccm Komplement, 0,5 ccm Extrakt (in den Serumkontrollen durch 0,5 ccm Kochsalzlösung ersetzt) und 1 ccm sensibilisierte Blutkörperchen hinzusetzt. Man spart auf diese Weise beträchtlich an den einzelnen Reagenzien.

Nicht selten sind die sogenannten paradoxen Hemmungen, d. h. Fälle, in denen die stärkeren Serumverdünnungen in höherem Grade ablenken als die schwächeren. Nach Schütz und Schubert sowie nach Miessner sind folgende Kontrollen notwendig.

1. Das inaktivierte zu untersuchende Serum + Kochsalzlösung + Komplement + Amboceptor + Blutkörperchen: zur Kontrolle, daß das zu prüfende Serum für sich allein, ohne Extrakt, die Hämolyse nicht hemmt.

2. Serum eines rotzigen Pferdes + Kochsalzlösung + Komplement + Extrakt + Amboceptor + Blutkörperchen: zur Kontrolle, daß das Extrakt zusammen mit Serum eines rotzigen Pferdes das Komplement bindet, also die Hämolyse hemmt.

3. Dieselben Komponenten, jedoch ohne Extrakt: zur Kontrolle, daß das Serum eines rotzigen Pferdes für sich allein, ohne Extrakt die Hämolyse nicht hemmt.

4. Serum eines nichtrotzigen Pferdes, die übrigen Komponenten wie bei 2: zur Kontrolle, daß das Serum eines nichtrotzigen Pferdes zusammen mit Extrakt die Hämolyse nicht hemmt.

5. Dieselben Komponenten wie bei 4, jedoch ohne Extrakt: zur Kontrolle, daß das Serum eines nichtrotzigen Pferdes für sich allein die Hämolyse nicht hemmt.

6. Extrakt + Komplement + Kochsalzlösung + Amboceptor + Blutkörperchen: zur Kontrolle, daß das Extrakt in einfacher Menge die Hämolyse nicht hemmt.

7. Die doppelte Extraktmenge, die übrigen Komponenten wie bei 6 zur Kontrolle, daß die doppelte Extraktmenge die Hämolyse nicht hemmt.

Ferner zur Kontrolle des hämolytischen Systems:

8. Komplement + Amboceptor + Kochsalzlösung + Blutkörperchen zur Kontrolle des hämolytischen Systems.

9. Amboceptor + Kochsalzlösung + Blutkörperchen zur Kontrolle, daß der Amboceptor für sich allein nicht hämolytisch wirkt.

10. Komplement + Kochsalzlösung + Blutkörperchen zur Kontrolle, daß das Komplement für sich allein nicht hämolytisch wirkt.

11. Kochsalzlösung + Blutkörperchen zur Kontrolle, daß die Kochsalzlösung für sich allein nicht hämolytisch wirkt.

Für die Beurteilung der Komplementablenkungsprobe in Verbindung mit der Agglutination sind in Preußen folgende Grundsätze aufgestellt worden:

1. Pferde, deren Serum in der Menge von 0,1 ccm eine vollständige Bindung des Komplements hervorruft, sind ohne Rücksicht auf die Höhe des Agglutinationswertes als rotzkrank anzusehen und zu töten.

2. Pferde, deren Serum in der Menge von 0,1 ccm nur eine unvollständige oder erst in der Menge von 0,2 ccm eine vollständige oder unvollständige Bindung des Komplements hervorruft, sind zu töten, ohne Rücksicht auf die Höhe des Agglutinationswertes.

3. Pferde, deren Serum in der Menge von 0,2 ccm keine Bindung des Komplements hervorruft, sind zu töten, wenn der Agglutinationswert mehr als 1000 beträgt.

4. In jedem Pferdebestande, in dem durch die erste Untersuchung des Blutes rotzkrank Pferde ermittelt worden sind, ist eine zweite Blutentnahme am Tage der Tötung der rotzkranken Pferde bei allen Pferden des Bestandes vorzunehmen.

a) Werden durch die zweiten Untersuchungen des Blutes oder auf andere Weise, z. B. durch die klinische Untersuchung, wiederum rotzkrank Pferde ermittelt, so ist eine nochmalige Blutentnahme am Tage der Tötung der rotzkranken Pferde bei allen Pferden des Restbestandes vorzunehmen. Dasselbe muß so lange geschehen, als bei weiteren Untersuchungen rotzkrank Pferde nachgewiesen werden. Werden keine rotzkranken Pferde mehr ermittelt, so kommen die Maßnahmen unter b) in Anwendung.

b) Wird durch die zweite Untersuchung des Blutes kein rotzkrankes Pferd ermittelt, so ist eine dritte Blutentnahme 14 Tage nach der zweiten auszuführen. Führt die dritte Untersuchung des Blutes zu demselben Ergebnisse wie die zweite, so sind die Pferde des Restbestandes als unverdächtig anzusehen (Ziffer 6).

Werden durch die dritte Untersuchung noch rotzkrankte Pferde ermittelt, so kommen die Maßnahmen unter a) in Anwendung.

5. Pferde, deren Serum in der Menge von 0,2 ccm keine Bindung des Komplements hervorruft und einen Agglutinationswert von 1000 oder weniger hat, sind als unverdächtig anzusehen, wenn die Blutentnahme mindestens 14 Tage nach Aufhebung der Ansteckungsgefahr stattgefunden hat. Hat die Blutentnahme weniger als 14 Tage nach der Aufhebung der Ansteckungsgefahr stattgefunden, oder ist der Zeitpunkt des Aufhörens der Ansteckungsgefahr nicht sicher zu ermitteln, so ist eine zweite Blutentnahme 14 Tage nach der ersten vorzunehmen. Liefert die zweite Blutuntersuchung dieselben Ergebnisse wie die erste, so sind die Pferde als unverdächtig anzusehen.

6. Die Blutuntersuchung eines Pferdebestandes ist als abgeschlossen zu erachten, sobald sämtliche Pferde als unverdächtig (s. Ziffer 5) anzusehen sind.

Bei Eseln und Eselbastarden kommen im Komplementablenkungsversuch in den gebräuchlichen Mengen auch ohne Rotzantigen Hemmungen der Hämolyse vor, wenn nichtspezifische (komplementbindende), antikomplementäre Stoffe im Blute auftreten. Dies kommt auch vereinzelt bei Pferden vor. Ferner kann sich im Verlauf gewisser Infektionskrankheiten (Druse, Influenza, Petechialfieber sowie bei tragenden Stuten eine wesentliche Steigerung des Agglutinations- und Komplementablenkungswertes ergeben, so daß also in solchen Fällen bei der Untersuchung mit Hilfe des Agglutinations- und Komplementbindungsverfahrens ein positives Ergebnis vorgetäuscht werden kann. Unter diesen Umständen ist die Anwendung der übrigen Verfahren angezeigt. Da die schädigende Wirkung dieser antikomplementären Stoffe nur gegen das Meerschweinchenkomplement, dagegen nicht gegen das Pferdekompiment gerichtet ist, gelingt es, etwaige Fehlergebnisse durch die Konglutinationsprobe als auch durch die K. H.-Reaktion gewöhnlich auszuschalten. Auch bei höherer Inaktivierung des fraglichen Serums in verdünntem Zustande, bei 63—64° statt bei 56°, können diese Fehlergebnisse ausgeschaltet werden, da nach den Versuchen von Rudolf und Bauer die höheren Temperaturgrade die spezifischen Amboceptoren nicht beeinflussen, während die nichtspezifischen antikomplementären Stoffe zerstört werden.

3. Die Konglutinationsmethode. Inaktiviertes Rinderserum hat nach den Erfahrungen von Bordet die Eigenschaft, in Gegenwart von Komplement (frisches Pferdeserum) Hammelblutkörperchen zusammenzuballen. Allein können weder Pferdeserum noch inaktives Rinderserum eine solche Zusammenballung bewirken. Den Vorgang nennt man Konglutination. Die Konglutination wird durch eine im Rinderserum enthaltene Substanz, dem Konglutinin oder Kolloid, die thermostabil ist, bewirkt. Dieses Konglutinin bindet nach der Ansicht von Ehrlich und Sachs das Komplement an die Blutkörperchen. Ist kein Komplement vorhanden, so tritt die Konglutination nicht ein. Die Konglutinationsmethode kann demnach ähnlich wie die Komplementablenkungsmethode zur Diagnose des Rotzes verwendet werden. Pfeiler und Weber haben diese Reaktion für die Diagnose der Rotzkrankheit praktisch verwertet. Ihre Versuchsergebnisse sind durch Stranigg, Michin, Andersen, Waldmann, Marcis, Parth, Nusschag, Danek und Müller bestätigt worden. Andersen, Waldmann und Müller halten die Konglutination für empfindlicher und in ihrem

Ergebnis mehr in die Augen springend als die Komplementablenkungsmethode. Nach Pfeiler und Weber kann die Konglutinationsmethode mitunter als die einzige serologische Methode berufen sein, um den Rotz aufzudecken, da nach Pfeilers Auffassung die konglutinationshemmenden Substanzen später im Blute erscheinen und länger darin verweilen als die komplementablenkenden. In frischen Fällen bleibt die Reaktion aus diesem Grunde auch häufig aus.

Als Komplement wird frisches Pferdeserum in der Menge von 1 ccm, als Amboceptor Rinderserum, das  $\frac{1}{2}$  Stunde bei  $54^{\circ}$  C inaktiviert wurde, 4prozentig verwendet. Von der 3prozentigen Hammelblutkörperchenaufschwemmung, je nach der Dichte derselben, 2—3 Tropfen. Der Konglutinationsversuch gestaltet sich folgendermaßen:

### Konglutination.

Komplement: frisches Pferdeserum 1:10 = 1 ccm Serum + 9 NaCl. Amboceptor: Rinderserum 3:72. Hammelblutkörperchen: 2:75. Rotzbacillenextrakt 10mal so stark wie bei der Komplementablenkung.

| Röhrchen                         | Eingesandtes Serum |     |      |      |     | Pos. Serum |     |      |      |     | Neg. Serum |     |      |      |     | Kontrollen |            |           |           |          |
|----------------------------------|--------------------|-----|------|------|-----|------------|-----|------|------|-----|------------|-----|------|------|-----|------------|------------|-----------|-----------|----------|
|                                  | 1                  | 2   | 3    | 4    | 5   | 6          | 7   | 8    | 9    | 10  | 11         | 12  | 13   | 14   | 15  | Extr.-K.   | System.-K. | Kompl.-K. | Amboc.-K. | NaCl.-K. |
| Serum, inaktiviert               | 0,2                | 0,1 | 0,05 | 0,02 | 0,2 | 0,2        | 0,1 | 0,05 | 0,02 | 0,2 | 0,2        | 0,1 | 0,05 | 0,02 | 0,2 |            |            |           |           |          |
| NaCl. . . . .                    | 1                  | 1   | 1    | 1    | 2   | 1          | 1   | 1    | 1    | 2   | 1          | 1   | 1    | 1    | 2   | 1          | 2          | 3         | 3         | 4        |
| Kompl. . . . .                   | 1                  | 1   | 1    | 1    | 1   | 1          | 1   | 1    | 1    | 1   | 1          | 1   | 1    | 1    | 1   | 1          | 1          | 1         |           |          |
| Rotzbac.-Extrakt                 | 1                  | 1   | 1    | 1    | 1   | 1          | 1   | 1    | 1    | 1   | 1          | 1   | 1    | 1    | 1   | 1          |            |           |           |          |
| 15 Minuten Zimmertemperatur      |                    |     |      |      |     |            |     |      |      |     |            |     |      |      |     |            |            |           |           |          |
| Amboceptor . .                   | 1                  | 1   | 1    | 1    | 1   | 1          | 1   | 1    | 1    | 1   | 1          | 1   | 1    | 1    | 1   | 1          | 1          |           | 1         |          |
| Blutkörperchen-<br>aufschwemmung | 2-3Tr.             | 2-3 | 2-3  | 2-3  | 2-3 | 2-3        | 2-3 | 2-3  | 2-3  | 2-3 | 2-3        | 2-3 | 2-3  | 2-3  | 2-3 | 2-3        | 2-3        | 2-3       | 2-3       | 2-3      |

Bis zum nächsten Tag stehenlassen.

Bei vollständiger Konglutination werden die roten Blutkörperchen zusammengeballt und bilden, sobald die Reaktion abgelaufen ist, am Boden des Röhrchens einen schleierartigen, gelblichroten Belag, während das Ausbleiben, die Hemmung der Konglutination, dadurch charakterisiert ist, daß die Blutkörperchen an der tiefsten Stelle des Röhrchens eine scharfrandige, knopfartige, schwarzrotgefärbte Scheibe bilden.

4. Die abgeänderte Komplementbindungsproben (nach Schütz und Waldmann), K.-H.-Reaktion (nach Pfeiler und Scheffler), Hämagglutination (Kranich - Kliem).

Inaktiviertes Rinderserum vermag Meerschweinchenblutkörperchen zusammenzuklumpen, in Gegenwart von Komplement werden die Blutkörperchen aufgelöst. Die eingetretene Hämagglutination zeigt demnach, wenn dieses System an Stelle des hämolytischen Systems im Komplementablenkungsversuche verwendet wird, daß das untersuchte Serum Rotzantikörper enthält. Die Hämolyse dagegen zeigt, daß das Komplement (frisches Pferdeserum) nicht gebunden wurde, das Serum also keine Antikörper enthalten hat. Nach Pfeiler ist die K.-H.-Reaktion dem Verfahren der Komplementablenkung, so wie es von Schütz

und Schubert angegeben ist, überlegen. Wenn dagegen bei dem Schütz-Schubertschen Verfahren Verbesserungen angewandt werden, zeitigt die Komplementablenkung Ergebnisse, die, im ganzen genommen, diagnostisch bessere zu nennen sind.

**Technik.** Die im Rinderserum enthaltenen hämolytischen Normalamboceptoren sind weniger haltbar als die spezifischen hämolytischen Immunamboceptoren. Deshalb soll das frisch entnommene inaktivierte Rinderserum nicht länger als 3 Tage verwendet werden. Die Inaktivierung geschieht durch Erhitzen während einer halben Stunde bei 54° C. Der Hauptversuch mit einem eingesandten Serum und den auch hierbei unerläßlichen Kontrollen (positives Serum, negatives Serum, ohne Serum) ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

**Vorversuch.**

Komplement: frisches Pferdeserum, unverdünnt; Amboceptor: Rinderserum 54° inaktiviert, Verdünnung 3:80; Blutkörperchen: gewaschene Meerschweinchenblutkörperchen 1%. Extrakt 10 mal so stark wie bei der Komplementablenkung.

| Röhrchen . . . . .     | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Negat. Serum . . . . . | 0,2   | 0,2   | 0,2   | 0,2   | 0,2   | 0,2   | 0,2   | 0,2   |
| Extrakt . . . . .      | 0,1   | 0,1   | 0,1   | 0,1   | 0,1   | 0,1   | 0,1   | —     |
| NaCl . . . . .         | 0,8   | 0,8   | 0,8   | 0,8   | 0,8   | 0,8   | 0,8   | 0,9   |
| Kompl. . . . .         | 0,1   | 0,09  | 0,08  | 0,07  | 0,06  | 0,05  | 0,04  | 0,1   |
| 15 Min. Wasserbad 37°  |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Amboceptor . . . . .   | 0,8   | 0,8   | 0,8   | 0,8   | 0,8   | 0,8   | 0,8   | 0,8   |
| Blutkörperchen . . .   | 1 Tr. | 1 Tr. | 1 Tr. | 1 Tr. | 1 Tr. | 1 Tr. | 1 Tr. | 1 Tr. |
| 15 Min. Wasserbad 37°  |       |       |       |       |       |       |       |       |

Waldmann wählt von verschiedenen vom Schlachthof bezogenen Rinderseren diejenigen für den Versuch aus, die nach der Inaktivierung bei 54° C in der Menge von 0,03 ccm bei Gegenwart von 0,1 ccm frischen Pferdeserums innerhalb 30 Minuten bei Brutschranktemperatur vollkommene Hämolyse der roten Blutkörperchen herbeiführen. Die Meerschweinchenblutkörperchen werden in 2 proz. Aufschwemmung hergestellt, von dieser werden 0,2 ccm für den Versuch verwendet.

In einem Vorversuch, der ebenso wie der Hauptversuch in Agglutinationsröhrchen angestellt wird, werden 0,03 ccm Rinderserum (1 ccm der Verdünnung 3:100), 0,1 ccm des unverdünnten Komplements und 0,2 ccm Meerschweinchenblutkörperchenaufschwemmung miteinander gemischt. Durch Zusatz von 0,8 ccm Kochsalzlösung wird das Gemisch auf 2 ccm gebracht. Durch Kontrollen wird festgestellt, ob nicht das Rinderserum und das Pferdeserum für sich allein Hämolyse hervorrufen; eine weitere Kontrolle zeigt an, ob die physiologische Kochsalzlösung die Meerschweinchenblutkörperchen allein nicht auflöst.

Die geschüttelten Röhrchen werden alsdann eine halbe Stunde im Brutschrank oder 15 Minuten im Wasserbad bei 37° gehalten. In den ersten Röhrchen mit sämtlichen 3 Komponenten ist Hämolyse eingetreten: der Inhalt der Röhrchen ist gelbrot und klar. In den Kontrollröhrchen dagegen sind die Blutkörperchen ungelöst geblieben, sie liegen in Gestalt einer glattrandigen roten Scheibe auf dem Boden des Röhrchens. Das Extrakt wird in derselben Weise benutzt wie im Komplementablenkungsversuch.

Hauptversuch.

|                                       | Eingesandtes Serum |       |       |       |       | Pos. Serum               |       |       |       |       | Neg. Serum |       |       |       |       | Kontrollen |       |       |       |       |
|---------------------------------------|--------------------|-------|-------|-------|-------|--------------------------|-------|-------|-------|-------|------------|-------|-------|-------|-------|------------|-------|-------|-------|-------|
|                                       | 1                  | 2     | 3     | 4     | 5     | 6                        | 7     | 8     | 9     | 10    | 11         | 12    | 13    | 14    | 15    | 16         | 17    | 18    | 19    | 20    |
| Röhrchen . . . . .                    |                    |       |       |       |       |                          |       |       |       |       |            |       |       |       |       |            |       |       |       |       |
| Serum, inaktiviert . . . . .          | 0,2                | 0,1   | 0,05  | 0,02  | 0,2   | 0,2                      | 0,1   | 0,05  | 0,02  | 0,2   | 0,2        | 0,1   | 0,05  | 0,02  | 0,2   |            |       |       |       |       |
| NaCl . . . . .                        | 0,8                | 0,8   | 0,8   | 0,8   | 0,9   | 0,8                      | 0,8   | 0,8   | 0,8   | 0,9   | 0,8        | 0,8   | 0,8   | 0,8   | 0,9   | 0,8        | 0,9   | 1,7   | 0,9   | 1,8   |
| Kompl. . . . .                        | Titer              | Titer | Titer | Titer | Titer | Titer                    | Titer | Titer | Titer | Titer | Titer      | Titer | Titer | Titer | Titer | Titer      | Titer | Titer | Titer | Titer |
| Extrakt. . . . .                      | 0,1                | 0,1   | 0,1   | 0,1   | 0,1   | 0,1                      | 0,1   | 0,1   | 0,1   | 0,1   | 0,1        | 0,1   | 0,1   | 0,1   | 0,1   | 0,1        |       |       |       |       |
|                                       |                    |       |       |       |       | 15 Minuten Wasserbad 37° |       |       |       |       |            |       |       |       |       |            |       |       |       |       |
| Amboceptor . . . . .                  | 0,8                | 0,8   | 0,8   | 0,8   | 0,8   | 0,8                      | 0,8   | 0,8   | 0,8   | 0,8   | 0,8        | 0,8   | 0,8   | 0,8   | 0,8   | 0,8        | 0,8   |       |       |       |
| Blutkörperchenaufschwemmung . . . . . | 1 Tr.              | 1 Tr. | 1 Tr. | 1 Tr. | 1 Tr. | 1 Tr.                    | 1 Tr. | 1 Tr. | 1 Tr. | 1 Tr. | 1 Tr.      | 1 Tr. | 1 Tr. | 1 Tr. | 1 Tr. | 1 Tr.      | 1 Tr. | 1 Tr. | 1 Tr. | 1 Tr. |
|                                       |                    |       |       |       |       | 15 Minuten Wasserbad 37° |       |       |       |       |            |       |       |       |       |            |       |       |       |       |

Zur Bestimmung der geeigneten Menge von Komplement verwendet Waldmann 3 Seren von rotzigen Pferden mit genau bekannten und unter sich verschiedenen Werten, sowie 3 Seren von gesunden Pferden. Fallende Mengen dieser Seren (0,2—0,02 ccm) werden mit der konstanten Menge Extrakt 0,01 ccm (=1 ccm der Verdünnung 1:100) vermischt. Von diesem Serumextraktgemisch werden 4 Reihen angesetzt. Darauf werden von dem frischen Pferdeserum als Komplement der ersten Reihe 0,06 ccm, der zweiten 0,07 ccm, der dritten 0,08 ccm und der vierten 0,1 ccm des unverdünnten Pferdeserums jedem Röhrchen hinzugefügt. Nachdem das Ganze 20 Minuten im Brutschrank gestanden hat, wird die konstante Menge Rinderserum (1 ccm der Verdünnung 3:100) sowie 0,2 ccm der 2proz. Meerschweinchenblutkörperchenaufschwemmung hinzugesetzt. Nach einstündigem Verweilen im Röhrchen im Brutschrank wird das Ergebnis abgelesen. In denjenigen Röhrchen, in denen Serum von nichtrotzigen Pferden enthalten ist, ist Hämolyse eingetreten, der Inhalt der Röhrchen ist rötlichgelb und klar. Dagegen macht sich in den Röhrchen mit Serum von rotzigen Pferden die Komplementablenkung dadurch geltend, daß die Blutkörperchen ungelöst geblieben sind und sich in Gestalt einer hellroten, unregelmäßig zackig gerandeten Scheibe zu Boden gesenkt haben. Beim Schütteln der Röhrchen zeigt es sich, daß die Blutkörperchen zu Klümpchen verklebt, hämagglutiniert sind. Je nach dem Ausfalle wird die Komplementmenge bestimmt, und zwar verwendet Waldmann diejenige Menge Komplement, mit der bei den Seren der rotzigen Pferde die stärkste Ablenkung erzielt wird, während bei den Seren rotzfreier Pferde vollständige Hämolyse eingetreten ist.

Auch diese Reaktion gibt bei manchen chronisch rotzkranken Pferden noch positive Resultate, wo die Komplementablenkung versagt. Außerdem eignet sie sich, ebenso wie die Konglutinationsmethode, für die Untersuchung des Blutes von Eseln und Maultieren, da sie durch deren antikomplementäre Stoffe nicht gestört wird.

5. Die Präcipitation. Die Präcipitation ist von Dedjulin, Wladimiroff, Shirnoff, Stolipin, Sawitzky, Konew, Boyd Moler, Bonome, Hahn und Bruck, Panisset, Schnürer, Pfeiler, Miessner und Müller angewendet worden. Die ersten Versuchsansteller benutzten die Mischmethode. Störend wirkten bei den Versuchen namentlich die in dem Serum gesunder Pferde enthaltenen Normalpräcipitine. Bessere Resultate wurden erzielt, als Miessner, Müller und Pfeiler an Stelle der Mischprobe die Schichtprobe einführten. An der Berührungsfläche der beiden Flüssigkeiten bildete sich innerhalb weniger Minuten ein kräftiger grauer Präcipitationsring.

Miessner benutzte als Präcipitinogen eine Aufschwemmung von abgetöteten Rotzbakterien sowie Schüttelextrakte aus Rotzbakterien und eine Auflösung des Malleinum siccum (Foth), mit welchen beiden er gute Resultate erhielt. Letzteres löste er in Kochsalzlösung, schichtete es über das verdünnte Serum und stellte die Proben 2 Stunden in den Brutschrank. Bei sehr altem Rotz kann es vorkommen, daß der Unterschied zwischen dem Präcipitationsring und der durch Normalpräcipitine hervorgerufenen Mischzone undeutlich wird. Nach neueren Untersuchungen empfiehlt sich eine kürzere Beobachtungszeit bis 15 Minuten bei Zimmertemperatur.

Pfeiler empfiehlt zur Verdünnung des Bakterienschüttelextraktes klares Pferdeserum in der 6—12fachen Menge, da Aqua. dest., Kochsalzlösung oder Carbolkochsalzlösung mit Pferdeserum eine Trübung geben, und gibt zu jedem Kubikzentimeter Rotzbakterienextrakt 1 ccm Kochsalzlösung, um die Flüssigkeit spezifisch leichter zu machen. Er nennt das Gemisch Reagierserum. Im Versuche werden in 2 Röhren je 0,3 ccm des zu prüfenden Serums getan. In Röhren 1 läßt man vorsichtig das Reagierserum über das zu prüfende Serum laufen. Das Serum in Röhren 2 wird mit einem Gemisch von 2 Teilen NaCl und 6—12 Teilen der Verdünnungsflüssigkeit überschichtet. Die Reaktion tritt nach 1—10 Minuten ein. Nach spätestens einer Stunde muß das Ergebnis abgelesen werden, weil auch Normalsera nach dieser Zeit Ringe zeigen.

Konew verwendete zur Präcipitation Mallease. Zur Herstellung der Mallease wurden die Rotzbacillen in 7—8proz. Antiformin aufgelöst, die Mischung mit 4proz. Schwefelsäure neutralisiert und durch Berkefeldkerzen filtriert. Das Filtrat wird mit dem zu untersuchenden Serum unterschichtet. Nach Pfeiler waren die Resultate der Präcipitationsmethode mit denen der Agglutinations- und Komplementablenkung besonders in den frischen Rotzfällen übereinstimmend. Die Rotzpräcipitine waren schon am 4. oder 5. Tage nach erfolgter Ansteckung, also früher als die anderen Substanzen, nachweisbar. Bei sehr altem Rotz hatte Miessner mit dieser Methode wenig zufriedenstellende Resultate.

Kleibl hält die Präcipitation für ein wertvolles, wenn auch nicht absolut zuverlässiges Hilfsmittel für die Rotzdiagnose am Kadaver. Für seine Versuche benutzte er stark präcipitierende Seren von Pferden, die an natürlichem Rotz erkrankt waren, von denen allerdings nur ein kleiner Teil brauchbar war. Später wurden brauchbare Seren durch intravenöse Behandlung mit Rotzkulturen gewonnen, die bei 56° abgeschwächt worden waren. Das Extrakt stellte Kleibl aus Organen her, die für Rotzkrankungen besonders prädisponiert sind, die Nasenschleimhaut, Lunge, Milz und Lymphdrüsen. Positive Reaktionen pflegten nach 5—10 Minuten einzutreten. Bei Verwendung sehr kleiner Rotzherde zeigte

sich die Reaktion später oder blieb auch ganz aus. Material von akutem Lungenrotz oder von Eiter aus Rotzbeulen der Haut reagierte oft sehr schwach. Die Stärke der Reaktion und die Schnelligkeit des Eintritts derselben gingen mit der Größe der verwendeten Rotzherde nicht immer parallel. Die Reaktionsfähigkeit der Organe wurde durch 95 proz. Alkohol oder 5 proz. Formaldehydlösung und durch Fäulnis nicht wesentlich beeinflusst.

6. Die Lipoidbindungsreaktion. Meinicke versuchte durch alkoholische Extraktstoffe aus Pferdeherzmuskel, die er mit destilliertem Wasser verdünnte, bei Seren von Luetikern eine Ausflockung zu erzielen, die kochsalzbeständig sein sollte.

Seine Reaktion war demnach eine zweiphasige:

1. In der ersten Phase flockten die mit dem verdünnten Pferdeherzextrakt beschickten Seren von kranken und gesunden Menschen mehr oder weniger stark aus.

2. In der zweiten Phase wurden sie durch Kochsalzzugabe in den Röhren mit Seren von gesunden Menschen wieder gelöst.

Diese Reaktion hat sich in der Luesdiagnose gut bewährt. Meinicke hat sie später zu einer einzeitigen Reaktion ausgebaut und gezeigt, daß die Ausflockung auch stattfand, wenn er das Pferdeherzextrakt mit Kochsalzlösung verdünnte und den zu untersuchenden Seren zufügte. Die zweizeitige Reaktion hat er in Gemeinschaft mit Bley in die Serodiagnose der Rotzkrankheit der Pferde eingeführt. Sie ist später von Meinicke und Neumann, Bley sowie Meinicke weiter ausgebaut worden.

Die bei der Rotzkrankheit der Pferde angewandte Methode entspricht nicht der bei der Lues ausgeführten. Bringt man nämlich nur das verdünnte Pferdeherzextrakt zu einem Serum von einem rotzkranken oder gesunden Pferde, so können die Flocken bei dem gesunden und kranken Pferde in den meisten Fällen kochsalzlöslich und in Ausnahmefällen auch kochsalzbeständig sein. Die Flocken in den Seren kranker Tiere werden aber sofort kochsalzbeständig, wenn man der Pferdeherzextraktverdünnung geringe Mengen eines Extraktes aus Rotzbacillen hinzufügt. Bei einer solchen Versuchsanordnung bleiben die Flocken, die mit Serum von gesunden Versuchspferden erzielt werden, kochsalzlöslich. Bleiben aber auch in den Röhren mit Serum von gesunden Pferden die Flocken kochsalzbeständig, so entscheiden die mit einem anderen Extrakt (z. B. Colibacillen) beschickten Kontrollen.

Die Nachprüfung der Ergebnisse der oben angeführten Versuchsansteller hat kein klares Bild über die Verwendungsmöglichkeit der Reaktion bei der Rotzkrankheit der Pferde ergeben.

Im Gegensatz zu Kohler, der die Lipoidbindungsreaktion als eine spezifische Reaktion für Rotz darstellt, die im gleichen Grade spezifisch ist wie die Komplementbindungsreaktion und das Agglutinationsverfahren, lehnen Lührs und sein Mitarbeiter Richters die Brauchbarkeit der Reaktion für Rotz ab.

In den Versuchen von Bierbaum und Dahmen konnten Rotzseren im allgemeinen mit dieser Reaktion gut ermittelt werden. Jedoch stellt es sich dabei heraus, daß das von Dahmen bei der Lipoidbindungsreaktion für Beschälseuche zur Kontrolle verwendete Colibacillenextrakt in mehr oder weniger stärkerem Maße die Flocken in den Röhren mit Seren von rotzkranken Pferden koch-



salzbeständig machte. Da aber nach den Versuchen Dahmens ein solches Kontrollextrakt unerlässlich ist und bei der Beschälseuchediagnose recht gute Ergebnisse gezeitigt hatte, scheiterte die genaue Diagnosestellung mit Hilfe der Lipoidbindungsreaktion für Rotz an dem Mangel eines geeigneten Kontroll-extraktes, das nicht auf die positiven Seren wirkte, aber trotzdem die nicht einwandfrei reagierenden Seren ermittelte. Meinicke hat das Verfahren weiter dahin abgeändert, daß er als Kontrollextrakt das Tuberkulinpräparat T.O.A. der Farbwerke Höchst a. M. benutzte. Bley weist darauf hin, daß Frost, langer Transport und schlechter Ernährungszustand der Tiere die Flockbarkeit stark beeinflusse. Er beobachtete diesen Übelstand bei ganz frischen und einige Tage alten Seren. Die Seren von Eseln flockten besonders stark aus. Es ist für diese deshalb eine getrennte Auswertung der Kochsalzlösung an einem bestimmt rotzfreien Eselsserum notwendig. Bezüglich der Technik verweise ich auf meine Arbeit über die Beschälseuche in *Ergeb. d. Hygiene usw.* Bd. 6, S. 233—280.

Gilbrich hat die Sachs-Georgische Ausflockungsreaktion bei der Rotzdiagnose angewandt. Nach ihm ist sie für Rotz weder spezifisch noch charakteristisch.

Fursenko prüfte das Blutserum der Pferde auf Opsonine und bekam 23 mal positive oder zweifelhafte Reaktionen. Er fand, daß der phagocytäre Index für die rotzfreien Pferde höher war als der opsonische Index der rotzigen Pferde. Die Resultate waren besser als mit der Mallein- und der Agglutinationsprobe. Nach Zurkan, Wladimiroff, Willem, Müller, Gätthgens und Aoki ist dieses Verfahren wegen seiner Umständlichkeit und technischen Schwierigkeiten, und weil außerdem die Beurteilung zu sehr vom subjektiven Ermessen des Versuchsanstellers abhängig ist, für praktische Zwecke nicht verwendbar.

Miessner und Berge sahen beim Dialysierverfahren, daß die Sera von 4 rotzigen und 2 malleinisierten Tieren mit rotzigen Organen einen typischen Abbau aufwiesen, der ausblieb, sobald Organe von Rauschbrandtieren bzw. von gesunden Tieren oder normale Seren verwendet wurden. Die rotzigen Organe stammten von Meerschweinchen und Pferden.

Miessner versuchte die Anaphylaxie zur Diagnose der Rotzkrankheit zu verwenden, indem er Meerschweinchen zunächst 2—5 ccm Serum von rotzkranken Pferden und nach 24—48 Stunden oder mehreren Tagen Emulsion, Antiforminauflösung oder Extrakt von Rotzbakterien oder Mallein einverleibte. Ein anaphylaktischer Schock ließ sich in keinem Falle auslösen. Zu gleichen Ergebnissen kamen Schern und Wladimiroff.

Bei Pferden treten Erscheinungen auf, die Waldmann nicht für eine Anaphylaxie, sondern für eine Malleinüberempfindlichkeit hält, die nicht identisch sein sollen. Die Erscheinungen sind nicht spezifisch, da sie bei rotzigen und gesunden Pferden gesehen wurden.

Niessl erbrachte durch Versuche an Meerschweinchen den Beweis, daß die Überempfindlichkeit eine echte Anaphylaxie darstellt. Durch intraperitoneale Übertragung einer aus rotzigem Hodenmaterial hergestellten Emulsion gelang es ihm, bei gesunden Tieren einige Stunden später durch Mallein Reaktionen auszulösen, die mit denen bei rotzigen Tieren vollkommen übereinstimmten.

Kranich und Dereser fanden in dem Serum rotziger Pferde einen erhöhten Globulingehalt und machten die Beobachtung, daß das Globulin im Serum durch

eine bestimmte Menge verdünnter Salzsäure kolloidal ausgefällt wird. 1 ccm des zu prüfenden, möglichst frischen Serums und 1 ccm gleichaltrigen Serums werden mit je 2 ccm 3,5proz. Salzsäure versetzt, kurz umgeschüttelt und beobachtet, ob während der ersten Minute das Prüfungsserum zum Vergleiche zum Normalserum eine Trübung zeigt.

**Die Immunität.** Wladimiroff ist der Ansicht, daß eine dauernde Immunität gegen Rotz weder durch das Überstehen der Krankheit erworben noch durch irgendwelche Mittel erzeugt werden kann. Im Gegensatz zu Pfeiler und Schuberth, die zu Immunisierungsversuchen raten, spricht sich Schnürer gegen sie aus und hält sie für fragwürdig, zumal sie die diagnostischen Verfahren stören. Levi, Blumenthal und Marxer stellten ein Präparat, Farase genannt, her, das selbst bei höheren Temperaturen haltbar ist und eine mindestens 1 Jahr lang dauernde Immunität erzeugen soll. Machodin und Bautz, Grüner, Dedjulin de Blicck und Buberma n hatten mit diesem Verfahren günstige Erfolge.

Zum Zwecke für die Praxis empfehlen die Hersteller die subcutane Injection von je 100, 200 und 250 mg Farase in Zeitabständen von 3 Wochen. Die lokale Reaktion an der Impfstelle besteht in einer ungefähr handtellergroßen, heißen und schmerzhaften Geschwulst, die nach 5—10 Tagen wieder zurückgeht. Zur Absceßbildung kommt es nicht. Die allgemeine Reaktion besteht in einer etwa 3 Tage anhaltenden Temperatursteigerung um 0,8—1,0° C, in Schläfrigkeit und Unlust der Bewegungen. Nach den Versuchen Dedjulin s muß eine gewisse Immunität bei geimpften Pferden eingetreten sein. Ein Teil der geimpften Pferde wurde später der Malleinprobe unterworfen, ohne daß eine Reaktion eintrat. Zwei von den mit Farase immunisierten Tieren wurden später mit Rotzbacillen infiziert. Diese Pferde erkrankten ziemlich schwer, genasen aber nach etwa 2 Monaten. In den Versuchen von de Blicck und Buberma n erwies sich 1 Pferd als immun, ein anderes zeigte erhöhte Resistenz, während ein drittes bei künstlicher Infektion erkrankte. Die von Sadowski angeregte und auch von Keller empfohlene Behandlung mit Rotzbacillenkulturen, die bei 60—70° abgetötet wurden, vermochte in den Versuchen von de Blicck und Buberma n sowie Mohler und Eichhorn Pferde weder gegen die künstliche noch die natürliche Ansteckung zu schützen.

Zurka n glaubt in dem von ihm hergestellten Malleoagressin ein gutes Mittel zur Immunisierung der Pferde gegen Rotz zu besitzen. Er gewinnt das Präparat durch Extraktion von Rotzbacillen mit 0,85prozentiger Kochsalzlösung, der 5 Prozent Glycerin zugefügt sind, und nachheriges Schütteln während 96 Stunden im Schüttelapparat.

Nach Malzew soll eine wiederholte subcutane Behandlung mit Rinderserum in Mengen von 250—420 ccm Pferde gegen die Wirkung virulenter Rotzkulturen schützen. Nocard, Aruch und Petrini sowie Prettn er fanden das Serum auch von wiederholt mit virulenten Kulturen behandelten Rindern unwirksam. Galtier und Nicolas beobachteten nach einer ähnlichen Serumbehandlung eine gewisse Verlängerung des Verlaufes der Impfkrankheit. Dedjulin, Babes, Riegler und Podaska berichten, daß sie mit Serum von Tieren, die sie mit Mallein, Morvin oder mit abgetöteten Rotzkulturen vorbehandelt hatten, eine Schutz- und Heilwirkung erzielt haben. Dagegen berichten Nicolle, Nocard, Kleine, Senner, Töpfer und Kone w, daß sie weder mit Serum von Tieren,

die planmäßig mit Rotzbacillen vorbehandelt waren, noch mit Serum von Tieren, denen zuvor Mallein eingespritzt worden war, noch mit dem Serum rotzkranker Pferde einen Erfolg gehabt hätten.

**Behandlung.** Die verschiedenen Präparate, die zur Heilung des Rotzes empfohlen worden sind, haben ebenso wie die wiederholte Malleinisierung keinen Erfolg gehabt. Auch Salvarsan, das die Rotzbacillen *in vitro* sehr schnell abtötet, und den Rotzprozeß beim Meerschweinchen günstig beeinflußt, hat bei rotzkranken Pferden nur wenig Erfolg. Im besten Falle wurde nur eine zeitweilige Besserung, aber keine endgültige Besserung erzielt. Miessner stellte bei seinen Salvarsanversuchen eine Minderung des Gehaltes an komplementbindenden Stoffen im Blute fest. Spontane Heilungen von Rotz sind von Eberbeck, Fröhner, Parth und Pfeiler beobachtet und beschrieben worden. Jedoch ist die Beurteilung derartiger Fälle von Heilungen am lebenden Pferde sehr schwierig, da zahlreiche Beobachtungen ergeben haben, daß Pferde mit anscheinend geschlossenem Rotze plötzlich nach monatelanger Beobachtung wieder offen rotzig wurden und ihre Nachbarpferde infizierten. Nach Miessner lassen sich die Verhältnisse bei der Tuberkulose nicht auf den Rotz übertragen, weil der Nachweis von Rotzbacillen in den Ausscheidungen verdächtiger Pferde aus Mangel eines spezifischen Färbeverfahrens und bei der großen Ähnlichkeit der Rotzbacillen mit anderen Mikroorganismen ungleich schwieriger, ja teilweise unmöglich ist. Daß die rotzigen Veränderungen ausheilen können, wird durch das vollständige Vernarben rotziger Geschwüre in der Haut und Schleimhaut bewiesen.

**Veterinärpolizei.** Da die Rotzkrankheit durch rotzige Pferde eingeschleppt wird, werden die Einfuhrpferde beim Grenzübergange einer klinischen und serologischen Untersuchung unterworfen. Im Inlande unterliegen die rotzkranken und verdächtigen Pferde folgenden Bestimmungen:

Sobald der Rotz der Tiere festgestellt ist, muß deren unverzügliche Tötung angeordnet werden. Verdächtige Tiere unterliegen der Absonderung und polizeilichen Beobachtung mit der nach Lage des Falles erforderlichen Verkehrs- und Nutzungsbeschränkungen oder der Sperre. Das Schlachten rotzkranker oder der Seuche verdächtiger Tiere ist verboten. Die Tötung verdächtiger Tiere muß von der Polizeibehörde angeordnet werden, wenn von dem beamteten Tierarzte der Ausbruch der Rotzkrankheit auf Grund der vorliegenden Anzeichen für wahrscheinlich erklärt wird, oder wenn durch anderweitige, den Vorschriften des Reichsviehseuchengesetzes vom 26. Juni 1909, in Kraft gesetzt am 29. März 1912, entsprechende Maßregeln ein wirksamer Schutz gegen die Verbreitung der Seuche nach Lage des Falles nicht erzielt werden kann; sie darf außerdem angeordnet werden, wenn die beschleunigte Unterdrückung im öffentlichen Interesse erforderlich ist. Die Kadaver gefallener oder getöteter rotzkranker oder der Seuche verdächtiger Tiere müssen sofort nach Anweisung des beamteten Tierarztes unschädlich beseitigt werden. Bis dahin ist für eine Aufbewahrung Sorge zu tragen, durch die eine Verschleppung von Krankheitskeimen nach Möglichkeit vermieden wird. Das Abhäuten solcher Kadaver ist verboten. Die Polizeibehörde hat von jedem ersten Seuchenverdacht und von jedem ersten Seuchenausbruch in einer Ortschaft, sowie von dem Verlauf und von dem Erlöschen der Seuche dem Generalkommando desjenigen Armeekorps sowie dem Vorstände desjenigen landesherrlichen oder Staatsgestüts, in dessen Bezirke der Seuchenort liegt,

sofort schriftlich Mitteilung zu machen. Ist der Seuchenort ein Truppenstandort, so ist die Mitteilung auch dem Gouverneur, Kommandanten oder Garnisonältesten zu machen.

Die Räumlichkeiten, in denen rotzkrank oder der Seuche verdächtige Pferde gestanden haben, sind zu desinfizieren; die Ausrüstungs-, Gebrauchs- sowie sonstige Gegenstände, von denen anzunehmen ist, daß sie den Ansteckungsstoff enthalten, sind zu desinfizieren oder unschädlich zu beseitigen. Der beamtete Tierarzt hat die Desinfektion abzunehmen. Auch Personen, die mit rotzkranken oder der Seuche verdächtigen Tieren in Berührung gekommen sind, haben sich zu desinfizieren.

Die Seuche gilt als erloschen und die angeordneten Schutzmaßregeln sind aufzuheben, wenn

a) die rotzkranken Pferde gefallen oder getötet, die der Seuche verdächtigen Pferde gefallen, getötet oder von dem beamteten Tierarzt für rotzfrei erklärt worden sind, die der Ansteckung verdächtigen Tiere gefallen oder getötet worden sind oder während der polizeilichen Beobachtungen keine rotzverdächtigen Erscheinungen gezeigt haben, und

b) die Desinfektion, soweit sie vorgeschrieben ist, ausgeführt und durch den beamteten Tierarzt abgenommen ist.

Das Erlöschen der Seuche ist, wie der Ausbruch, öffentlich bekanntzumachen.

Den Pferden sind Esel, Maultiere und Maulesel gleichzustellen.

Von besonderer Wichtigkeit ist das Verbot des gemeinsamen Tränkens und Fütterns der Pferde, sowie die alsbaldige zuverlässige Absonderung der rotzkranken und der rotzverdächtigen Pferde und die Tötung der rotzkranken.

Die forensische Bedeutung. Nach dem deutschen bürgerlichen Gesetzbuch ist der Rotz ein Hauptmangel mit einer Gewährfrist von 14 Tagen. Nach Fröhner können sich nach einem Inkubationsstadium von 3—5 Tagen Rotzknötchen auf der Nasenschleimhaut und in der Lunge, sowie Rotzknoten in der Haut schon in einigen Tagen (2—4 Tage) entwickeln. Fröhner hält es deshalb bei einer Gewährfrist von 14 Tagen für sehr wohl möglich, daß sich ein Pferd erst nach der Übergabe ansteckt und an offensichtlichem Rotz erkrankt. Eine Gewährfrist von 8 Tagen würde demnach ausreichend sein. Für forensische Zwecke ist die Diagnose Rotz mit Sicherheit nur durch die Zerlegung zu stellen.

**Rotz beim Menschen.** Die Rotzkrankheit beim Menschen verläuft bald akut, bald chronisch. Die Eintrittsstelle der Erreger sind gewöhnlich die Hände, die Nasenschleimhaut und die Lippen und die Lidbindehaut. In akuten Fällen entsteht an der Infektionsstelle ein Knötchen oder ein Geschwür, in dessen Umgebung neben ödematöser Infiltration des Bindegewebes die abführenden Gefäße und die zunächstliegenden Lymphdrüsen entzündlich anschwellen. Zuweilen sind fieberhafte Allgemeinsymptome die ersten wahrnehmbaren Erscheinungen. Später treten auch an anderen Körperstellen kleine Knötchen und blaurötliche Pusteln auf, die sich in der Folge zu Geschwüren umwandeln. Hierzu treten Nasenausfluß und Geschwüre auf der Nasenschleimhaut, eine sehr charakteristische Schwellung des Nasenrückens, Geschwüre in der Mundhöhle, im Kehlkopf und auf der Conjunctiva. Außerdem entwickelt sich oft eine eitrig-entzündung in den einzelnen Gelenken sowie auch im Schwellkörper des Penis. Während der Erkrankung bestehen hohes, kontinuierliches Fieber und zeitweise Schüttel-

fröste. Der Nasenausfluß, der anfangs dünnflüssig ist, wird später mehr eitrig, rötlich und klebrig. Husten, Heiserkeit, Atem- und Schlingbeschwerden sind Anzeichen einer Erkrankung des Kehlkopfes und der Lungen. Am häufigsten tritt der Tod nach 2—4 Wochen, vereinzelt schon nach einigen Tagen ein. In anderen Fällen wird der Rotz chronisch. Es treten an einzelnen Körperstellen Knötchen und kleine Geschwüre auf, nach deren Abheilung sich die Patienten monate- und sogar jahrelang wohl befinden, bis schließlich der Prozeß in ein akutes Stadium übergeht oder auch bis zum Schlusse chronisch verläuft.

Die Behandlung ist bei generalisiertem Rotz gewöhnlich erfolglos. Nur dann, wenn die Krankheit noch rein lokal ist, kann man durch tiefes Ausbrennen, Ausschneiden oder Ausätzen des Rotzherdes Heilung erzielen.

In prophylaktischer Hinsicht empfehlen Fröhner und Zwick folgende Maßnahmen.

1. Personen, denen die Pflege und Wartung von rotzigen und rotzverdächtigen Pferden übertragen ist, sind auf die Ansteckungsgefahr aufmerksam zu machen; sie dürfen in den Stallungen nicht schlafen, Wasser aus den Tränkeimern nicht trinken, in den Tränkeimern nicht die Hände waschen, nicht mit bloßen Füßen auf die Streu gehen, sich nicht auf die Streu legen, sich zum eigenen Gebrauch weder der Decken noch der anderen für die kranken Tiere benutzten Gegenstände bedienen, sie müssen sich vor jeder Verletzung hüten, sich bei jeder Verletzung sofort mit Ätzmitteln behandeln lassen und nach jeder Hantierung an den Tieren sich die Hände sorgfältigst waschen.

2. Bei der Untersuchung, der Pflege, dem Putzen, dem Anschirren der kranken und verdächtigen Tiere muß man sich vor dem Anprusten hüten, die Berührung virulenter Stoffe mit dem Gesicht und mit den Augen vermeiden und sich sofort waschen, wenn es dazu kam. Die Verletzungen sind sofort auszuwaschen, die Berührung der Augen oder das Kratzen mit ungereinigtem Finger oder Nagel ist zu vermeiden, nach jeder Untersuchung, nach jeder Operation sind die Hände sorgfältigst zu waschen.

3. Vor der Vornahme der Obduktionen oder der Manipulation mit rotzigen oder rotzverdächtigen Bakterien sind Verletzungen oder Abschürfungen mit Jodtinktur oder *Argentum nitricum* zu ätzen, Verletzungen mit den Instrumenten oder an Knochensplintern sind sorgsam zu vermeiden; sobald eine Verletzung stattgefunden hat, muß eine sofortige antiseptische Auswaschung, im Notfall ein Ausschneiden der Verletzung und ihre Kauterisierung vorgenommen werden, nach der Obduktion und tunlichst oft während derselben sind die Hände mit einer antiseptischen Lösung zu waschen.

In Stallungen, in denen rotzkranken Pferde sich befinden, sind Waschgefäße mit desinfizierenden Lösungen und Seife bereitzustellen.

#### Literatur.

- Abderhalden, E. und A. Weil: Über das Verhalten des Blutes (Plasma, resp. Serum und rote Blutkörperchen) von an perniziöser Anämie und Rotz erkrankten Pferden gegen Saponin. *Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk.* Bd. 38, H. 3, S. 24. 1912.
- Abels: Heilung eines Rotzfalles. *Americ. vet. rev.* Bd. 36, S. 490. 1909.
- Ackerman, E. B. A. und Eichhorn u. a.: Report of the special commity for the detection of glanders. *Americ. vet. rev.* Bd. 44, S. 218—226.

- Afanahsjeff, N.: Beitrag zur Serumdiagnose des Rotzes. Diss. Sankt Petersburg 1900. (Russisch.)
- Albrecht: Über die für die Resultate der Malleinimpfung in Betracht kommenden Einflüsse. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1895, S. 309—313 und 319—321.
- Alete, B.: Sull' uso della malleina nel diagnostico della morva. (Über den Gebrauch des Malleins für die Rotzdiagnose.) La clin. vet. Bd. 23, S. 185—186. 1900.
- Andersen, Chalmiers and Buchanan: Cases of glanders in man. Glasgow med. journ. 1905, S. 281.
- Andersen, C. W.: Die Komplementbindungsreaktion als Diagnosticum bei Rotz. Maanedskrift for Dyrlaeger Bd. 21, S. 633. 1910.
- Über die Komplementbindungsreaktion und die Agglutination als Diagnosticum des Rotzes. Maanedskrift for Dyrlaeger Bd. 22, S. 492—498. 1911.
- Über die Anwendung der Konglutinationsreaktion als diagnostische Probe bei der Rotzkrankheit. Maanedskrift for Dyrlaeger (21) Bd. 25, S. 385. 1913.
- Über die Verwertung der Konglutinationsreaktion als diagnostische Probe bei Rotz. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 72, S. 394. 1914.
- Über die Bekämpfung des Rotzes in Dänemark. Maanedskrift for Dyrlaeger Bd. 28, S. 177.
- Andrianapolit: Beitrag zur Diagnostik des Rotzes. Diss. Warschau 1902.
- Andrejev: Zur Frage über die Erhaltung der Virulenz in pathologischen Produkten rotzkranker Tiere. Russ. Arch. f. Vet.-Wiss. 1909, S. 554—568.
- Angelici: Untersuchungen über die antiseptische Wirkung des Glycerins und Methylenblaus auf den Rotzbacillus. Rec. de méd. vét. Bd. 81, S. 14—18. 1904.
- Angeloff, St.: Die grauen durchscheinenden Knötchen in den Pferdelungen und ihre Beziehungen zu der Rotzkrankheit. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 34, S. 41—72. 1908.
- Die grauen durchscheinenden Knötchen in den Pferdelungen und ihre Beziehungen zu der Rotzkrankheit. Veröff. a. d. Jahrb. d. beamt. Tierärzte Preußens f. d. J. 1906, Jg. 1907, S. 53—75.
- Antonini: Über den diagnostischen Wert des Malleins. La clin. vét. Bd. 2, S. 291—296. 1904
- Archangelsky, P.: Malleinanwendung im kunsksichen Gouvernement Petersburg. Journal f. allg. Vet.-Med. 1894, S. 518.
- Arms: The Strauss reaction for the diagnosis of glanders. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 55, Nr. 7, S. 591. 1910.
- The laboratory diagnosis of glanders. Exp. stat. rec. Bd. 26, S. 582.
- Arndt: Die Gefahr der Rotzeinschleppung aus dem Auslande und ihre Abwehr. Fortschr. d. Veterinärhyg. Bd. 2, S. 1.
- Arpad, Julius: Adat a takonykor Cacillusanak agglutinalasahoz. (Beitrag zur Agglutination der Rotzbacillen.) Veterinarius Bd. 25, Jg. 1902, Nr. 8. (Ungarisch.) Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 32, S. 187. 1902.
- Artaus, J.: Les Toxines microbiennes. Contribution à l'étude de leur action physiologique. Paris: Bailière fils 1895.
- Arzt, L.: Die Diagnose des akuten Rotzes. Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 5.
- Abolenski: Rotz bei Leoparden, Tigern und Löwen. Arch. f. Vet.-Med. 1894, S. 324.
- Aujezky, A.: Nach welchem Zeitraum darf die Malleinprobe wiederholt werden? Allat. Lapok 1909, S. 309—312.
- Babes: Observation sur la morve. Arch. de med. exp. et d'anat. path. Bd. 3, Nr. 5. 1895.
- De la morve larvée et latente. La semaine médicale 1894, Nr. 47, S. 373.
- Die Bekämpfung der Rotzkrankheit des Pferdes. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 39, S. 217—282. 1902.
- Die Übertragung der Rotzkrankheit auf den Menschen. Romania medicala Bd. 10, S. 357. (Rumänisch.)
- Babor: Die Rotztilgung auf Grund der Augen- und Hautprobe. Feldt. Mittlg. d. k. u. k. 2. Armee Nr. 8, S. 117. Beilage d. Nr. 30 d. Feldt. Blätter d. k. u. k. 2. Armee.
- Bach, V.: Rotzbekämpfung im Felde und ihre möglichen Lehren für die Veterinärpolizei. Berlin. tierärztl. Wochenschr. Jg. 31, Nr. 29, S. 337—342. 1915.

- Bahn Müller und Béla: Erfahrungen über Rotz und seine Tilgung im Felde. Oesterr. Wochenschr. f. Tierheilk. Jg. 40, S. 387—388. 1915.
- Bambauer: Ein Fall von Nierenrotz beim Pferde. Veröff. im Jahresvet.-Bericht d. beamt. Tierärzte Preußens a. d. Jahr 1910, 1. Teil, S. 44.
- Bang, B.: Die Diagnose und Bekämpfung des Rotzes. Maanedskrift for Dyrlaeger Bd. 15, S. 356—376. 1903/04.
- Einführung der Rotzkrankheit durch englische Pferde. Maanedskrift for Dyrlaeger Bd. 19, S. 430.
- Barss: A case of glanders in the human subject. Mass, Boston medical and surgery journal. Ref. Ellenberger-Schütz, Jg. 1896, S. 34.
- Bartolucci: Die Prophylaxe des Rotzes. Nuovo Ercolani 1909, S. 87.
- Baruchello: Mischinfektionen beim gutartigen Hautrotz. Nota clinica sperintale. Nuovo Ercolani III, 1898, S. 52.
- Über die Fähigkeit des Bac. pyocyaneus bei Meerschweinchen eine Orchitis malleosa vorzutauschen. Arch. scientif. della R. soc. ed. an. vet. 1904, S. 65.
- Bauer, A. W.: Zur Kenntnis des chronischen Rotzes. Med. klin. Wochenschr. 1919, S. 1134.
- Bautz und Machodin: Immunisierungsversuche an Pferden und anderen Tieren gegen Rotz nach der Methode von Prof. Levi, Dr. Marxer und Dr. Blumenthal. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1910, Nr. 12, S. 264—266.
- Baumgärtel: Komplementgewinnung, Technik mittels Herzpunktion. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 85, H. 2.
- Beck, E.: Ein klinisch eigenartiger akuter Rotzfall. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1919, S. 258—259.
- Beebe: Report of the committee on standard methods for the bacterial diagnosis of glanders. Exp. stat. rec. Bd. 26, S. 279.
- Bell und Gordon: Die Serumbehandlung der menschlichen Rotzkrankheit. Rec. de méd. vét. 15. Mai 1924.
- Belin, N.: Précipitation reversible obtenue par chauffage du sérum de chevaux atteints de morve. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 79, S. 1095. 1916.
- Beller, K. F.: Untersuchungen über den Einfluß der Lidprobe auf die Antikörperbildung bei gesunden Pferden. Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. Bd. 31, S. 545—562. 1920.
- Benewolensky, W.: Zur Frage über die Wirkung des Präparats „606“ auf den Rotzprozeß bei Laboratoriumstieren. Zeitschr. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. d. Vet.-Med. Bd. 5, Lief. 1, S. 29—107. 1911. (Russisch.)
- Beresow: Malleinanwendung bei 9 Pferden. Ber. d. Veterinärabteilung d. Landverwaltung zu Saratow 1894, S. 95.
- Zur Frage über die Anwendung des Malleins. Arch. f. Veterinärwissenschaften 1895, S. 123.
- Berge, R.: Vergleichende Untersuchungen über die Veränderung des Blutes nach Salvarsaninjektionen bei gesunden und rotzkranken Tieren. Inaug.-Diss. Hannover 1913.
- Bergmann, A.: Eine Schutzmaske bei der klinischen Untersuchung rotzkranker Pferde. Skand. Vet.-Tidskr. 1916, S. 269. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1916, S. 12.
- Beitrag zur Rotzdiagnostik mittels Immunitätsreaktionen. Svensk. Vet.-Tidskr. 1918 Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1918, S. 13.
- Berka: Mallein-Diagnostik des menschlichen Rotzes. Wien. klin. Wochenschr. 1915, S. 893.
- Berndt, E.: Über das Verhalten der Sera rotzfreier und rotzkranker Einhufer gegenüber höheren Temperaturen. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 46, S. 252. 1921.
- Berns und Way: Praktische Anwendung und Resultate bei der Agglutinationsmethode der Rotzdiagnose in 152 Fällen. Americ. vet. rev. Bd. 30, S. 822—826. 1906.
- Berrar, M.: Die Bekämpfung der Rotzkrankheit im Kriege. Allat. Lap. 1916, S. 49.
- Berton: Akute rotzige Myokarditis. Rec. de méd. vét. 1898, S. 289—292.
- Bevan and Hamburger: The occurrence of glanders in man. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 50, Nr. 20. 1908.
- Bianchedi: Contributo allo studio della calicosi parenchimatose nei solipedi. Med. Zoiatro 1913, S. 368.
- Bierbaum, K.: Chemotherapeutische Versuche mit Arsenpräparaten an rotzkranken Pferden. Habilitationsschrift Berlin 1921.

- Bierbaum und Eberbeck: Infektionsversuche mit Rotzknoten vom Pferde. *Zeitschr. f. Vet.-Kd.* 1918, H. 9, S. 385—404.
- Bierbaum, K. und E. Eberbeck: Über die Empfänglichkeit des Schafes und Rindes gegenüber künstlicher Infektion mit Rotzbacillen. *Zeitschr. f. Vet.-Kd.* Jg. 1918, H. 1, S. 1 bis 10.
- Biermann, Fritz: Beobachtungen und Erfahrungen im Pferdelazarett der 6. u. 2. Kavalleriedivision. *Zeitschr. f. Vet.-Kd.* Jg. 28, S. 156.
- Über den Wert der Konglutination als serologische Untersuchungsmethode bei der Rotzkrankheit der Pferde. *Zeitschr. f. Vet.-Kd.* Jg. 29, S. 38.
- Zwei Schulbeispiele für das Schwinden der ablenkenden Substanzen aus dem Blute chronisch rotzkranker Pferde mit besonderer Berücksichtigung der Malleinaugenprobe. *Zeitschr. f. Vet.-Kd.* Bd. 29, S. 337—343.
- Biermann und Zschiesche: Ein Fall nicht spezifischer Komplementablenkung und ein Versuch zur Klärung. *Zeitschr. f. Vet.-Kd.* Jg. 29, S. 2491.
- Blagodetelew: Salvarsan bei Rotz. *Vet. Arzt* Nr. 15, 1912, S. 229. (Russisch.)
- Blaimschein, Fr.: Über eine Mutation des *Bacillus mallei*. *Wien. tierärztl. Monatsschr.* Jg. 4, S. 241—248. 1917. Inaug.-Diss. Wien 1915.
- Blaue und Dronin: Der Kampf gegen den Rotz. *Rev. gén.* 1903, S. 289.
- Bley: Eine neue Methode der serologischen Rotzdiagnose. *Zeitschr. f. Vet.-Kd.* 1918, S. 308 bis 309.
- De Blicck, L.: Vergleichende Untersuchungen über die Erkennungsmittel der Rotzkrankheit. *Veeartseinijkd. Mededeeling I. Departement van Landbouw. Buiten-Zorg* 1909 Druckerij van het Departement.
- Vergleichende Untersuchungen über die Erkennungsmittel des Rotzes. *Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere* Bd. 7, S. 418—453. 1910.
- Infektionsmodus beim Rotz. *Veeartsenijk Bladen v. Nederl. Indien* Bd. 23, H. 3 u. 4, S. 129. 1911.
- Malleusinfektion, Malleinisation und Agglutination. *Veeartsenijk Bladen v. Nederl. Indien* Bd. 23, H. 6.
- Het diagnostisch malleus onderzoek in Nederlandsch-Indie, in het bijzonder met betrekking tot de jaren 1910 en 1911. *Veearts Mededeeling van het Departement van Landbouw. Nijverheid en Handel. Batavia* 1913, Nr. 10.
- De Blicck und Bubermans: Immunisierung gegen Malleus. *Veeartsenijk Bladen v. Nederl. Indie* Bd. 24, H. 4 u. 5.
- Blome, Heyne, Arndt und Peters: Argentum colloidal als diagnostisches Hilfsmittel beim Rotz. *Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk.* Bd. 27, S. 279—280. 1901.
- Bobrowsky: Zur Diagnose des Rotzes. *Vet. Rundschau* S. 395. (Russisch.) Ref. *Ellenberger-Schütz* Jg. 1904.
- Boden: Kritische Betrachtungen über die Malleinaugenprobe. Sind Schäden des Auges durch die Malleinisierung möglich? Berlin. *tierärztl. Wochenschr.* 1919, S. 283—284.
- Bofinger: Über einen Fall von akutem Rotz beim Menschen. *Dtsch. militärärztl. Zeitschr.* 1909, H. 3.
- Bongert, J.: Die Bedeutung der Malleinaugenprobe als diagnostisches Hilfsmittel bei der Bekämpfung der Rotzkrankheit. *Monatsschr. f. prakt. Tierheilk.* Bd. 27, S. 177—223. 1916.
- Bonhoff: Versuche über die Möglichkeit der Übertragung des Rotzkontagiums mittels Diphtherieheilseserum. Berlin. *tierärztl. Wochenschr.* 1897, Nr. 5, S. 89—92.
- Boni: Methode zur Darstellung einer Kapsel bei allen Bakterienarten. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 28, S. 706. 1900.
- Bonome, A.: Sull' efficacia diagnostica e curativa della malleina nell' noma a negli animali. (Über die diagnostische und kurative Wirksamkeit des Malleins beim Menschen und den Tieren.) *La Clin. vet.* Bd. 17, S. 289—294, 309—312, 342—346. 1894.
- Neue Beobachtungen über die diagnostische und therapeutische Wirkung des Stoffwechselproduktes des Rotzbacillus bei der Rotzinfektion des Menschen und der Tiere. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1894, S. 703—706, 725—727, 744—745.
- Neue Beobachtungen über die diagnostische und Heilwirkung des Malleins gegen Rotz bei den Menschen und den Tieren. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 15, S. 686—687. 1894.



- Bonome, A.: Studie ed esperimenti sulle proprietà biologiche del bacillo della morva e sull'efficacia diagnostica e curativa del medesimo. (Studien und Experimente über die biologischen Eigenschaften des Rotzbacillus und über das diagnostische und kurative Verhalten desselben.) *Ann. di agricolt.* 1896, S. 89.
- Über die Schwankungen des Agglutinin- und Präcipitingehaltes des Blutes während der Rotzinfektion. (Ein Beitrag zur Serodiagnose beim Rotz.) *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 35*, S. 601—611 und 732—740. 1905.
- Sulla patogenesi e transmissibilità della morva chins. a Padova 1905. (Über die Entwicklung und Übertragbarkeit des verborgenen Rotzes.) *Übers. v. Frick. Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* 1906, Nr. 24, S. 277—285.
- Bonome und Vivaldi: Über die Bedeutung des Malleins bei der präventiv-diagnostisch-therapeutischen Behandlung der Rotzkrankheit. *Rif. med.* 1892, Nr. 168.
- Über die spezifische Wirkung einiger Substanzen auf die Entwicklung und die pathogene Eigenschaft des Rotzbacillus. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Ref., Jg. 1892*, S. 801—803.
- Borowsky, P.: Zur Frage über die Immunisierung gegen Rotz. *Weterinarnoje Obosrenije* Nr. 14, S. 538. *Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1899*, S. 43.
- Die Grenzen der genauen Angaben des Malleins. *Revue vétér. russe* S. 48. *Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1907*, S. 44.
- Schemas zur Rotzbekämpfung. *Tierärztl. Rundschau* Nr. 13 u. 14, S. 532. (Russisch.) *Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1912*, S. 40.
- Borchardt: Der Gehalt an agglutinierenden, präcipitierenden und komplementablenkenden Substanzen im Humor aqueus, Humor vitreus sowie anderen Körperflüssigkeiten rotzkranker Pferde. *Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk.* Bd. 41, S. 373—425. 1915.
- Bosc und Conte: Nierenrotz beim Pferde. *Rev. gén. de méd. vét.* Bd. 6, S. 123. 1905.
- Bosmann, H.: Untersuchungen über die Haltbarkeit des Malleins. *Zeitschr. f. Vet.-Kde.* Jg. 1922, S. 314—316.
- Boyd: The diagnosis of glanders by the precipitation reaction of Konew. *Americ. vet. review* Bd. 39, S. 568—574. 1911.
- Brault, J.: Note au sujet du farcin d'Afrique chez l'homme. *Jg. 15*, 1. Lief. 1910. *Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 46*, S. 357. 1910.
- Bozzelli, R.: Il segno de Strauss nel casse per la diagnosi di morva. *Orig.-Arb. d. Inst. di Patol. e Clinica med. della R. Senola sup. di med. vet. di Napoli.* Verlag: Tipografia L. Guertera. *Ref. Berlin. tierärztl. Wochenschr.* 1924, S. 537.
- Breithor: Feststellung eines Falles von Rotz beim Menschen durch die Blutuntersuchung. *Zeitschr. f. Vet.-Kd.* 1919, S. 58.
- Breton und Chenau: Post mortem-Diagnose des Rotzes: Parasitäre und Rotzknötchen. Folgen, die ein Diagnosefehler nach sich ziehen kann. *Rec. de méd. vét.* Bd. 82, S. 81—83. 1905.
- von Breum, W.: Über die Ursachen und die Häufigkeit des Vorkommens des Rotzes beim Menschen sowie über die Maßregeln zur Verhütung der Rotzübertragung. *Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätsw.* Bd. 58, S. 134. 1919.
- Brocq-Rousseau, Forgeot et Urbain: Sur la formation des anticorps à la suite des injections de malleïne chez le mulet. *Ann. de l'inst. Pasteur* 1924, S. 420.
- Brun, M.: Der Rotz im Pferdebestande der Glasgower Tramway-Gesellschaft. *Bull. de la soc. centr. de méd. vét.* Bd. 190, S. 91.
- Über die Heilbarkeit des Rotzes. *Bull. de la soc. centr. de méd. vét.* Bd. 57, S. 546—547. 1903.
- Bubberman, C.: Serodiagnostik von Malleus. *Veearts. Blad. Nederl. Indie* Bd. 26, S. 13. 1914.
- Temperaturmessungen bei der Malleinaugenprobe. *Veearts. Blad. Nederl. Indie* Bd. 27, S. 403. 1915.
- Bulloch und Twodt: Über die Virulenz von aus menschlichen Quellen herrührenden Rotzbacillen. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 39*, S. 29—31. 1905.
- Buschke: Über chronischen Rotz der menschlichen Haut nebst Bemerkungen über die Anwendung des Malleins beim Menschen. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis* Bd. 36, H. 3.
- Busy: Über die Antistreptokokkenwirkung des Malleins. *Rec. de méd. vét.* 1908, S. 617—622.

- van der Burg: Ein Fall von Ostitis malleosa mit Abbildung. Tijdschrift voor Veeartsenij-kunde Bd. 34, S. 53—57. 1907.
- Ist klinischer Malleus heilbar? Veearts. Blad. Nederl. Indie Bd. 24, H. 4 u. 5, S. 344—350. 1912.
- Burnett und Pearce: Die klinische Untersuchung des Blutes rotziger Pferde. Americ. vet. rev. Bd. 34, S. 338—349. 1908/09.
- Burow, W.: Studien über die Natur der Antikörper bei Malleus. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk., Suppl. Bd. 44, S. 464—472. 1918.
- Cabayé, Colle et Lamarque: Contribution à l'étude clinique de la morve chez le mulet. Rév. gén. de méd. vén. Bd. 28, S. 65—70. 1919.
- Cadiac et Malet: Inoculation directe du virus morveux dans l'estomac et dans l'intestin du cobaye et de l'âne. Recueil bull. 1894, S. 549—555.
- Sur la transmission de la morve par les voies digestives. Recueil bull. 1894, S. 555 bis 568.
- Cagnetto, C.: Untersuchungen über den Grad der Resistenz des Rotzvirus im Kontakt mit Urin und über sein Wachstumsverhalten in urinhaltigen Medien. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 41, S. 173—185. 1906.
- Calinescu: Bemerkungen über eine Rotzseuche in der Dobrudscha. Revista de Medicina veterinaria Jg. 18, S. 11—23. 1905.
- Call, M.: Luftröhrengeschwür bei Rotz. The vet. rev. Bd. 20, S. 160. 1908.
- Carl: Die Rotzkrankheit des Pferdes. Bad. Fleischbesch.-Ztg. Jg. 8, S. 90. 1911.
- Carzozzo, Rodolfo: Beiträge zur veterinären Urologie. Die Ehrlichsche Diazoreaktion bei den Infektionskrankheiten unserer Haustiere. Clin. vet. Bd. 21, S. 317—320. 1898.
- Carpano, M.: Qualche osservazioni sul valore dell' esame microscopico delle prove culturali e delle inoculazioni sperimentali nell' accertamento di diagnosi della morva. Clin. vet., S. 707—716. 1913.
- Forme sporale dell' agente etiologico della morva. Clin. vet. 1913, S. 195—203.
- Beitrag zur Kenntnis des B. mallei. Morphologisches und Biologisches. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 71, S. 267—285. 1913.
- Contributo alla conoscenza del bacillus mallei. Jl. zooiatro p. scient. 1912, S. 417.
- Caton, H. W.: Glanders treated by mallein. An anomalous case. (Die Anwendung des Malleins bei Rotz. Ein anormaler Fall.) The Journ. of comp., path. and therap. Bd. 6, S. 376. 1893.
- Cavazzani, G.: Moccio e farcina. Rif. med. 1897, Nr. 193 u. 194.
- Chemeau et Pieck: Action bactéricide du sérum de sang des bovidés dans la morve expérimentale du cobaye. Bull. méd. 1892, Nr. 24, S. 279. Ref. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Jg. 1893, S. 674.
- Choromansky: Anwendung abgetöteter Rotzkulturen bei Pferden mit Malleinreaktion. Russ. Arch. f. Vet.-Wiss. S. 570. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1909, S. 50.
- Rotzbacillen im Organismus der Taube. Arch. f. Vet.-Wiss. 1911, H. 2, S. 149—154. (Russisch.)
- Das Rotzbacterium im Organismus der Taube. Arch. f. veterinarisch Nauk 1911, Nr. 2, S. 149—154.
- Die Hautreaktion bei Rotz. Arch. f. Vet.-Wiss. H. 6, S. 521. (Russisch.) Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1912, S. 39.
- Christensen, A. C.: Ophthalmoreaktion beim Rotz. Maanedskrift for Dyrlaeger Bd. 21, H. 1—6. Übers. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1909, S. 968—970.
- Christiani: Über praktische Erfahrungen bei der Rotzdiagnose im Bericht des immobilen Gardekorps. Zeitschr. f. Vet.-Kd. Jg. 27, H. 12, S. 363—364. 1915.
- Weitere Erfahrungen mit der Mallein-Augenprobe und den Blutuntersuchungsmethoden bei der Rotzbekämpfung. Zeitschr. f. Vet.-Kd. Jg. 28, H. 2, S. 47—48. 1916.
- Chromansky: Die Wirkung des Malleins auf die Conjunctiva des Auges. Arch. f. Vet.-Wiss. H. 7, S. 783. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1907, S. 44.
- Cohen, B.: The resistance of the glanders bacillus to calcium hypochlorite. Journ. of infect. dis. Bd. 24, S. 51. 1919.
- Comény: Ein Fall von Heilung bei Lungenrotz. Bull. de la soc. vét. 1897, S. 122—136.
- Connolly: Ein starkes Purgans als Mittel zu Sichtbarmachung von Rotzerscheinungen. The vet. Journ. Bd. 11, S. 200. 1905.

- Conradi: Die Hyphomycetennatur des Rotzbacillus. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* (33) Bd. 161, S. 161—177. 1900.
- Contactuzène und Riegler: Über die toxischen Erscheinungen, die bei stomachaler Einverleibung abgetöteter Rotzbacillen auftreten. *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 21, S. 94. 1907.
- Conté, A.: Über die veterinärpolizeilichen Maßregeln gegen Rotz. *Revue vét.* 1895, S. 503 bis 506.
- Übertragung des Rotzes durch ein scheinbar gesundes, auf Mallein reagierendes Tier auf 2 Pferde und Reinfektion derselben, nachdem sie eine Malleinreaktion nicht mehr gaben. *Rev. gén. de méd. vét.* Bd. 5, S. 188. 1905.
- Rippenrotz beim Pferde. *Rev. gén. de méd. vét.* Bd. 11, S. 698. 1908.
- Coremans: Über die durchscheinenden Knötchen in der Lunge beim Rotz. *Ann. de méd. vét.* Bd. 47, Nr. 33, S. 359—362. 1898.
- Corrado: Sul passaggio di pathogeno nella bill e nel contemito enterico e sull' azione che ne risentona. Sonderabdruck aus *Atti della R. accademia medica di Roma XVI*, Bd. 1, Serie II, 4°, 49 S. 1891.
- Costa, S. et A. Fayet: Sur le précipito-diagnostica de la morve. Action précipitante du sérum des chevaux malléinés. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 70, S. 147—148. 1911.
- Crampton: Chronic glanders in man. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 56, Nr. 19, S. 1379, 1911.
- Cremona, P.: La bacillémie morveuse dans l'infection expérimentale du cobaye. *Rev. de path. comp.* Bd. 20, S. 157.
- L'alexine hémolytique dans la deviation du complement pour le diagnostic de la morve du cobaye. *Rev. de path. comp.* Bd. 21, S. 103.
- Crimi, Pasquale: La reazione della conquintiva alla malleina come mezzo diagnostiche della morva. *Atti del R. Instit. de' Incorragiam di Napolo.* Bd. 10, Serie VI. 1913. *Ref. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II*, Bd. 60, S. 263. 1914.
- Mac Crudden, F. H.: The products resulting from the putrefaction of fibrin by destridium cornufoetidus, salus and rauschbrand. *Journ. of biol. chem.* Bd. 8, Nr. 2, S. 109. 1910.
- Cruse, Fr.: Rotz an Pferden, Rechtsstreit darüber und Gutachten von Sachverständigen über diese Krankheit. *Magazin f. Tierheilk.* Jg. 1852, S. 481—487.
- Curd: Über späten Ausbruch der Rotzkrankheit bei Pferden. *Magazin f. Tierheilk.* Jg. 1837, S. 459—461.
- Zur Rotzkrankheit. *Magazin f. Tierheilk.* Jg. 1842, S. 355—361.
- Übertragung der Rotzkrankheit auf den Menschen. *Magazin f. Tierheilk.* Jg. 1850, S. 30 bis 37.
- Dahmen, H.: Beschälseuche. *Ergebn. d. Hyg., Bakteriologie, Immunitätsforsch. u. exp. Therapie* Bd. 6, S. 233—280. 1923.
- Danek, St.: Beitrag zur Diagnostik des Rotzes mit Hilfe der abgeänderten Komplementablenkungsmethode (Schütz-Waldmann), K. H.-Reaktion (Pfeiler-Scheffler), Hämagglutination (Kranich-Kliem). *Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere* Bd. 18, S. 414—422. 1917.
- Darmag: Eine Lymphangitis ulcerosa, die Rotz vortäuschte. *Rev. gén. de méd. vét.* Bd. 3, S. 303. 1904.
- Davalos, J. N.: El muermo en la Habana. *Cronica médica quiurgica de la Haban*, 18. Sept. 1893, Nr. 18.
- Contribucion al estudio del agua de coso coma media de cultura de dietentes gérmes pathogenes (Referat). *Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Jg. 2, S. 766—769. 1892.
- Dawson: Der Rotz der Pferde und seine Bekämpfung. *Florida stat. bull.* Nr. 77. *Ref. in Exp. stat. rec.* Bd. 16, S. 1135.
- Dedjulin, A.: Zur Frage über die Diagnose des Rotzes. *Arch. f. Vet.-Wiss.* H. 12, Abt. 2, S. 565. *Ref. Ellenberger-Schütz*, Jg. 1899, S. 44.
- Lymphangitis saccharomycotica equorum. Afrikanischer Rotz. *Arch. f. Vet.-Wiss.* S. 814. (Russisch.) *Ref. Ellenberger-Schütz*, Jg. 1901, S. 43.
- Zur Frage über die Rotzinfektion durch den Verdauungstrakt. *Arbeiten des I. allrussischen Veterinärkongresses* Bd. 1, S. 499. (Russisch.) *Ref. Ellenberger-Schütz*, Jg. 1903, S. 38.

- Dedjulin, A.: Chronischer Rotz beim Menschen. *Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg.* Bd. 19, S. 175—176. Ref. *Ellenberger-Schütz*, Jg. 1909, S. 52.
- Die Schutzimpfung von Pferden gegen Rotz mit abgetöteten Rotzbacillen („Farase“). *Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere* Bd. 9, S. 382 bis 391. 1911.
- Versuch einer Immunisation der Pferde gegen Rotz. *Arch. f. Vet.-Wiss.* 1911, S. 601—609. (Russisch.)
- Ein Versuch der Anwendung der für die Diagnose der Rotzkrankheit in Betracht kommenden Methoden bei gesunden Pferden. *Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere* Bd. 11, S. 365—377. 1912.
- Denis: Über einen Fall von akutem Rotz. *Lyon méd.* 1903, S. 644.
- Deysine: Über die Wirkung des Malleins. *Lyon méd.* Bd. 4, S. 460. 1904.
- Eine Rotzepidemie. *Rec. d'hyg. et de méd. vét. mil.* Bd. 7, S. 426. 1906.
- Dietrich: Die Cuti- und Ophthalmoreaktion bei Rotz. *Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk.* Bd. 34, H. 3, S. 246—257. 1908.
- Doens, W. C. A.: Die Mallein- und Tuberkulinaugenprobe. *Nederl. Ind. Blad v. Diergeneesk.* Bd. 32, S. 293. 1919.
- de Does, J. K. T.: Einige Fälle rotziger Veränderungen in den Knochen (Ostitis, Periostitis und Osteomyelitis malleotica). *Mitteilungen aus dem med. Laboratorium zu Veltevreden Niederl.-Ost-Indien.* Ref. *Ellenberger-Schütz*, Jg. 1903, S. 39.
- de Does und de Haan: Pseudomalleus oder gutartiger Hautwurm. *Holl. Zeitschr.* Bd. 28, S. 446—450. 1901.
- Doraschenko: Zur Ätiologie der sternförmigen Narben auf der Nasenscheidewand des Pferdes. *Arch. f. Vet.-Med.* S. 264. (Russisch.) Ref. *Ellenberger-Schütz*, Jg. 1894, S. 33.
- Dornis: Herdsymptome bei einem Pferde mit rotziger Gehirnerkrankung. *Zeitschr. f. Vet.-Kunde*, Jg. 28, Heft 8, S. 249—253.
- Dorschprung-Zelizo, O.: Die Malleindiagnostik. *Weterin. Wratsch* 1910, Nr. 38. Ref. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II*, Bd. 49, S. 178. 1911.
- Rotz und Lymphangitis. *Vet.-Arzt* 1911, S. 465—466. (Russisch.)
- Dorset: Die Abgabe des Tuberkulin und Mallein durch das Bureau of animal industry Yearb. of the U. St. dep. of agr. 1906, S. 347.
- Drogaschewsky, K.: Über die Gewöhnung an Mallein. *Arch. f. Vet.-Wiss.* H. 2, S. 181 bis 187. (Russisch.)
- Drouin, V.: Sur la prophylaxie de la morve. *Rev. gén. de méd. vét.* Bd. 24, S. 210. 1915.
- Drouin et Naudinat: L'intra-dermo malléinisation. *Rev. gén. de méd. vét.* Bd. 24, S. 129. 1915.
- Duval, Gasne et Guillemont: Observation de morve aiguë humaine. *Arch. de méd. exp. et d'anatomie pathol.* Bd. 5, S. 361—370. 1896.
- Dwal, O.: La morve oculaire. Recherches expérimentales sur le cobaye. *Annales d'oculistique tout* 1907. Ref. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II*, Bd. 41, S. 130. 1908.
- Dschumkowski, E. P.: Experimentelle Rotzinfektion eines Kameles. *Arch. f. Vet.-Wiss.* April 1899. (Russisch.) Ref. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh.* Abt. I, Orig. Bd. 26, S. 279—280. 1899.
- Eberbeck, E.: Zur Pathologie der Rotzkrankheit. *Zeitschr. f. Vet.-Kd.* Jg. 28, S. 353—364. 1916.
- Zur anatomischen Differentialdiagnose der Rotzkrankheit der Pferde. *Zeitschr. f. Vet.-Kd.* 1918, H. 5, S. 193—215.
- Die Lokalisation der rotzigen und zooparasitären Veränderungen beim Pferde und ihre Bedeutung für die anatomische Differentialdiagnose der Rotzkrankheit nebst Untersuchungsergebnissen über die sog. rotzige Lungenentzündung des Pferdes. *Inaug.-Diss.* Berlin 1920.
- Eckert: Über die Zweckmäßigkeit der Verwendung höherer Extrakt Dosen bei der Ausführung der Komplementablenkung zur Erkennung der Rotzkrankheit. *Mitteilung d. Kais.-Wilh.-Inst. f. Landw. in Bromberg* Bd. 6, S. 298. 1914.
- Edelmann: Malleinimpfungen im Königreiche Sachsen im Jahre 1902. *Sächs. Veterinärbericht* 1903, S. 24.

- Edinger, A. und G. Treuppl: Untersuchungen über Rhodanverbindungen. Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 39, S. 1515—1520.
- Edwards, L.: A disease of under simulating glanders. Vet. Journ. Bd. 69, S. 70—79.
- Ehrich: Zur Symptomatologie und Pathologie des Rotzes bei Menschen. Aus d. Rostocker chirurg. Klinik. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 17, H. 1. 1916.
- Eichbaum: Rhinosklerom bei einem rotzverdächtigen Pferde. Veröff. a. d. Jahres-Vet.-Ber. d. beamt. Tierärzte Preußens f. d. Jahr 1909, Teil II, S. 46.
- Einicke: Zwei Fälle von Latentsein des Rotzkontagiums bei Pferden. Magazin f. Tierheilk. Jg. 1850, S. 311—319.
- Emmerich: Die Heilung des Milzbrandes durch Erysipelserum und Vorschläge über die ätiologische Behandlung von Krebs und anderen malignen Neubildungen, sowie von Lupus, Tuberkulose, Rotz und Syphilis nach Untersuchungen von Dr. Emmerich, Dr. Most, Dr. H. Scholl und Dr. J. Tsuboi. Aus dem Hygienischen Institut der Universität München. Münch. med. Wochenschr. Jg. 1894, S. 549. Ref. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 16, S. 669. 1894.
- Engelsen: Malleinimpfungen auf Grube Heinitz-Deken und der Malleinimpfung diagnostischer Wert. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. Bd. 2, S. 177—181. 1894.
- Engelmann: Bronchopneumonia malleosa und der diagnostische Wert der Ophthalmoreaktion. Vet. Vjesnik Bd. 12, S. 493, 1914. Ref. Ellenberger-Schütz, Jg. 1915, S. 19.
- Erdt: Gutachten für das Kgl. Preuß. 5. Husaren-Regiment über die seit mehreren Jahren in der 4. Schwadron desselben herrschenden Rotz- und Wurmkrankheiten. Magazin f. Tierheilk. Jg. 1841, S. 1—24.
- Ernst, Hofer und Drescher: Zur Rotzdiagnose mit Hilfe der Komplementablenkung nach der Technik von Schütz und Schübert. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1917, S. 1—3.
- van Es: Über Rotz. North Dakota Sta. Bul. Bd. 85. Ref. in Exp. stat. rec. Bd. 21, S. 791. Ref. Ellenberger-Schütz, Jg. 1909, S. 49.
- Mac Fadyan: Die Heilbarkeit des Rotzes. Journ. of comp. pathol. a. therapeut. Bd. 13, S. 55—59. 1900.
- Die Prophylaxie des Rotzes. Journ. of comp. pathol. a. therapeut. Bd. 18, Teil 1, S. 23.
- Falke: Des Herrn Universitätsdozenten Dr. Hilse Rotz- und Wurmkrankheit im Magazin Bd. 33, 3. Quartalheft, S. 208—214. 1858.
- Favero: Zur Unterscheidung der transluciden und der Rotzknötchen in der Pferdeleber. La clin. vet. Sez. prat. settim. 1910, S. 473—479.
- Die Augenprobe bei der Diagnose des Rotzes. Exp. stat. rec. Bd. 32, S. 580.
- Contributo allo studio dell' oftalmo-reazione nella diagnosi della morva. Med. Zooiatria, Parte scientif. 1914, S. 491.
- Sul valore della determinazione del potere catalitico del siero nella diagnosi della morva. Med. Zooiatria, Parte scientif. 1914, S. 941.
- L'intrapalpebro-reazione nella diagnosi della morva. Clin. vet. 1914, S. 648—654.
- Fedder, W. W.: Technik und Theorie der Komplementbindungsreaktion bei Rotz der Pferde. Westnik Obschtschestwenoi Weterini 1919. (Russisch.) Zit. nach A. Dedjulin. Ref. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 11, S. 377.
- Theorie und Technik der Wassermannschen Reaktion bei Rotz. Bote f. soz. Vet.-Wes. 1910, Nr. 8, 9, 10 u. 11. (Russisch.) Ref. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 49, S. 175. 1911.
- Fedorowski: Zur Frage der Agglutination der Rotzbacillen vom Standpunkt der vergleichenden Pathologie und Differentialdiagnosticum. Diss. zur Erlangung des Magistergrades. Dorpat 1902.
- Feiler: Rotzverdacht infolge Melanose der submaxillaren Lymphdrüsen. Veterinarius Nr. 18, S. 527—528. (Ungarisch.) Ref. Ellenberger-Schütz, Jg. 1898, S. 36.
- Feist: Über die im Elsaß-Lothringen vorgenommenen Malleinimpfungen. Bericht d. tierärztl. Vereins f. Elsaß-Lothringen 1901, S. 72.
- Erhebungen aus der Praxis über Malleinimpfung. Fortschr. d. Vet.-Hyg. Jg. 1, S. 30—33. 1904.
- Fekese, J.: Drei Malleinversuche. Veterinarius Nr. 9. (Ungarisch.) Ref. Ellenberger-Schütz, Jg. 1894, S. 40.
- Ferry, N. J.: The ophthalmic test for glanders: with a simplified method of procedure. Journ. Amer. vet. med. assoc. Bd. 50, S. 41.
- Fiecker, M.: Zur Rotzdiagnostik. Hyg. Rundschau Bd. 15, Nr. 13, S. 650. 1906.

- Finzi und Cremona: Sul valore clinico della bleu-metilene reazione e su a applicazione nella diagnosi della morva. La clinica vet. 1920, S. 464.
- Finkelstein: Die Methode von Strauß zum schnellen Diagnostizieren des Rotzes. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 11, S. 433—438. 1892.
- Fischer, Oskar: Erfolgreiche Behandlung eines Falles von chronischem Nasenrotz mittels Autovaccine. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 73—75.
- Fischer, Carl und F. Koske: Untersuchungen über die sog. „rohe Carbolsäure“ mit bes. Berücksichtigung ihrer Verwendung zur Desinfektion zur Eisenbahn-Viehtransportwagen. Kaiserl. Ges.-Amt Berlin, Orig. 1903, S. 577—671.
- Fitch, C. P.: Preliminary report on the conglutination test with special reference to the diagnosis of glanders. Journ. Amer. vet. med. assoc. Bd. 48, S. 566.
- Fontaine und Lütje: Beiträge zur Komplementbindungsreaktion bei der Rotzkrankheit. Zeitschr. f. Vet.-Kd. Jg. 1919, H. 1, S. 1—36.
- Forestier: Un cas de farcin aigu. Diagnostic clinique et bactériologique d'Aix les-Bains. Ref. Ellenberger-Schütz, Jg. 1897, S. 34.
- Foth, H.: Über die praktische Bedeutung des getrockneten Malleins. Malleinum siccum. Dtsch. Zeitschr. f. Tiermed. u. vergl. Pathologie Bd. 19, H. 5—6 und Bd. 20, H. 4.
- Über das trockene Mallein. Kochs Monatsschr. 19. Jg., S. 433. 1894.
- Die Versuche mit der Anwendung des Malleins in der russischen Armee (Orig.). Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 16, S. 508—518. 1894.
- Ein Beitrag zur Beurteilung der Malleinwirkung. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1895, Nr. 8, S. 85—87.
- Das Mallein und seine Bedeutung für die Rotzdiagnose. Separat-Abdruck aus „Fortschritte für Medizin“, 15. Aug. 1895, Nr. 16.
- Feststellung einheitlicher Grundsätze für die Bewertung der Malleinreaktion. 8. Internationaler Kongreß in Budapest 1905.
- Das Trockenmallein. Malleinum siccum (Foth) und seine praktische Bedeutung für die Diagnose der Rotzkrankheit. Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 15, S. 401—418. 1911.
- Über das Trockenmallein (Malleinum siccum Foth) und die Augenprobe. Zeitschr. f. Vet.-Kd. Jg. 28, S. 97—100. 1916.
- Foulerton: On serum diagnosis in glanders. Lancet Mai 1897, S. 1201.
- François, Junot u. Leblanc: Über Malleininjektion. Rec. de méd. vét. 1896, Nr. 8, S. 212—228.
- Frank, W.: Zur Frage der Beeinflussung biologischer Reaktionen bei rotzigen und rotzverdächtigen Pferden. Diss. Wien 1917.
- Franz: Beobachtungen über den Rotz in Polen (1917) und über die Malleinaugenprobe. Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. Bd. 32, S. 457—461. 1921.
- Frederikso: Sur l'usage de la malléine. Rec. de méd. vét. 1895, S. 81—97.
- Frese: Die Rotzbekämpfung im Felde. Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. Bd. 27, S. 134—157. 1916.
- Fritzsche, E.: Versuche über Infektion durch cutane Impfung bei Tieren. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt Bd. 18, H. 3. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 32, S. 67. 1903.
- Fröhner, E.: Rotzähnliches Krankheitsbild des Petechialfiebers. Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. Bd. 22. 1910.
- Klinische Untersuchungen über den diagnostischen Wert der Ophthalmoreaktion beim Rotz. Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. Bd. 23, H. 1, S. 1—35. 1911.
- Weitere Untersuchungen über den diagnostischen Wert der Ophthalmoreaktion beim Rotz. Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. Bd. 23, H. 10/11, S. 433—454. 1911.
- Der Rotz als Hauptmangel. Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. Bd. 27, S. 234—242. 1916.
- Ergebnisse der im Auftrage des Preußischen Landwirtschaftsministeriums vorgenommenen vergleichenden Rotzuntersuchungen größerer Pferdebestände mit Malleinaugenprobe und Blutprobe. Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. Bd. 27, S. 416. 1916.
- Anleitung zur Vornahme der Malleinaugenprobe. Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. Bd. 28, 482. 1917.
- Weitere Ergebnisse der im Auftrag des Preußischen Landwirtschaftsministeriums vorgenommenen vergleichenden Rotzuntersuchungen größerer Pferdebestände mit Malleinaugenprobe und Blutprobe. Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. Bd. 29, S. 86. 1917.

- Fröhner, E.: Weitere Untersuchungen über den diagnostischen Wert der Malleinaugenprobe bei 143 Pferden. *Monatsschr. f. prakt. Tierheilk.* Bd. 27, S. 465—541. 1916.
- Fröhner, E. und Habersang: Vergleichende Untersuchungen über den Wert der Lidprobe, Augenprobe und Blutprobe beim Rotz. *Monatsschr. f. prakt. Tierheilk.* Bd. 31, S. 1—20. 1920.
- Frothingham, L.: Notes on complement fixation in glanders. *Journ. of med. research* Bd. 28, S. 333.
- Füri, J.: Nachteile der Malleinaugenprobe mittels Einpinseln des Malleins. *Allat. Lapok* 1916, S. 27—28.
- Furlan: Diagnose von 3 Rotzfällen vermittels Impfung von männlichen Meerschweinchen. *La clin. vet.* 1897, S. 385—388.
- Fursenko: Über Massendiagnosen auf Rotz. *Russ. Arch. f. Veterinärw.* S. 538—559. Ref. *Ellenberger-Schütz*, Jg. 1908, S. 54.
- Furtuna: Feststellung einheitlicher Grundsätze für die Beurteilung der Malleinreaktion. 8. Intern. tierärztl. Congr. S. 211—216.
- Das Resultat der in Rumänien mit Mallein gemachten Experimente. *Berlin. tierärztl. Wochenschr.* 1901, Nr. 18, S. 273—275.
- Gadsgansky: Über die Rotzdiagnose. *Arch. f. Veterinärw.* S. 823. Ref. *Ellenberger-Schütz*, Jg. 1901, S. 42.
- Gaiger, J. H.: Glanders in man. *Journ. of comp. pathol. a. therapeut.* Bd. 26, S. 223. 1913.
- Galli Valerio: Contribution a l'étude de la morphologie du *Bacillus mallei*. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 26, S. 177—180. 1899.
- Seconde contribution a l'étude de la morphologie du *Bacillus mallei*. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 28, S. 353—359. 1900.
- L'état actuel de nos connaissances sur le rôle des mouches etc. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 54*, S. 193—209. 1910.
- Galtier, V.: Experimentelle Diagnostik des Rotzes durch peritoneale Impfung des Meerschweinchens. *Journ. de méd. vét.* 1909, S. 129—133.
- Transmission de l'affection farcinomorphe. Quels dangers courent les personnes qui sont exposé a s'inoculer accidentellement la morve. *Journ. de méd. vét. et de Zootechn.* 1902, S. 197—210.
- Kann der chronische Lungenrotz in jedem Falle durch die Sektion erkannt werden? Wann ist es zweifelhaft, welche Maßnahmen in bezug auf die Fleischschau die polizeilichen und die gerichtlichen Vorschriften ergreifen soll? *Soc. des sciens vét. de Lyon* März S. 140. Ref. *Ellenberger-Schütz*, Jg. 1904, S. 45.
- Action de la glycérine sur le virus. *Journ. de méd. vét. et de zootechn.*, Lyon 1904, S. 129 bis 131.
- Über die Wirkung des Terpentins auf Rotz-, Tuberkel- und Milzbranderreger. *Journ. de méd. vét.* 1906, S. 140—157.
- Konservierung des Rotzbacillus in Glycerin. Giftigkeit des sterilisierten Rotzgiftes. Rotzimmunisation. *Journ. de méd. vét.* 1908, S. 1—5.
- Galtier und Nikolas: Zur Immunität des Rindes gegen Rotzinfektion. Eigenschaften des Bluteserums desselben nach wiederholter Impfung mit Rotzgift. *Journ. de méd. vét.* 1904, S. 72—79.
- Gargallo, G.: Estudio experimental de inmunizacion antimuerna por la „Farasa“ y breves consideraciones sobre tratamiento y curacion de algunas cases de muermo. *Rec. de hig. 4 santi das pecuaria* 1923, S. 631—633.
- Garth, Kranich und Grünert: Ophthalmo- und Cutireaktion bei Tuberkulose des Rindes. *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* 1908, Nr. 14.
- Georges: Ein Fall von Übertragung des Rotzgiftes auf den Menschen. *Berlin. tierärztl. Wochenschr.* 1904, Nr. 9, S. 156—157.
- Gerlach: Rotz und Wurm sind in der Wissenschaft gleichbedeutende Krankheiten. Sie müssen auch im Sinne der Gesetzgebung als gleichbedeutend angesehen werden. *Magazin f. Tierheilk.* Jg. 1886, S. 200—208.
- Geronimus, L.: Rotz- und Rotzbekämpfung in Kurland im Jahre 1910. *Arch. veterinarisch Nauk* 1911, Nr. 12. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 52, S. 579. 1912.

- Giese, Cl.: Die Rotzdiagnose am geschlachteten Tiere, die Beurteilung des Fleisches und die Verwertung der Haut rotzkranker Tiere. *Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg.* Jg. 30, S. 185 und 197—201. 1919/20.
- Die Diagnose und Bekämpfung der Rotzkrankheit mit Hilfe der Malleinisierung und Blutuntersuchung. *Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte* Bd. 52, S. 468—500. 1920.
- Giese, Cl. und H. Krüger: Die Prüfung und Auswertung des Malleins. *Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere* 1924, S. 1.
- Gilbricht, E.: Prüfung der Fällungsreaktion nach Sachs und Georgi auf Rotz. *Zeitschr. f. Vet.-Kd.* 1921, S. 115—118. Inaug.-Diss. Berlin 1920.
- Gildemeister und Jahn: Beitrag zur Rotzdiagnose beim Menschen. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1915, Nr. 24, S. 627—630.
- Gill, H.: A resume of the control and eradication of glanders. *Americ. vet. rev.* Bd. 44, S. 72—74. 1913.
- Giloray, M.: The control and eradication of glanders. *Americ. rev. vet.* Bd. 40, Nr. 2, S. 179—194. 1912.
- Glaerner: Tierseuchenbekämpfung im Felde. Inaug.-Diss. Bern 1909.
- Gläsel: Übertragung von Rotz auf das Fohlen durch die chronisch-krankte Mutter. *Zeitschr. f. Vet.-Kd.* 1919, S. 69.
- Goldberg, John, Ebingen, Wedekind, Mehrdorf: Das Mallein als diagnostisches Hilfsmittel bei der Rotzdiagnose. *Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk.* Bd. 23, S. 188—189. 1897.
- Goodall: Two cases of glanders. *Lancet* 1905, Nr. 4278.
- Gordsjalkowsky, J.: Salvarsan bei Rotz. *Vet.-Arzt* Nr. 4 u. 5, S. 49. (Russisch.) *Ref. Ellenberger-Schütz* Jg. 1913, S. 42.
- Über Mallein. *Vet.-Arzt* 1911, S. 629. (Russisch.)
- Cominotti, L.: Rinite ulcerosa in un cavallo simulante la morva. *Clin. vet.* 1907, Nr. 30.
- Gorimi: Observation sur le diagnostic bactériologique de la morve. *Annales de micrographie* 1896, Nr. 3, S. 11ff.
- Gorini, C.: Osservazioni sulla diagnosi batteriologica della morva. *Clin. vet.* Bd. 19, S. 217 bis 222. 1896.
- Gorjaeff, P.: Über die Behandlung von Rotz mit „606“. *Weter. Wratsch* 1911, Nr. 35, S. 551.
- Gräub, E.: Alte und neue Methoden zur Diagnose des Rotzes. *Schweiz. Arch. f. Tierhkd.* Bd. 58, S. 579.
- Griesmann, L.: New York's equine plague. *Amer. vet. rev.* Bd. 42, S. 320.
- Grigorowitsch: Ophthalmoreaktion als diagnostisches Mittel bei Verdacht auf Rotz. *Arch. f. Wissenschaften* H. 8, S. 938. (Russisch.) *Ref. Ellenberger-Schütz* Jg. 1910, S. 48.
- Grund, M.: The variability of the bacillus mallei in water. *Collect. stud. fr. the res. Labor. Dep. of Health, City of New York* Bd. 8, S. 150. 1911.
- Guinard: Über einige physiologische Wirkungen der intravenösen Einspritzungen bei Mallein. *Lyon Journ.* 1895, S. 65.
- de Haan, J.: Ein Fall von Uveitis malleotica bei einem Pferde. *Mitteilungen aus dem med. Laboratorium zu Veltevreden (Nied.-Ostindien)* S. 175. *Ref. Ellenberger-Schütz* Jg. 1904, S. 45.
- Ein Fall von Uveitis malleotica. *Fortschr. d. Veterinär. Hyg.* 1905, H. 3, S. 49.
- Die Komplementablenkung zur Diagnose des Rotzes. *Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind.* Bd. 49, Heft 2—3. *Ref. Veearts. Blad. Nederl. Indie* Bd. 21, H. 3 u. 4, S. 115.
- Die Rotzdiagnose mittels der Komplementbindungsmethode. *Berlin. tierärztl. Wochenschr.* Jg. 26, Nr. 32, S. 633—638.
- de Haan und van der Burg: Die Präcipitinreaktion bei Malleus. *Veeartsenijkd. Bladen v. Nederl. Indie* Bd. 13, S. 178.
- Hadley, F. B.: Recent methode for the diagnosis of glanders. *Americ. vet. rev.* Bd. 41, S. 152—157. 1912.
- Hajnal, J.: Das Mallein in der Praxis. *Veterinariarius* 1898, Nr. 9 u. 10, S. 257—273, 289—297.
- Hallich: Vorläufige Mitteilungen über serologische Reihenuntersuchungen bei 42 rotzkranken Pferden. *Feldtierärztl. Mitteilg. d. k. u. k. 2. Armee*, Nr. 3, S. 25. *Beilage d. Nr. 26 d. Feldärztl. Blätter d. k. u. k. 2. Armee.* *Ref. Ellenberger-Schütz*, Jg. 1917, S. 20.



- Harrison, R. H.: Diagnosing glanders and tuberculosis in transit. Tuberculin and Mallein Testing ad the Minnesota transfer by the bureau. Amer.c. vet. rev. Bd. 37, Nr. 4, S. 492 bis 498. 1910.
- Hart, G. H.: Glanders in wild animals kept in zoological gardens. Journ. Amer. vet. med. assoc. Bd. 49, S. 659.
- Hartnack: Beobachtungen über Rotz und Räudebekämpfung im besetzten Gebiete. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1919, S. 377.
- Haslam: Occult glanders. Some unrecorded symptoms. Journ. of comp. pathol. a. therapeut. Bd. 6, S. 209—226. 1893.
- Hecker: Einige Worte über das Mallein. Westnick obschtestwenney Weterinrii 1911, Nr. 1. Ref. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 50, S. 470. 1911.
- Heinze, N.: Welche Nährstoffe sind für das Wachstum der Rotzbacillen unbedingt erforderlich und in welcher Weise wird die Wertigkeit des Extraktes durch die Zusammensetzung der Nährböden beeinflusst. Inaug.-Diss. Berlin 1922.
- Herrnheiser: Untersuchungen über den Nährwert des sterilisierten Glaskörpers für einige pathogene Bakterienarten. Prager med. Wochenschr. 1894, Nr. 22, S. 24.
- Hertel: Allgemeine Tuberkulose mit Rotzerkrankung. Charité-Annalen Bd. 16. 1891.
- Hertwig: Übertragung der Rotz- und Wurmkrankheit der Pferde auf andere Tiere und Menschen. Magazin f. Tierheilk. Jg. 40, S. 115—126. 1874.
- Übertragung der Rotz- und Wurmkrankheit der Pferde auf andere Tiere und auf Menschen. Magazin f. Tierheilk. Jg. 1874, S. 357—398.
- Herzog, Georg: Ein neuer Fall von Malleus acutus. Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 157.
- Hesse: Über die gasförmigen Stoffwechselprodukte beim Wachstum der Bakterien. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 15, H. 1, S. 17—37. 1893.
- Heyne: Über die Ergebnisse der Malleinimpfung im Reg.-Bez. Posen in den Jahren 1893 bis 1894. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1895, Nr. 18, 19 u. 20.
- Hidezo - Teyda und Kunitake Tsuru: Beziehung der bactericidiefesten Rotzbacillen zur Rotzimmunität. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 89, S. 264—266. 1923.
- Hilde: Wurm- und Rotzkrankheit sind im Sinne der Gesetzgebung nicht gleichbedeutend usw. Magazin f. Tierheilk. 1867, S. 268—287.
- Hirt, G.: Über die im Anschluß an die Augen- und Intrapalpebral-Malleinprobe entstehenden histologischen Veränderungen. Inaug.-Diss. Budapest 1922.
- Hoare, Wallis: Ein besonderer Ausbruch von Rotz. The Vet. Bd. 12, S. 182.
- Hoare und Peard: Die Anwendung des Malleins zur Diagnose des Rotzes. Journ. of comp. pathol. a. therapeut. Bd. 7, S. 273—276.
- Hobstetter: Über die chemotaktische Wirkung des Rotzbacillenextraktes. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 36, Suppl.-Bd. S. 153—160. 1910.
- Hock: Ein Fall von Rotzverdacht. Münch. tierärztl. Wochenschr. Bd. 55, S. 469. 1911.
- Hoefnagel, K.: Tuberkulin des Diagnosticum. Tijdschr. v. Veearts. Bd. 20, S. 213—216.
- 't Hoen: Rotz. Tierärztl. Blätter f. Niederl.-Indien Bd. 10, S. 209.
- Hoffmann (Berlin): Ein Fall von chronischem Rotz. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. 1909, S. 640.
- Holterbach: Hilfsmittel zur Rotzdiagnose in der Praxis. Österr. Wochenschr. f. Tierheilk. Jg. 38, S. 507. 1913.
- Holtzendorff: Ein Beitrag zur Beurteilung des diagnostischen Wertes der Impfungen mit Mallein. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1894, S. 15—16.
- Hoke: Ein Fall von akutem Rotz. Prager med. Wochenschr. 1907, Nr. 27.
- Hoogkammer, L. J.: Proeven met Mallein. Tierärztl. Blätter f. N.-Indien Bd. 8, S. 31 u. 123.
- Mallein als Diagnosticum von Rotzkrankheit. Tierärztl. Blätter f. N.-Indien Bd. 10, S. 288.
- Über die Tierseuchenbekämpfung im Felde, speziell über die Bedeutung des Malleins für die Diagnose des Rotzes. Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. Bd. 21, H. 5 u. 6, S. 256—266. 1910.

- Hoogkammer, L. J.: Die subcutane Malleinisation beim Rotz. *Monatsschr. f. prakt. Tierheilk.* Bd. 23, H. 4/5, S. 197. 1912.
- Hoogkammer und de Haan: Beiträge zur Kenntnis des Malleins als diagnostisches Mittel des Rotzes. *Med. Zeitschr. f. N.-Indien* Bd. 45, Lief. 4, S. 89.
- Hubalek, L. und K. Goldschmied: Über einen Fall von akuter Rotzinfektion. *Wien. med. Wochenschr.* 1920, S. 345.
- Huber, F.: Untersuchungen über den Einfluß des Alters der Sera und des Inaktivierens unter verschiedenen Bedingungen der Salzkonzentration auf die Rotzdiagnose nach Schütz und Schubert. *Inaug.-Diss. Gießen* 1921.
- Hübner, L.: Die Rotzkrankheiten in der Ukraine. *Tierärztl. Zentralbl.* Bd. 41, S. 165.
- Huflage, H.: Wie weit ist die Präcipitation zur Diagnose der Rotzkrankheit verwertbar? *Inaug.-Diss. Hannover* 1914.
- Hümmel, Karl: Vergleichende Untersuchungen über die im Darne der Pferde vorkommenden Knoten und geschwürartigen Veränderungen mit besonderer Berücksichtigung der Rotzkrankheit (8°, 35 Abb., 3 Taf.). *Vet.-med. Dissertation von Gießen-Berlin* 1908. — *Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk.* Bd. 34. 1908.
- Hurler: Über eine Besserung der Zerlegungstechnik beim Pferde. *Münch. tierärztl. Wochenschr.* Bd. 68, S. 330.
- Hüppe, Ferd. (New York): Einige Beobachtungen über die Wirkung des Malleins. *Berlin. tierärztl. Wochenschr.* 1894, Nr. 12, S. 138.
- Hutyra, F.: Malleinimpfungen. *Ungar. Vet.-Ber.* 1897, S. 129—130; 1900, S. 45—47; 1902, S. 38—44.
- Untersuchungen über die Pathogenese des Rotzes. *Zeitschr. f. tierärztl. Med.* Bd. 11, S. 1—62.
- Zur Agglutinationsprobe bei Rotzkrankheit. *Berlin. tierärztl. Wochenschr.* Bd. 25, S. 495—497. 1909.
- Hutyra und Marek: *Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere* Bd. 1, H. 5, S. 706 bis 761. 1920.
- Hutyra und Preiss: Über den diagnostischen Wert des Malleins. *Dtsch. Zeitschr. f. Tiermed.* Bd. 20, S. 369—403.
- Ilgner: *Blutuntersuchung und Rotzbekämpfung.* Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1919, S. 427.
- Isepome, E.: Der diagnostische Wert des Malleins und die Notwendigkeit der Abänderungen der Bestimmungen des Art. 54, 3 der Verordnung zu den Viehseuchengesetzen vom 14. Okt. 1887. *Schw. Arch.* Bd. 42, H. 1, S. 1—20. 1900.
- Isnard: Au sujet de l'action curative de la malléine en cas de jetages persistants, mais non-spécifiques, des premières voies respiratoires. *Rev. vet. mil.* 1911. Juni.
- Jahn, H.: *Auswertung des nach verschiedenen Verfahren hergestellten Rotzextraktes.* Vet.-med. Diss. Berlin 1920.
- Januschke, E.: *Beitrag zur Kasuistik des chronischen Rotzes beim Menschen.* Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1923, S. 91.
- Jarnai, R.: Über das kombinierte Anwenden der Mallein-Augenprobe und der Blutuntersuchung. *Feldärztl. Mitt. d. k. u. k. 2. Armee*, Nr. 6, S. 80. Beilage Nr. 28 d. *Feldärztl. Blätter d. k. u. k. 2. Armee.*
- Javorski: Über die Anwendung des Malleins zu diagnostischen Zwecken. *Comptes rendus des Moskauer t. Vereins. Monatshefte f. Tierheilk.* Bd. 6, S. 307. 1895.
- Zur Frage der Malleinimpfung. *Ref. Ellenberger-Schütz* Jg. 1895, S. 34.
- Jenkel: *Beitrag zur Kenntnis der Rotzinfektion beim Menschen.* Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 72, H. 1—3, S. 130. 1904.
- Jensen: Über die Serumagglutination als Mittel zur Diagnose der Rotzkrankheit. *Berlin. tierärztl. Wochenschr.* Nr. 41, S. 621—625 und *Maanedskrift for Dyrlaeger* Bd. 13, S. 81. 1901—1902.
- Jensen, W.: Zur Verkalkung der Rotzknötchen. *Berlin. tierärztl. Wochenschr.* 1917, S. 282—283.
- Die Darstellung des flüssigen Malleins. *Monatshefte f. prakt. Tierheilk.* Jg. 26, S. 266. 1915.
- Jessen, P.: *Tierärztliche Erscheinungen. Gesammelt bei dem Chevalier-Garde-Regiment Ihrer Majestät der Kaiserin in Petersburg.* Magazin f. Tierheilk. Jg. 1837, S. 1—23.

- Jewssejenko, S.: Rotz und seine Diagnostik. Journ. f. öffentl. Vet.-Med. H. 1, S. 10.  
Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1896, S. 33 u. 35.
- Jirnoff: Die Bindung der Komplemente bei Rotz. Russ. Arch. f. Veter.-Wiss. S. 36—47.  
Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1909, S. 52.
- Joest, E.: Über einige rotzähnliche Erkrankungen der Respirationswege des Pferdes. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 16, S. 239—263. 1914/15.
- Zur Frage der postmortalen Rotzdiagnose. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1917, S. 453.  
Über die bakteriologische Diagnose des Rotzes durch den Meerschweinchenversuch. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 18, S. 220.
- Einige Bemerkungen zur Rotzfrage. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 18, S. 423—439. 1917.
- Weitere Bemerkungen zur Rotzfrage. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 19, S. 17—35. 1918.
- Jonescu, Th.: Die Entstehung des Lungenrotzes durch Verschlucken der Rotzbacillen. (Thèse, rumänisch.) Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1905, S. 46.
- de Jong, J.: Enkele opmerkingen omt het reglement voor den militären veterinairen Dienst in Nederlandsch Indie, hoofdzakelijk wat beteft de te nemen maatregelen by het voorkomen van kwaden droes. Tierärztl. Blätter f. Nederl.-Indien Bd. 7, S. 30.
- Iwanow-Judin, J.: Schleimhautdefekte der Nasenhöhle bei Pferden und Augenmalleinisation. Vet.-Arzt 1911, Nr. 21. (Russisch.) Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1911, S. 32.
- Karlinski, J.: Veterinärpolizeiliche Skizzen, Rotz. Przegląd weterynarski 1900, S. 211.  
Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1901, S. 43.
- Kellar, R. Mac: Glanders vaccine. Americ. vet. rev. Bd. 42, S. 59—64.
- Kenzie, M.: Der Rotz. Americ. vet. rec. Bd. 34, S. 736—738. 1908/09.
- Ketz, A.: Komplementbindung durch das Kälteverfahren. Inaug.-Diss. Berlin 1921.
- Keyser, F. P.: Die Diagnose des Rotzes am Kadaver. Inaug.-Diss. Bern 1910. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 48, S. 244—245. 1911.
- Diagnose des Rotzes am Kadaver mittels Komplementbindung. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 49, S. 459—461.
- Keyser: Malleindiagnose mittels Komplementablenkung. Tijdschr. v. Veearts. Bd. 36, 8, S. 556. 1909.
- Kinsley, A. T.: The probable influence in the open water trough in the spread of glanders. Amer. vet. rev. Bd. 40, S. 633.
- Kitt: Neuere über Rotz. Sammelreferat Monatsschr. f. Tierheilk. Bd. 6, S. 307—321.
- Versuche über Rotz und Mallein. Jahresbericht der Münchener Tierärztl. Hochschule 1895/96, S. 46—56.
- Pseudorotz. Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. Bd. 8, S. 310 u. 322.
- Malleinimpfungen in Bayern. Wochenschr. f. Tierheilk. S. 205—210.
- King und Houghton: Eine vereinfachte Methode der Rotzdiagnose durch Agglutination. Americ. vet. rev. Bd. 31, S. 178—190.
- Kleibl, J.: Zur Verwendung der Präcipitationsmethode bei der Diagnose des Rotzes an Kadaverteilen. Dtsch. österr. tierärztl. Wochenschr. 1922, H. 4, S. 103—106.
- Kleine, F. K.: Über Rotz. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 44, S. 183—195. 1903.
- Klepzow, K.: Über die immunisierende Wirkung der Bakterienproteine der Rotzbacillen. Veterinarne jo abosrenije Nr. 14, S. 544. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1859, S. 43.
- Klimmer und Kiessig: Die Ophthalmo-(Conjunctival-)Reaktion, ein wertvolles Diagnosticum zur Erkennung der Tuberkulose am lebenden Rind nebst kurzen Beiträgen zur Cutanreaktion bei Tuberkulose und Ophthalmoreaktion beim Rotz. Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. Bd. 20, S. 97—132. 1908.
- Knoll: Beiträge zur Diagnose und pathologischen Anatomie des Rotzes. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1917, S. 41—42.
- Koch, J.: Zur Diagnose des akuten Rotzes beim Menschen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 45, H. 1, S. 37.
- Kohler, E.: Untersuchungen über die praktische Anwendung der Lipoidbindungsreaktion (M. R.) nach Meinicke und Bley zur Rotzdiagnose. Inaug.-Diss. München 1921. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 21, S. 288. 1921.

- Koneff: Neue Methode zur Rotzdiagnose. Arch. weterinarisch Nauk (Arch. f. Vet.-Kd.) 1908, H. 1. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt II, Bd. 43, S. 702. 1909.
- Über Rotz im Gouvernement Ekaterinoslaff. Mess. d. méd. vét. soc. russ. S. 361—363. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1909, S. 50.
- Rotzdiagnose durch Präcipitinreaktion. Charkoff. med. Journ. Bd. 8, Nr. 2, S. 138. 1910. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 47, S. 138. 1910.
- Konew, D.: Präcipitationsreaktion als diagnostische Methode beim Rotz. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 55, S. 251—253. 1910.
- Kool: Die Meiostragminreaktion bei experimentellem Rotz. Zeitschr. f. wiss. u. prakt. Vet.-Med. Bd. 7, Lief. 1, S. 118. (Russisch.) Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1913, S. 42.
- v. Korangi: Zoonosen I. Abtlg., Milzbrand, Rotz usw. Nothnagels spez. Pathol. u. Therapie Bd. 5, Teil 5. Wien: Hölder 1897. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 28, S. 84. 1900.
- Kowalewsky, M.: Le chameau et ses maladies d'après les observations d'auteurs russes. Journ. de méd. vét. et de zootechn. Bd. 15, S. 462. 1912.
- Zur Frage über die Malleinimpfung zu diagnostischen Zwecken. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1895, S. 34.
- Kostryewski, J.: Ein akuter Malleusfall beim Menschen mit positiver Blutkultur. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 77, S. 418—419. 1916.
- Krajewsky, A.: Zur Morphologie des Rotzbacillus. Westnik obstschestwernoi Weterinarie Nr. 8, S. 341—344. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1899, S. 43.
- Krajewsky: Material zum Studium der Frage über das Mallein. Arch. f. Veterinärw. H. 10, S. 495; H. 11, S. 519. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1899, S. 46.
- Kranich: Die Erkennung gesunder subutan malleinierter Pferde bei der Blutuntersuchung. Zeitschr. f. Vet.-Kd. Jg. 27, S. 353—358. 1915.
- Kranich und Dereser: Eine chemische Zustandsänderung des Pferdeserums bei Rotz. Zeitschr. f. Vet.-Kd. Jg. 28, S. 143—145. 1916.
- Kranich und Kliem: Zur K.-H.-Reaktion bei Rotz. Zeitschr. f. Vet.-Kd. Jg. 27, S. 289 bis 296. 1915.
- Kranich und Löffler: Vereinfachung und Neuerungen auf dem Gebiete der Blutuntersuchungen beim Rotz. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1920, S. 477—480.
- Kreslowsky: Augenreaktion bei Rotz. Russ. Arch. f. Veterinärw. S. 1071—1072. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1909, S. 51.
- Kumberg, Nikolai: Ein Fall von akutem Lungenrotz. St. Petersburger med. Wochenschr. Nr. 26, S. 244—245. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1901, S. 43.
- Kurtz, F.: Die Rotzepidemie in Budapest. Veterinarius 1896, Nr. 2, S. 54—60.
- Kutscher: Zur Rotzdiagnose. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 21, S. 156—164. 1896.
- Küttner: Zur Pathogenie des Pferderotzes. Magazin f. Tierheilk. Jg. 1870, S. 451—469.
- Lanfranchi, A.: Di un nuove metodo di diagnosi della morva. L'intrapalpebro-reazione alla malleina. Exp. stat. rec. Bd. 32, S. 374.
- Lang, Fr.: Beiträge zur Klärung des Wesens der Komplementablenkung bei Rotz. Münch. tierärztl. Wochenschr. Jg. 72, S. 1074. 1921.
- Langdon-Frothingham: Zur Diagnose des Rotzes nach der Straußschen Methode. Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 6, S. 98—107. 1902.
- Lange, E.: Malleinagenprobe bei Rotz. Vet.-Ber. Sachsen 1918, S. 32.
- Lange, W.: Werden durch stomachale Einverleibung abgetöteter Rotzbacillen im Blute nachweisbare spezifische Antikörper gebildet? Ein Fall von Darmlymphknotenrotz. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. Jg. 24, Nr. 45, S. 407—408.
- Langer: Untersuchungen über die differentialdiagnostische Bedeutung der Rotzagglutination. Monatshefte f. Tierheilk. Bd. 16, S. 241—254.
- Langerhans: Ein Fall von Rotz (bei Menschen). Vortrag aus der Berl. med. Gesellschaft 23. Mai 1894. Berlin. klin. Wochenschr. 1894, S. 568.
- Laquerière: Sur la malléine. Rec. bull. 1894, S. 124—139.
- Lauckin: Glanders-malleine. Americ. vet. rev. Bd. 18, Nr. 10.

- van Lauven, A.: Malleus in Holland. Tijdschr. v. Veearts. Bd. 41, S. 168—171. 1914.
- Lavalard: Der Rotz während eines halben Jahrhunderts (1845—1895) bei einer Gesellschaft, eine große Zahl von Pferden ergreifend. Proceedings of the vet. med. assoc. 1905, S. 269 bis 282.
- Leblanc, M. U.: Neue Beweise von dem günstigen Einflusse des Chlors und des jodsäuren Kalis in der Behandlung des Rotzes und Wurmes. Magazin f. Tierheilk. Jg. 1835, S. 234 bis 244.
- Note sur l'emploi de la malléine. Rec. bull. 1894, S. 139—149.
- Sur la malléine. Rec. de méd. vét. bull. 1895, S. 187; 1896, S. 95—106.
- Über den Wert des Malleins. Bull. de la soc. vét. 1897, S. 161—175.
- Leclainche, E.: Über Mallein. Rev. vét. 1894, S. 289—301.
- Über das Mallein. Rev. vét. 1896, S. 83 u. 533.
- Lenfeld, J.: Technik und praktische Bedeutung der Präcipitation für die intravitale und postmortale Rotzdiagnose. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 14, S. 68—90. 1913.
- Leonard, John and Lynn: Glanders in Porto Rico. Americ. vet. rev. Bd. 43, S. 384—389. 1913.
- Lessa, C.: La malleina nella diagnose della morva. (Das Mallein in der Rotzdiagnose.) Clin. vet. Bd. 17, S. 417—422.
- Levy, Blumenthal und Marxer: Immunisierung gegen Rotzkrankheit. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 3, S. 294—312. 1908.
- Levy und Steinmetz: Beitrag zur schnellen Diagnose des Rotzes nach der Straußschen Methode. Berlin. tierärztl. Wochenschr. Nr. 11, S. 225. 1895.
- Link: Beitrag zur Kenntnis der Rotzpyämie beim Menschen. Med. Klinik 1917, S. 959.
- Lieber: Zur Malleinimpfung. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1896, S. 232—233.
- Liebetanz: Ein Weg zur Rotzheilung. Tierärztl. Rundschau Jg. 22, S. 1—2. 1916.
- Liebling, U.: Rotzdiagnose mittels Mallein. Vet. Vjesnik Bd. 6, S. 258. 1914. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1915, S. 22.
- Li émaux: Vereiterung der unteren Zungenlymphknoten bei Gesichtshautrotz der Pferde. Ann. de méd. vét. Bd. 56, S. 565.
- Littmann: Über Malleinimpfungen. Bericht über die Versammlung der Roßärzte des IX. Armeekorps am 9. Febr. 1896. Zeitschr. f. Vet.-Kd. Bd. 8, S. 112—115.
- Lorenz: Versuche über den diagnostischen Wert der Ophthalmoreaktion bei Rotz. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1913, S. 252—255.
- Lorscheid: Rotzähnlicher Fall von Tuberkulose bei einem Militärpferd. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1917, S. 106—107.
- Lothes: Der Rotz unter den Pferden der stadtkölnischen Straßenbahnen. Fortschr. d. Vet.-Hyg. 1903, H. 7, 8 u. 9, S. 209.
- Zur Pathogenese und Diagnose der Rotzkrankheit. Berlin. tierärztl. Wochenschr. Jg. 25, S. 607—617. 1909.
- Über die Eintrittsstellen des Rotzgiftes in den Pferdekörper. Veröffentl. a. d. Jahres-Vet.-Ber. d. beamteten Tierärzte Preußens für das Jahr 1908. Berlin 1909, I. Teil, S. 47.
- Lowack: Versuche mit Phosphor bei an der Rotzkrankheit leidenden Pferden. Magazin f. Tierheilk. 1841, S. 443—446.
- Lührs: Beiträge zur Vererbung und Immunität der Rotzkrankheit. Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. Bd. 30, S. 359—371. 1919.
- Alkoholische Rotzextrakte. Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. Bd. 30, S. 572—574. 1920.
- Albumosefreies Mallein. Zeitschr. f. Vet.-Kd. Jg. 29, S. 253.
- Rotz. Vortrag auf der 8. Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie Jena 1920. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 85, Abt. I, Orig., Beiheft S. 77—99. 1921.
- Ludwig: Zerlegungsbericht eines rotzkranken Pferdes mit Verkalkungen in den Lungen. Zeitschr. f. Vet.-Kd. 1917, S. 222—223.
- Maccini und Aqucci: Beitrag zur experimentellen Rotzdiagnose. Giorn. della R. Soc. ed Accad. vet. Ital. S. 4.
- Machodin und Bautz: Kontrollversuche über Immunisation der Pferde nach Prof. Levy und Marxer. Russ. Arch. f. Vet.-Wiss. S. 1177. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1909, S. 50.

- Machia:** Untersuchungen über Leukocytose. *Il nuovo Ercolani* S. 468. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1903, S. 38.
- Magwitz und Buss:** Ein Beitrag zur Agglutination. *Zeitschr. f. Vet.-Kd.* Jg. 29, S. 33. 1917.
- Mahu, G.:** Un cas de morve pharyngo-laryngée chez un homme de 30 ans. *Ann. des mal. de l'oreille etc.* 1912, S. 284. Ref. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II*, Bd. 55, S. 484. 1912.
- Malcolm, J.:** Ausrottung des Rotzes in Birmingham. *Journ. of comp. pathol. a. therapeut.* Bd. 22, S. 140—143.
- Malleinimpfungen:** Ungarischer Veterinärbericht S. 32. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1904, S. 47.
- Makreswky:** Eine einfache billige Maske zur Untersuchung rotzkranker Pferde. *Journ. f. allgem. Vet.-Med., Petersburg*, Nr. 6, S. 289—290. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1906, S. 43.
- Maksutow:** Mikrobiologische Grundlagen der Mallein- und Tuberkulinreaktionen. *Veterinärarzt* Nr. 7—12. (Russisch.) Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1911, S. 34.
- Marchall, C. J.:** Mallein tests. *Americ. vet. rev.* Bd. 42, S. 192—199. 1913.
- Marcis, Arp.:** Über den Einfluß der subcutanen Malleinprobe auf die diagnostischen Blutuntersuchungen beim Rotz. *Berlin. tierärztl. Wochenschr.* 1913, Nr. 35, S. 621—624.
- Über die Beeinflussung der Serumuntersuchungen beim Rotz durch die vorausgegangene Malleininjektion. *Allatorvosi Lapok* S. 495—598. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1912, S. 40.
- Marcis, A.:** Der diagnostische Wert der Blutuntersuchungen bei Rotz. *Allatorvosi Lapok* 1914, Nr. 23 u. 24. *Wien. tierärztl. Monatsschr.* 1915, H. 7.
- Die Diagnose der Rotzkrankheit mittels der Agglutination und der Komplementbindung. *Allatorvosi Lapok* 1911, S. 509.
- Über den Einfluß der subcutanen Malleinprobe auf die diagnostischen Blutuntersuchungen beim Rotz. *B. T. W.* 1913, S. 621.
- Die Diagnose der Rotzkrankheit mittels der Konglutinationsprobe. *Allatorvosi Lapok* 1915, Nr. 37, S. 239.
- Die Rotzdiagnose bei jungen Fohlen durch die Blutuntersuchung und Vererbung der komplementbindenden Substanzen. *Allatorvosi Lapok* 1923, S. 73.
- Marcis und Manninger:** Über den diagnostischen Wert der Komplementbindungsmethode und der Agglutinationsprobe beim Rotz. *Berlin. tierärztl. Wochenschr.* 1920, S. 333—335.
- Marcone:** Polemik gegen die Arbeit von Bowna „Über die Entstehung und Übertragbarkeit des verborgenen Rotzes“. *Il nuovo Ercolani* S. 1. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1906, S. 42.
- Marcovic, D.:** Moderne Rotztilgungsmittel. *Vet. Vjesnik* Bd. 10, S. 1831. 1917. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1918, S. 18.
- Marcuse:** Rotzinfektion und deren Verhütung. *Berlin. klin. Wochenschr.* Nr. 8, S. 185—186.
- Marek, J.:** Feststellung der Rotzkrankheit mit den biologischen Proben, besonders mit der Malleinbindehautprobe. *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* Jg. 24, S. 1—3. 1916.
- Tabellarische Übersicht über die Feststellung der Rotzkrankheit mit den biologischen Proben insbesondere mit der Mallein-Bindehautprobe. *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* 1916, S. 3—7, 24—26 u. 35—39.
- Beeinflussung der biologischen Reaktionen zur Feststellung der Rotzkrankheit. *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* 1916, S. 31—34.
- Die Mallein-Bindehautprobe. *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* 1916, S. 43—48, 51—55.
- Die Bindehautprobe im Vergleich mit den übrigen biologischen Proben. *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* 1916, S. 59—63.
- Interessante Malleinreaktion. *Veterinarius* Nr. 7, S. 213—216. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1899, S. 46.
- Mari:** Zur Diagnose des Rotzes. *Arch. f. Vet.-Med.* S. 213. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1894, S. 32.
- Untersuchungen über die aktive Beweglichkeit des Rotzbacillus. *Arch. f. Vet.-Wes.* Bd. 5, S. 391. (Russisch.) Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1901, S. 41.
- Marioth:** Der gegenwärtige Stand bezüglich der Bewertung der zur veterinärpolizeilichen Bekämpfung des Rotzes verfügbaren diagnostischen Methoden unter besonderer Berücksichtigung

- sichtigung der Mallein-Augenprobe. Monatschr. f. prakt. Tierheilk. Bd. 24, S. 426—456. 1913.
- Marshall, J. C.: Mallein tests. Amer. vet. rev. Bd. 42, S. 192.
- Martin, Fr.: Untersuchungen über den Wert der Präcipitationsmethode zur postmortalen Diagnose der Rotzkrankheit. Inaug.-Diss. Wien 1920.
- Martini: Über ein dem heimischen Rotzbacillus ähnliches Stäbchen bei einem unter den Zeichen chronischen Rotzes erkrankten Menschen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 68, S. 85—88.
- Martini, E. und Besenbruch: Über eine chronische rotzartige Erkrankung beim Menschen und ihren Erreger. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1911, H. 7, S. 205 und Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 68, S. 85. 1911.
- Martinoki: Über die Einwirkung der Sulfocyanate auf den Verlauf einiger Infektionen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 19, S. 142—148. 1896.
- Marx, H.: Zur Morphologie des Rotzbacillus. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 25, S. 274—278. 1899.
- Marxer, A.: Über die Immunisierung gegen die Rotzkrankheit. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1908, Nr. 13, S. 229—231.
- Die aktive Immunisierung gegen Malleus. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 41, S. 272. 1915.
- Weitere experimentelle Untersuchungen über aktive Immunisierung gegen Malleus. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 28, S. 410. 1919.
- Mateescu: Untersuchungen über den Antagonismus zwischen dem Rotzbacillus und dem Bacillus subtilis und mesentericus. Diss. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1913, S. 39.
- Matwejeff, W. N.: Über die Beurteilung der Malleinreaktion. Vortrag gehalten auf dem 2. Veterinärkongreß in Moskau 1910. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 49, S. 178. 1911.
- Matschke: Rotzbekämpfung in Polen und die Errichtung von Rotzgütern zur Unterbringung von mit Rotz behafteten Pferden ohne klinische Erscheinung zur Arbeitsverwendung. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1918, S. 1—5.
- Mauswetow, A.: Über den Einfluß wiederholter Malleineinspritzungen auf den ges. Organismus. Journ. f. öffentl. Vet.-Med. Nr. 13 u. 14, S. 461—468, 503—507. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1895, S. 36.
- Mayer, C.: Über das Wachstum von Mikroorganismen auf Speicheldrüsen und Mucinnährböden. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 25, S. 747—756. 1899.
- Zur Kenntnis des Rotzbacillus und des Rotzknötchens. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 28, Nr. 20, S. 673—683.
- Mazzimi und Aguzzi: Beitrag zur Diagnose des Rotzes mittels Experiment. Giorn. della R. Soc. de Accad. vet. Ital. Nr. 48. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1904, S. 46.
- Meinicke: Über eine neue Methode der serologischen Luesdiagnose. Berlin. klin. Wochenschr. 1917, S. 613.
- Die Lipoidbindungsreaktion. II. Mitteilung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 38, S. 280. 1919.
- Über die Modifikation einer Luesreaktion. Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 932.
- Zur Theorie der Lipoidbindungsreaktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 37.
- Eine neue Immunitätsreaktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 821—822. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 71, S. 390. 1921.
- Die Lipoidbindungsreaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 27, S. 350. 1918.
- Die Lipoidbindungsreaktion. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1919, S. 425. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1919/20, S. 31.
- Meinicke und Bley: Eine neue Methode der serologischen Rotzdiagnose. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1918, S. 93—95.
- Eine neue Methode der serologischen Rotzdiagnose. Zeitschr. f. Vet.-Kd. 1918, S. 97—103.
- Meinicke und Neumann: Die Anwendung der Lipoidbindungsreaktion zur Rotzdiagnose. Zeitschr. f. Vet.-Kd. 1918, Nr. 61, S. 265.
- Meloni: Il virus della morva nei bovini. La Clin. vet. 1912, S. 946—965.

- Meschkow, W.: Ehrlichs Präparat „606“ bei Rotz des Pferdes. Veterinärarzt Nr. 23 u. 24. (Russisch.) Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1911, S. 37.
- Meyer, K. F.: Serodiagnosis of glanders. *Americ. vet. rev.* Bd. 39, S. 176—188, 261—269. 1911.
- Serodiagnosis of glanders. *Proc. of the pathol. soc. of Philadelphia* Bd. 14, S. 150. 1912.
- The conjunctival reaction for glanders. *Journ. of infect. dis.* Bd. 12, S. 170. 1913.
- Meyer and Crohn: Acute glanders. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 50, Nr. 20. 1908.
- Michin, N.: Über die Serodiagnose der Rotzkrankheit mittels der Konglutinationsreaktion. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 73, S. 223—228. 1914.
- Über die Ophthalmo-Malleinisation beim Pferde. *Tierärztl. Rundschau.* (Russisch.) Nr. 1, S. 1—9. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1909, S. 51.
- Mielke, G.: Blutkörperchenzählungen bei Rotz und differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Krankheiten des Pferdes. *Monatsschr. f. prakt. Tierheilk.* Bd. 24, H. 1/2, S. 1—47. 1912.
- Miessner, H.: Versuche über den Einfluß des Malleins auf den Agglutinationswert des Blutes gesunder und rotzkranker Pferde. *Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk.* Bd. 34, S. 539—549. 1908.
- Die Malleinreaktion. *Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk.* Bd. 34, S. 223—245. 1908.
- Die Verwendung der Präcipitation in Form der Schichtungsmethode zur Diagnostik der Rotzkrankheit. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 51, S. 185—189. 1909.
- Die Schnellagglutination und ihre Verwertung bei der Serodiagnose des Rotzes. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 48, S. 249—253. 1909.
- Schnelldiagnose des Rotzes mit Hilfe der Komplementbindungsmethode. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 60, S. 327—329. 1910.
- Die Verwendung der Überempfindlichkeit zur Diagnose des Rotzes. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 61, S. 537—542. 1910.
- Die Bedeutung der Agglutinations-, Komplementbindungsmethode und Conjunctivalprobe für die Diagnose des Rotzes. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 63, S. 482—542. 1912.
- Über die Infektiosität von Organteilen rotziger Pferde und die Komplementbindungsreaktion beim Meerschweinchen sowie einige Heil- und Immunisierungsversuche. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 64, S. 121—136. 1912.
- Zur Rotzbekämpfung im Felde. *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* Jg. 23, S. 251. 1915.
- Der akute Nasenrotz und die diphtheroiden Schleimhautveränderungen. Mit 4 Abbildgn. *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* Jg. 24, Nr. 49 u. 50, S. 443—447, 455—458.
- Die Conjunctivalprobe zur Diagnose der Rotzkrankheit. *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* Jg. 23, S. 213. 1915.
- Kriegstierseuchen 1918.
- Miessner, H. und W. Lange: Die Salvarsanbehandlung rotziger bzw. verdächtiger Pferde und ihr Einfluß auf die Antikörper des Blutes. *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* Jg. 24, S. 127—130. 1916.
- Miessner und Trapp: Die Komplementbindung beim Rotz und ihre Beziehung zur Syphilisreaktion. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 52, H. 1, S. 115—146.
- Untersuchungen über die Entstehung der Rotzkrankheit. *Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk.* Bd. 35, S. 84—113. 1909.
- Mittel: Kalkig degenerierte Rotzknötchen in Lunge und Leber eines Pferdes. *Berlin. tierärztl. Wochenschr.* 1917, S. 281—282.
- Mohler: Die Rotzdiagnose mit Hilfe der Präcipitationsreaktion nach Konow. *Americ. vet. rev.* Bd. 38, S. 518—524. 1910.
- Immunisierungsversuche mit Rotzvaccine. *Bur. of anim. ind.* 1914. Ref. Ellenberger-Schütz 1916, S. 12.
- Serum diagnosis of glanders and other animal diseases. *Exp. stat. rec.* Bd. 27, S. 478.



- Mohler, R. und A. Eichhorn: The diagnosis of glanders by complement fixation. Bull. of the U. S. Depart. of Agricult. Bur. of anim. ind. 1911, S. 136.
- Various methods for the diagnosis of glanders. 27. Ann. rep. of the Bur. of anim. ind. for the year 1910, S. 345. Washington 1912,
- Immunization tests with glanders vaccine. Americ. vet. rev. Bd. 44, S. 31—46. 1913.
- Ophthalmic mallein for the diagnosis of glanders. Bull. of the U. S. Depart. of Agricult. Bur. of anim. ind. 1915, Nr. 166. Exp. stat. rec. Bd. 32, S. 682.
- Immunisation tests with glanders serum. Exp. stat. rec. Bd. 31, S. 83.
- Moore, Veranus A.: Die Agglutinationsmethode zur Diagnose und als Hilfsmittel des Rotzes. Departement of Comparative Pathology and Bacteriology, Cornell University. Ref. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 40, S. 291. 1907.
- Moore, A., and P. Fitch: Eine Studie der spezifischen Reaktionen für die Rotzdiagnose. Exp. stat. rec. Bd. 32, S. 779.
- Unterscheidung zwischen Rotzknötchen und Parasitenknötchen. Exp. stat. rec. Bd. 32, S. 374.
- Moreau und Rossignol: Rotz und Mallein. Rec. de méd. vét. Bd. 81, S. 172—173. 1904.
- Mössel, K.: Untersuchung über den Einfluß bestimmter Agenzien auf die Komplementablenkung bei Rotz nach Schütz und Schubert, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 47, S. 42. 1921.
- Motta: Osservazioni culturali sul bacillo della morva. Gazz. d. osped. clin. 1905, Nr. 76.
- Mouilleron: Vier Fälle von geheiletem Rotz. Bull. de la soc. centr. Bd. 57, S. 530—541.
- Die Hyperthermie im Anfangsstadium des Rotzes und deren diagnostischer Wert. Bull. de la soc. centr. Bd. 82, S. 218—231.
- Quelques considérations pour l'emploi de la malléine. Bull. de méd. vét. Bd. 91, S. 63.
- Mrowka: Der Rotz und seine Bekämpfung in Ostasien. Zeitschr. f. Vet.-Kd. 1913, S. 432.
- Müller, M.: Beitrag zur Agglutinationstechnik bei Rotz. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1908, Nr. 34, S. 595—596.
- Die Bewertung der Blutuntersuchung und die Malleinreaktion bei der diagnostischen Rotztilgung vom Standpunkte der Beziehung der rotzigen Infektion zum Blute und zur Lymphe. Zeitschr. f. Vet.-Kd. Jg. 28, S. 273—292. 1916.
- Zur pathologisch - anatomischen Diagnose der Rotzkrankheit bei positiver Blut- und Lymphprobe. Zeitschr. f. Vet.-Kd. Jg. 29, S. 193—198. 1917.
- Zur Frage der serologischen und histologischen Rotzdiagnose. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1918, S. 95—96.
- Bemerkungen zur Schnell diagnose des Rotzes. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 61, S. 607—608. 1912.
- Über die Verwendbarkeit der Präcipitation zur Rotzdiagnose und der Beziehungen der Rotzpräcipitation zu den Rotzagglutininen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Orig. Bd. 3, S. 401—421. 1909.
- Über das Vorkommen kalkig degenerierter Veränderungen bei rotzkranken Pferden. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1917, S. 169—174.
- Serologische und histologische Rotzdiagnose? Berlin. tierärztl. Wochenschr. Jg. 33, S. 431—434. 1917.
- Müller, M., W. Gaetgens und Z. Aoki: Vergleichende Untersuchungen zur Auswertung der diagnostischen Methoden bei Rotz (Ophthalmo-Cutimalleinreaktion, Agglutination, Präcipitation, opsonischer Index). Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 8, S. 626—664. 1911. Ref. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 50, S. 468. 1911.
- Müller und Sohle: Die Auswertung des Komplements beim Komplementbindungsverfahren auf Rotz unter Zuhilfenahme von Reihen von negativem und positivem Serum. Zeitschr. f. Vet.-Kd. 1916, S. 364—372.
- Müller, W.: Beiträge zur Klärung der Antigenfrage, besonders des Rotzantigens. Zeitschr. f. Vet.-Kd. Jg. 1921, S. 97—114.
- Musgrave, W. E. und A. G. Sison: Acute malignant glanders in man. Philippine Journ. of science Bd. 8, S. 385—394. 1913. Ref. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 62, S. 548. 1914.

- Naczynski: Über mikroskopische Pilze als Ursache des Rinderpest- und des Rotzkontagiums. *Magazin f. Tierheilk.* Jg. 1872, S. 200—204.
- Nakaniski, K.: Rotzbacillus. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 30, S. 107. 1901.
- Negomireanu: Neue Forschungen über experimentellen Rotz beim Rinde. *Dissertation.* Ref. *Ellenberger-Schütz* Jg. 1913, S. 38.
- Neisser: Ein Fall von chronischem Rotz. *Berlin. klin. Wochenschr.* Bd. 29, S. 321—323.
- Nekhindoff, S. A.: Ein Fall von Rotz beim Menschen mit Ausgang in Heilung. *Weterin. Oobosrenie (Revue vétérinaire)* 1908, Nr. 5—6, S. 187. Ref. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref.,* Bd. 42, S. 468. 1909.
- Nencioni: Wie verhält sich das Rotzvirus gegen gesunden Pferdeharn? *Il nuovo Ercolani* S. 245. Ref. *Ellenberger-Schütz* Jg. 1908, S. 50.
- Neseni, R.: Hämoglobinwert und Blutbild bei gesunden und kranken Pferden, Eseln und Maultieren mit besonderer Berücksichtigung des Rotzes und der Kachexie. *Tierärztl. Arch. f. d. Sudetenländer* 1921, H. 1, S. 9.
- Albuminurie beim Rotz. *Tierärztl. Arch.* Jg. 2, S. 514. 1922.
- Nevermann, L.: Zur Agglutinationsprobe des Rotzes. *Berlin. tierärztl. Wochenschr.* 1908, S. 673—675.
- Zur Agglutinationsprobe bei Rotz. *Berlin. tierärztl. Wochenschr.* Jg. 25, S. 347. 1909.
- Zur diagnostischen Verwendung der Agglutination und Komplementbindung bei Rotz. *Berlin. tierärztl. Wochenschr.* 1909, Nr. 52, S. 959—964.
- Zur diagnostischen Verwendung der Agglutination und der Komplementablenkung bei Rotz. *Berlin. tierärztl. Wochenschr.* Bd. 52, S. 954—955. 1911.
- Die Rotztilgung in Preußen mit Hilfe der Blutprobe. *Berlin. tierärztl. Wochenschr.* Jg. 30, S. 580—581. 1914.
- Preußen frei von Rotz. *Berlin. tierärztl. Wochenschr.* 1914, Nr. 7.
- Zur Blutuntersuchung bei der Rotzbekämpfung. *Berlin. tierärztl. Wochenschr.* Jg. 31, H. 42, S. 493. 1915.
- Nicolle, Maurice: Etude sur la morve expérimentale du cobaye. *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 21, S. 281. 1907.
- Méthode de recherche des microorganismes qui ne se colorent pas par le procédé de Gram. *Ann. de l'inst. Pasteur* 1892, Nr. 11, S. 783.
- Nicolle, L.: Etudes sur la morve expérimentale du cobaye. *Ann. de l'inst. Pasteur* Aug., Sept., Okt. 1906.
- Nicolle und Dubos: Un cas de morve humaine terminé par la guérison. *Presse méd.* 11. Okt. 1902, S. 977ff.
- Nicolas: Über die Diagnose des Rotzes. *Journ. de méd. vét.* Bd. 8, S. 470. 1904.
- Nikolsky, A.: Beobachtungen über Malleinanwendung in der Praxis. *Journ. f. allg. Vet.-Med. (Petersburg)* S. 683. Ref. *Ellenberger-Schütz* Jg. 1894, S. 41.
- Über den Wert der Serumdiagnostik bei Rotz. *Arch. f. Vet.-Wiss.* H. 7, S. 311. Ref. *Ellenberger-Schütz* Jg. 1900, S. 39.
- Über den Rotz beim Menschen. *Med. Obsosy* Bd. 74, Nr. 18, S. 635. 1910. Ref. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II* Bd. 49, S. 165. 1911.
- Nikolskij, A. W.: Über Rotz beim Menschen. *Veter. Wratsch* 1911, Nr. 39 u. 40, S. 616. Ref. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II* Bd. 51, S. 387. 1912.
- Nissl, J.: Experimentelle Beiträge zur aktiven und passiven Überempfindlichkeit bei Rotz und Tuberkulose. *Wien. tierärztl. Monatsschr.* Jg. 3, S. 141—161. 1916.
- Nocard: Transmission de la morve par les voies digestives. *Rec. bull.* 1894, S. 367.
- Bemerkungen über das Mallein. *Kochs Monatsschr.* Jg. 19, S. 508.
- Sur la malléine. *Nouveau Montpellier méd. bull.* 1894, S. 79—95.
- Über die transluciden Lungentuberkeln beim Pferde. *Experimentalstudie.* *Bull. de la soc. centr.* 1896, S. 203. Ref. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 20, S. 200.* 1896.
- Sur la malléine. *Rec. de méd. vét.* 1896, S. 12—21.
- Über die durchscheinenden Knötchen in den Lungen rotziger Pferde. *Bull. de la soc. centr.* 1896, Nr. 6, S. 196—202. *Rec. de méd. vét.* 1896, S. 196.
- Die Prophylaxie der Rotzkrankheit (Diagnose der Rotzkrankheit). *Rec. de méd. vét.* 1897, S. 673—689; 1898, S. 186—195.

- Nocard: Ein Fall von Heilung des Rotzes. Bull. de la soc. centr. de méd. vét. 1897, S. 424—425.
- Über eine den Hautwurm vortäuschende geschwürige Lymphgefäßentzündung. Bull. de la soc. centr. 1897, S. 420—423.
- La morve peut récidiver, ma première atteinte, suivi de guérison ne confer pas immunité. Extr. du bull. centr. de méd. vét. séance du 14. Dez. 1899, S. 502—508.
- Parasitenknötchen der Lunge, dem Rotz täuschend ähnlich, bei einem Pferd, welches mit „plaies d'été“ behaftet war. Bull. de la soc. centr. de méd. vét. 1901, S. 38—48.
- Noniewitsch, E.: Zur Frage über die Therapie des Rotzes. Arch. f. Vet.-Wes. S. 174—181. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1896, S. 33.
- Noch eine Hilfsmethode zur Rotzdiagnose. Arch. f. Vet.-Wes. (Petersburg) Nr. 10, S. 444. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1897, S. 33.
- Nowiko: Über das Verhalten des Rotzkontagiums zu einigen Desinfektionsmitteln. Arch. f. Vet.-Wiss. und Arch. f. Vet.-Wes. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1895, S. 28.
- Nußhag: Über die Konglutination. Aus der fahrbaren Blutuntersuchungsstelle Nr. 5. Zeitschr. f. Vet.-Kd. Jg. 28, H. 12, S. 408. 1916.
- Verschiedene kleine Mitteilungen aus dem Felde. Zeitschr. f. Vet.-Kd. Jg. 29, S. 279. 1917.
- Olt: Die kalkig fibrösen Knötchen in den Lungen und Lebern der Pferde. Berl. Arch. f. Tierheilk. Bd. 21, S. 352—381. 1895.
- Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Suppl. Bd. 36. 1910.
- Oprisanu: Beiträge zur vergleichenden Diagnostik des Rotzes. Inaug.-Diss. (Russisch.) Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1911, S. 34.
- Ordelt, St.: Bewertung der Ophthalmoreaktion und Agglutination. Österr. Wochenschr. f. Tierheilk. Jg. 38, S. 254. 1913.
- Oskolkoff: Zur Frage über die Wirkung des Malleins auf die negativen und virulenten Eigenschaften des Rotzbacillus. Diss. Jurjew (russ.). Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1899, S. 47.
- Ossikowski: Zur Frage über den diagnostischen und therapeutischen Wert des Malleins. Petersburger Arch. f. Vet.-Wiss. S. 426—436. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1896, S. 37.
- Oyuela, A. M.: Sur l'agglutination du bacille morveux par le sérum normal du cheval. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 72, S. 929—930. 1912.
- Pannisset: La vaginalité consicutive a l'inoculation péritonéale chez le cobaye male. Valeur de signe de Straus. Mécanisme de la localisation. Rév. gen. de méd. vét. Bd. 15, Nr. 178, S. 561. 1911.
- A propos du diagnostic de la morve vaginalite expérimentale a bacille de Koch. Bull. de la soc. des sciences vét. de Lyon, 27. März 1909.
- Les nouveaux procédés de diagnostic des maladies infectieuses. Rev. gén. de méd. vét. Bd. 14, 1. Nov. 1909.
- Pannizza: Ophthalmoreaktion beim Rotz des Pferdes. Clin. vet. S. 802—808. 1908.
- Pante: Erfahrungen über die Rotzkrankheit. Monatsh. f. prakt. Tierheilk. Bd. 28, S. 385. 1917.
- Papasoff: Sull' intrapalpebro-reazione alla malleina. Il nuovo Ercolani 1914, S. 472.
- Parth, K.: Vergleichende Untersuchungen über die Diagnose des Rotzes. Monatsh. f. prakt. Tierheilk. Bd. 29, S. 310. 1918.
- Pawlowitsch, J.: Über die Veränderlichkeit des Agglutinationstiters beim Pferderotz. Vet. Inaug.-Diss. Charkow 1912. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 55, S. 487. 1912.
- Penberthy: Further observations regarding mallein. (Weitere Versuche mit Mallein.) Journ. of comp. pathol. a. therapeut. Bd. 6, S. 320—335. 1893.
- Penning und van der Poel: Rapport über die Malleinisation der Pferde von der Soloschen Trangesellschaft. Tierärztl. Blätter f. N.-Indien Bd. 15, S. 238. 1904.
- Perrucci, P.: Per la diagnosi della morva, Contributo allo studio della associazioni batteriche. Giorn. d. R. Accad. di méd. di Torini Anna Bd. 68, S. 11/12. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II Bd. 39, S. 220. 1907.
- Perroncito: Die sterilisierende Pneumonie als Form des chronischen Rotzes. Österr. Monatschr. f. Tierheilk. Jg. 30, S. 97.
- Peschitsch: Die Verbreitung des Rotzes in Rußland und seine Bekämpfung. Arch. f. Vet.-Wiss. H. 11 u. 12. (Russisch.) Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1912, S. 36.

- Peter, B.: Ergebnisse der Blutprobe und der Malleinaugenprobe in einem rotzansteckungsverdächtigen Pferdebestande. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1916, Nr. 29, S. 338—340.
- Peters: Das Rotztilgungsverfahren mit Einschluß der Malleinimpfung im Regierungsbezirk Bromberg. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1894, Nr. 40, S. 471—475.
- Erfahrungen über die Rotzkrankheit. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1894, Nr. 41, S. 427 bis 429.
- Petropawlowsky, N. J.: Über Krankheiten der Nasenhöhle, welche den Rotz simulieren. Arch. f. Vet.-Wiss. H. 6, S. 441—447. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1905, S. 48.
- Petrowsky: 6 Jahre andauernder okkultes Rotz eines Pferdes und seine Ungefährlichkeit auf Weiterverbreitung. Arb. des I. allrussischen Veterinärkongresses. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1903, S. 38.
- Petsch: Ein Beitrag zur Malleinfrage. Zeitschr. f. Vet.-Kd. 10. Jg., S. 423—426. 1898.
- Pfeiffer, L.: Desinfektion von Häuten rotzkranker Tiere mit Kalkmilch. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 46, S. 62. 1921.
- Pfeiler, W.: Über die Serodiagnose der Rotzkrankheit und die Beschleunigung der Agglutination der Rotzbacillen durch Zentrifugieren. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 34, S. 527—538. 1908. Inaug.-Diss.: Berlin 1920.
- Die Ermittlung der Rotzkrankheit durch die Präcipitationsmethode. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 35, S. 323—337. 1909.
- Erwiderung auf die Bemerkungen von Prof. Dr. J. Schnürer zu der Arbeit von W. Pfeiler und G. Weber: „Über die Wirkung des Malleins bei gesunden Pferden und die Bedeutung der Konglutinationsreaktion für die Erkennung der Rotzkrankheit.“ Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 16, S. 83—84. 1914/15.
- Zur Rotzdiagnose. Bemerkungen zu dem Aufsatz von Stabsarzt d. L. Dr. E. Gildemeister und Oberveterinär Dr. Jahn. Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 39, S. 1022 bis 1024. 1915.
- Bemerkungen zu dem Aufsatz von Prof. Miessner: „Zur Rotzbekämpfung im Felde“ in Nr. 31 des laufenden Jahrganges dieser Zeitschrift. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 23, S. 329—333. 1915.
- Ein Vorschlag zur Bekämpfung der Rotzkrankheit im Felde durch Immunisierung. Berlin. tierärztl. Wochenschr. Jg. 31, S. 325. 1915.
- Erscheint die Immunisierung gegen die Rotzkrankheit aussichtsvoll? Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1915, S. 523—532.
- Mitteilungen über die Serodiagnose der Rotzkrankheit, über die Verwendung polyvalenter Extrakte bei serologischen Untersuchungen, vornehmlich für Ablenkungszwecke. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1915, S. 397—403.
- Mitteilungen über die Serodiagnose der Rotzkrankheit. Eine Entgegnung auf die Ausführungen von Schütz: „Zur Serodiagnose der Rotzkrankheit“ in Nr. 41 des Jahrganges 1915 dieser Wochenschrift. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1916, S. 301, 313—319, 327—330, 340—343, 354.
- Zur Anwendung des Malleins bei der Augenprobe. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 31, S. 316 bis 317. 1915.
- 6. Mitteilung über die Serodiagnose der Rotzkrankheit. Über die Ursache nichtspezifischer Hemmungen bei der Ablenkung, sowie nichtspezifische Reaktionen überhaupt. Berlin. tierärztl. Wochenschr. Jg. 33, S. 311—315, 321—323. 1917.
- Einige Bemerkungen zur Rotzfrage. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 19, S. 129—142.
- Einige Bemerkungen zur Rotzfrage mit besonderer Berücksichtigung der in der Arbeit von H. Müller: „Die Bewertung der Blutuntersuchung und die Malleinreaktion bei der diagnostischen Rotztilgung vom Standpunkt der Beziehung der rotzigen Infektion zum Blute und der Lymphe vorgetragenen Anschauungen.“ Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1918, S. 183—185, 192—193.
- Mitteilungen über die Serodiagnose der Rotzkrankheit. 4. Zur Unterscheidung scheinbar spezifischer von nichtspezifischen Ablenkungen. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1916, S. 169—170.
- Mitteilungen über die Serodiagnostik der Rotzkrankheit: Erscheint die Anwendung der Agglutinationsmethode für die Diagnose der Rotzkrankheit notwendig? Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1918, S. 451—453.

- Pfeiler, W.: Bericht über die im Jahre 1917/18 an der Abteilung für Tierhygiene ausgeführten Blutuntersuchungen zur Feststellung der Rotzkrankheit. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1918, S. 193—194.
- Zur Pathologie und Diagnose der Rotzkrankheit. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1918, S. 96—98.
- Zur Verkalkung der Rotzknötchen. Berlin. tierärztl. Wochenschr. Jg. 33, S. 121—124.
- Beitrag zur Differentialdiagnose der Rotzkrankheit in pathologisch-anatomischer, ätiologischer und serologischer Beziehung. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 83, S. 168—171. 1919.
- Durch Änderung der Komplementablenkungstechnik bedingte abweichende Ergebnisse bei der Feststellung der Rotzkrankheit nebst einleitenden Bemerkungen über die Technik der Komplementablenkung überhaupt. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 28, S. 498—516. 1919.
- Die Blutuntersuchungen bei der Rotzkrankheit der Pferde (Esel, Maulesel und Maultiere). Abänderungsvorschläge für das diagnostische Verfahren beim Rotz. 69 Seiten. Hannover: M. u. H. Schaper 1923.
- Pfeiler und Bromberger: Kritisches zur Serodiagnose der Rotzkrankheit mittels der Agglutinations- und Ablenkungsmethode. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1917, S. 471—474, 481—483, 494, 496, 505—506, 513—515, 525—526, 534—535.
- Pfeiler, W. und Fr. Gräfe: Mitteilungen über die Serodiagnose der Rotzkrankheit. 9. Kommen nicht spezifisch ablenkende Substanzen im Blute von Eseln und Eselbastarden konstant vor? Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 84, S. 279—287.
- Beitrag zur Feststellung des Wertes polyvalenter Extrakte für die Serodiagnose der Rotzkrankheit mittels Komplementablenkung nebst Beobachtung über das Schwinden rotzspezifischer, ablenkender Substanzen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 83, S. 451—456.
- Pfeiler und Scheffler: Mitteilungen über die Serodiagnose der Rotzkrankheit. 1. Zur Unterscheidung malleinierter von rotzkranken Pferden mittels der Blutuntersuchung. Mitt. d. Kaiser Wilh.-Inst. f. Landw. in Bromberg Nr. 49, S. 789.
- Pfeiler, W. und F. Scheffler: Mitteilungen über die Serodiagnose der Rotzkrankheit. 3. Die Technik der K.-H.-Reaktion zur Feststellung der Rotzkrankheit bei den Epidemien. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 31. Jg., S. 121—124. 1915.
- Pfeiler, Standfuss und Roepke: Versuch zur Feststellung der Rotzkrankheit bei Pferden. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 75, S. 570—571. 1915.
- Pfeiler und G. Weber: Versuche einer neuen serodiagnostischen Methode bei der Rotzkrankheit. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1912, S. 785—788.
- Über den Wert der Bacillenkonglutinationsmethode für die Erkennung der Rotzkrankheit. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1912, S. 873—875.
- Vergleichende Untersuchungen der Sera von 100 Pferden mittels der Agglutinations-, Komplementablenkungs- und Konglutinationsmethode zur Erkennung der Rotzkrankheit. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 12, S. 397—415.
- Über die Herstellung von Bacillenextrakten zu Ablenkungszwecken. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 15, S. 180—185. 1912.
- Die Technik der Konglutinationsreaktion zur Ermittlung der Rotzkrankheit. Mitt. d. Kaiser Wilh.-Inst. f. Landw. in Bromberg Bd. 5, S. 255. 1913.
- Die serologische Feststellung der Rotzkrankheit bei Eseln, Mauleseln, Maultieren sowie Pferden mit sog. nichtspezifischer Hemmung der Komplementablenkung. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 16, S. 311—323. 1914/15.
- Über die Wirkung des Malleins bei gesunden Pferden und die Bedeutung der Konglutinationsreaktion für die Erkennung der Rotzkrankheit. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 15, S. 209—227. 1914.
- Bericht über die in Bromberg im Etatsjahr 1912/13 ausgeführten Blutuntersuchungen zur Ermittlung der Rotzkrankheit. Mitt. d. Kaiser Wilh.-Inst. f. Landw. Bd. 6, S. 227. 1914.

- Pfeiler, Weber und Schömmmer: Bemerkungen über die Serodiagnose der Rotzkrankheit. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1914, Nr. 19, S. 320—322.
- Piul: Erfahrungen über den diagnostischen Wert des Malleins. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1905, S. 124—126.
- Pla: Farcino agudo Diagnostico dudoso al principio Comprobacion experimental. (Muerto a los 13 dias.) Ref. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II Jg. 1892, S. 338.
- Podkopajew: Zur Diagnose des latenten Rotzes. Messenger de méd. vét. soc. russ. Nr. 18, S. 644. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1907, S. 44.
- Poetschke: Rotz. Zeitschr. f. Vet.-Kd. Bd. 12, Nr. 5, S. 214—216.
- Pohle, M.: Die Serodiagnose des Rotzes vermittels des Konglutinationsverfahrens. Berlin. tierärztl. Wochenschr. Jg. 33, S. 411—416.
- Pokschichewski: Zur Serumdiagnose des Rotzes. Russ. Arch. f. Pathol., klin. Med. u. Bakteriologie Okt. 1901. Ref. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II Bd. 31, S. 507. 1902.
- Poletaëff, W. S.: Die Agglutinationsreaktion bei Rotz bei Verwendung von Bakterienaufschwemmungen aus verschiedenen Stämmen. Untersuchungen über den Einfluß der Verwandtschaftsreaktion von den Rotzantikörpern zum spezifischen Antigen auf die Titerhöhe. Westnik abschestwennoy Veterinarie 1911, Nr. 3. Ref. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II Bd. 50, S. 469. 1911.
- Präcipitinreaktion bei Rotz, ihre diagnostische Bedeutung und die Vervollkommnung ihrer Methodik. Arch. f. Vet.-Wiss. 1911, S. 344—359. (Russisch.)
- Poljakoff: Bremsenlarven in der Nase eines Pferdes, wodurch Verdacht auf Rotz hervorgerufen wurde. Petersburger Arch. f. Vet.-Wes. 1898, Nr. 5, S. 173—175. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1899, S. 44.
- Pope, G.: Quarantine and disinfection in connection with outbreaks of glanders. Amer. vet. rev. Bd. 42, S. 65.
- Poppe, K.: Ergebnis der serologischen Rotzbekämpfung im Felde. Bewertung der verschiedenen Untersuchungsverfahren. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1919, S. 173—175.
- Die Bedeutung der Konglutination und der K.-H.-Reaktion für die Serumdiagnose des Rotzes. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 89, S. 29—48. 1922.
- Popesen, Stefan: Einige Betrachtungen über das Mallein. Sein therapeutischer Wert. Revista de méd. vét. Jg. 23, S. 49. (Rumänisch.) Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1910, S. 46.
- Povitzky, O. R.: Prompt macroscopic agglutination in the diagnosis of glanders. Exp. stat. rec. Bd. 40, S. 583.
- Preisz, H.: Über das Mallein. Veterinarius Nr. 11, S. 1—27, 65—88, 122—127, 497—503. (Ungarisch.)
- Prettner, M.: Beitrag zum experimentellen Rotz und zur Malleinfrage. Tierärztl. Zentralbl. 1898, S. 36.
- Die Immunität des Rindes gegen Rotz. Tierärztl. Zentralbl. 1899, Nr. 36, S. 689.
- Die Zuverlässigkeit der Straußschen Methode. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 26, S. 563—564. 1899.
- Experimente zum Beweise der Immunität des Rindes gegen Rotz. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 30, S. 80—82. 1901.
- Prettner: Beitrag zur ätiologischen Behandlung des Rotzes. Tierärztl. Zentralbl. Bd. 27, Nr. 35, S. 545.
- Preusse: Die Beurteilung der Malleinreaktion. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1894, S. 603 bis 607.
- Die Ergebnisse der in den Jahren 1895—1896 im Reg.-Bez. Danzig ausgeführten Malleinimpfungen. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1897, S. 49—53.
- Die Serodiagnostik der Rotzkrankheit in der veterinärpolizeilichen Praxis. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1906, S. 30—36.
- Price, L.: A preliminary report on the intrapalpebral mallein test. Exp. stat. rec. Bd. 40, S. 288.
- Pricolo: Nota statistica circa la diagnosi batteriologica della morva. Clin. vet. 1913, S. 826.
- Prignaca, P.: Un caso di morva diagnosticato colla iniezione di malleina e coll' in oculazione all' asino. Clin. vet. Bd. 19, S. 6.

- Profé: Ein Fall von Malleus beim Pferde mit Übertragung der Krankheit auf den Menschen. Fortschr. d. Vet.-Hyg. Bd. 2, S. 167—170. 1904.
- Prus: Über die Wirkung des Malleins auf das Blut und über seinen diagnostischen Wert. Österr. Zeitschr. f. wiss. Vet.-Kd. Bd. 6. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1894, S. 46.
- Pruschkowski: Injektionen von Mallein und Tuberkulin bei rotzverdächtigen und drüsenkranken Pferden. Arch. f. Vet.-Wiss. H. 2, S. 125. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1896, S. 37.
- Putcher: Die Diagnostik der Rotzkrankheit vom Standpunkt des Praktikers betrachtet. Münch. med. Wochenschr. 1895, S. 45.
- Putzeys und Stiennon: Die Cutireaktion und Ophthalmoreaktion mit Mallein. Ann. de méd. vét. Bd. 55, S. 616.
- Preuss, N.: Malleus und Mallein. Veterin. Wratsch 1910, Nr. 40. Ref. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II Bd. 49, S. 178. 1911.
- Rabieaux, A.: Contribution au „séro diagnostic“ de la morve. Bull. de la soc. centr. de méd. vét. 30. Juni 1902, S. 303—309.
- Racca: Würdigung der Reaktion nach der Malleinimpfung bei Rotz. Clin. vet. sez. scientif. settim. 1907, S. 517—526.
- Rajar, J.: Ein interessanter Rotzfall. Vet. Vjesnik S. 434. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1913, S. 38.
- Rassau: Beobachtungen über Rotz und die Sicherstellung der Diagnose durch Argentinum colloidal. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1900, S. 171—172.
- Ravenna, E.: Sul comportamento del virus morvosa nel tubo gastro-enterico. (Resoconto del terzo Congresso della Società Italiana di Patologica. Lo Sperimentale 1905, Fase V.) Ref. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 40, S. 581. 1907.
- Reesen, H. E.: Die Konglutinationsreaktion. Tijdschr. v. Veearts. Bd. 41, S. 965—992. 1914.
- Reiff, J.: Rotz bei Löwen und Tigern. Diss. Gießen 1919.
- Reinhardt, R.: Die Rotzdiagnose mit Hilfe der Augenprobe. Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. Bd. 23, S. 178—197. 1912.
- Beobachtungen über den Einfluß des Malleins auf den Ausfall der übrigen diagnostischen Methoden bei gesunden Pferden. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 13, S. 295—306. 1913.
- Der gegenwärtige Stand der Rotzdiagnostik und Rotzbekämpfung. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1919, S. 453—456.
- Reinicke: Die Serodiagnostik unter besonderer Berücksichtigung der Rotzkrankheit des Pferdes. Zeitschr. f. Vet. 1904, S. 245.
- Remnert, Woronzow, Ekkert, Rudenko und Arefin: Versuche mit dem Mallein in der russischen Armee St. Petersburg. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1894, S. 40.
- Révész, G.: Versuche mit dem Mallein. Veterinarius Nr. 5, S. 225 u. 234. (Ungarisch.)
- Richter: Ein Fall von Augenrotz beim Pferde. Zeitschr. f. Vet.-Kd. Bd. 8, S. 62—63. 1896.
- Richters, E.: Die klinische Verwendbarkeit der Lipoidbindungsreaktion nach Meinicke. Zeitschr. f. Vet.-Kd. 1922, S. 112—119.
- Rickmann und Käsewurm: Ein eigentümlicher Fall von Rotzkrankheit bei einem Pferde in Deutsch-Südwestafrika. Arch. f. Tierheilk. Bd. 28, S. 142—152. 1902.
- Rieger und Szakal: Über die erfolgreiche Bekämpfung der Rotzkrankheit mit Hilfe der Ophthalmoreaktion. Allatorvosi Lapok S. 143—146. 1915.
- Riegler: Die Rotzkrankheit der Lunge. VIII. Intern. tierärztl. Kongreß Budapest. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1905, S. 47.
- Riegler und Ginea: Der experimentelle Rotz bei Rindern. Arch. veterinaria Nr. 2, S. 53. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1905, S. 46.
- Riegler, P., Steicessen und Bacaloglu: Die Ursache des Todes von N. Straulesco (Rotzkrankheit). Arch. veterinaria 1904, S. 75. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1905, S. 55.
- Riemer: Ein Beitrag zur Beurteilung des Wertes der Agglutination für die Diagnose der Rotzkrankheit des Pferdes. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1905, S. 637—642.
- Rissling: Rotzbacillus. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 44, S. 446—452. 1907.
- Ritzenthaler: Etudes cliniques et diagnostiques de la morve. Schweiz. Arch. f. Tierheilk. Bd. 61, S. 228—234. 1919/20.

- Roadhouse und Gittner: Rotz und Rinderserum. Abstr. labor. vet. physiol. and pharm. Cornell Union S. 44. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1907, S. 45.
- Robcis: Über das Mallein. Bull. de la soc. vét. S. 159—161.
- Robinson, E. M.: The value of the complement fixation test in the routine diagnosis glanders. 7 and 8 cep. of the Director of Veter. Research Cape Town 1920, S. 578.
- Röder: Beitrag zur Kenntnis des diagnostischen Wertes der Argentum colloidal bei der Rotzkrankheit der Pferde. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. Jg. 7, S. 417—419. 1899.
- Roéland: Morve, réinfection. Rev. de path. comp. 1909. Ref. in Rev. gén. de méd. vét. Bd. 18, S. 761.
- Roloff: Die Rotzknoten in den Lungen. Magazin f. Tierheilk. 1864, S. 357 u. 374.
- Romano: Beobachtungen über Rotz im 9. Husarenregiment vom 1. Oktober bis zum 1. April 1910. Arch. veterinaria Jg. 7. (Rumänisch.) Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1910, S. 47.
- Roncaglio: Contributo sperimentale alla conoscenza della „reazione di Bordet-Gengou“ nella diagnosi della morva. Med. Zooiatro, parte scient. 1914, S. 268.
- Rose, William: A case of chronic glanders. Lancet. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1898, S. 36.
- Rougnol und Moreau: Entschädigung bei Rotz. Rec. de méd. vét. Bd. 81, S. 172—173.
- Rouaud: La „réaction lymphatique“ dans les malléinations. Journ. d. méd. vét. Bd. 67, S. 453.
- Rudolf: Beitrag zur Komplementablenkung bei Rotz. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1918, S. 371—372.
- Rudowsky: Das Vorkommen und die Tilgung der Rotzkrankheit der Pferde in Mähren. Fortschr. f. Vet.-Hyg. 1903, S. 101—106.
- Ruppert: Außergewöhnlich schneller Verlauf der Rotzkrankheit beim Pferde. Veröffentl. a. d. Jahresberichten der beamteten Tierärzte Preußens für das Jahr 1908.
- Rutschkin, W.: Vergleichende Untersuchungen auf Rotz vermittels der Konglutinations-, Agglutinations- und Komplementbindungsmethode. Bote f. allgem. Vet.-Wes. Jg. 26, S. 617. 1912/13. Ref. Ellenberger Schütz Jg. 1917, S. 21.
- Samborski, S. J.: Der veterinärsanitäre Zustand St. Petersburgs im Jahre 1901. Arch. f. Vet.-Wes. H. 3, S. 255—283. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1902, S. 34.
- Sanfelice: Über die pathogene Wirkung der Blastomyeten usw. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 41, S. 69. 1906.
- Sawitzky, P.: Bemerkungen zur Frage über Komplementbindung (Reaktion Bordet und Gengou), Präcipitation und subcutane Malleinisation bei Rotz. Arch. f. Vet.-Wiss. H. 9, S. 1039—1041. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1911, S. 36.
- Sawwaitof: Zur Symptomatologie und pathologischen Anatomie des akuten Rotzes beim Menschen. Petersburger Journ. f. öffentl. Vet.-Med. S. 829. (Russisch.) Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1901, S. 43.
- Schaburoff, A.: Die Serodiagnostik beim Rotz der Pferde. Epizootologitschesky Listok Saratowskago Gubernseskago Semstwa 1910, Nr. 10. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 49, S. 176. 1911.
- Schade: Die Rotzkrankheit (Wurm) der Pferde. Dtsch. landw. Pr. Jg. 42, Nr. 4, S. 23.
- Schadrin, N.: Zur bakteriologischen Diagnostik des Rotzes. Arch. f. Vet.-Wes. H. 8, S. 355. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1896, S. 33.
- Schaffter, C.: Einfluß der subcutanen Malleinimpfung auf den Ausfall der Konglutination. Schweiz. Arch. f. Tierheilk. Jg. 59, S. 313—335.
- Schanty: Über die Lebensdauer des Bac. mallei auf künstlichem Nährboden. Arch. f. Vet.-Med. H. 3, S. 833.
- Scharps: A case of chronic glanders in a horse shoer. Lancet 17. Aug. 1895.
- Schattenfroh: Über die Wirkung von Bakterienproteinen auf rotzkrank Meerschweinchen mit besonderer Berücksichtigung des Malleins. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 18, H. 3, S. 457—482.
- Schawlowsky: Erscheinungen von seiten des Nervensystems bei Lungenrotz. Veterinärarzt Nr. 21, S. 325. (Russisch.) Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1911, S. 32.
- Schindelka: Einige Versuche über die Wirkung des Malleins anderen Bakterienproben gegenüber. Österr. Zeitschr. f. wiss. Vet.-Kd. Bd. 6.  
— Zur Kasuistik der Malleinimpfungen. Tierärztl. Zentralbl. 1894, Nr. 9.



- Schindelka: Einige Erfahrungen über die Anwendung des Malleins als diagnostisches Mittel. Österr. Zeitschr. f. wiss. Vet.-Kd. Bd. 5.
- Schindler: Beitrag zur Malleinimpfung. Kochs Monatsschr. Jg. 18., S. 308.
- Schlaffke, K.: Der Bacillus pseudotuberculosis rodentium als Erreger einer rotzähnlichen Erkrankung beim Pferde. Inaug.-Diss.: Berlin 1920.
- Schlegel: Die Rotzbekämpfung und die Malleinprobe beim Pferde. Stuttgart: Ferd. Enke 1905, S. 88.
- Schlie - Syfang: Rotz in Deutsch-Ostindien. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1904, Nr. 12, S. 238—239.
- Schneider, R.: Über Rotz und seine diagnostischen Hilfsmittel. Schweiz. Arch. f. Tierheilk. Bd. 58, S. 213—239. 1916.
- Schneider: Malleinimpfung. Wochenschr. f. Tierheilk. 1896, S. 353.
- Schnürer, J.: Die diagnostische Verwertung der Agglutination beim Rotz. Tierärztl. Zentralbl. Nr. 5, S. 429. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1905, S. 55.
- Allergie bei Rotz. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 4, S. 216—234. 1908.
- Die Augenprobe bei Rotz. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. Jg. 18, S. 65—69. 1910.
- Zur Herstellung und Auswertung des Mallein. Berlin. tierärztl. Wochenschr. Jg. 26, Nr. 12, S. 261—264. 1910.
- Die Resultate des diagnostischen Verfahrens bei Rotz in Österreich im Jahre 1910. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 10, S. 321—341, 408—442. 1911.
- Die Resultate des diagnostischen Verfahrens bei Rotz in Österreich in den Jahren 1911, 1912 u. 1913. Wien. tierärztl. Monatsschr. Jg. 1, S. 83—93. 1914.
- Bemerkungen zu der Arbeit von W. Pfeiler und G. Weber: „Über die Wirkung des Malleins bei gesunden Pferden und die Bedeutung der Konglutinationsreaktion für die Erkennung der Rotzkrankheit.“ Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 16, S. 305—308. 1914/15.
- Über den Rotz der Pferde. Festschr. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 42, S. 93. 1916.
- Zur Frage der Selbstaushheilung des Rotzes und der Rotzbekämpfung durch Immunisierung Berlin. tierärztl. Wochenschr. Jg. 31, S. 409—411. 1915.
- Die Malleinaugenprobe beim Rotz. Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. Jg. 26, S. 97—108. 1914.
- Über die Fehlerquellen der Malleinaugenprobe. Wien. tierärztl. Monatsschr. Bd. 2, S. 314 bis 327.
- Das Ergebnis des diagnostischen Verfahrens bei Rotz in Österreich in den Jahren 1914 bis 1915. Wien. tierärztl. Monatsschr. Jg. 3, S. 45—48. 1916, mit Nachtrag S. 207.
- Zur Massenerzeugung von Mallein. Wien. tierärztl. Wochenschr. Jg. 6, S. 1—7. 1919.
- Schmidt, J.: Der negative Ausfall der Rotzblutuntersuchung und seine Bewertung. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. Jg. 24, S. 135—137. 1916.
- Bemerkungen zu dem in Heft 45 der Berlin. tierärztl. Wochenschr. erschienenen Artikel des Kreistierarztes Dr. Stedefelder in Merseburg über „Rotz und Morbus maculosus“. Berlin. tierärztl. Wochenschr. Jg. 31, S. 582. 1915.
- Malleinum siccum Foth. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1916, S. 412.
- Beiträge zur Diagnostik des Rotzes. Berlin. tierärztl. Wochenschr. Jg. 32, S. 181—183. 1916.
- Ein Beitrag zur serologischen Rotzdiagnostik. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1917, S. 49 bis 50.
- Schmetzer, Barth.: Über die Heilung der Rotzinfektion. Allatorvosi Lapok 1917, S. 297 bis 299. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1917, S. 16.
- Schöneke, Schütz und Petow: Über Malleinimpfungen. Arch. f. Tierheilk. Bd. 26, S. 345.
- Schöning, H. W.: Die Konglutinationsprobe bei der Rotzdiagnose. Journ. Agric. Res. Bd. 9. Ref. in Vet. rev. Bd. 2, S. 186.
- Schreiber, O. und W. Stieckdorn: Prüfung und Auswertung des Malleins. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1915, Nr. 31, S. 553—558.
- Schubert, B.: Die Tilgung der Rotzkrankheit mit Hilfe der diagnostischen Blutuntersuchung. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 36, Suppl.-Bd. 1, S. 611—628. 1910.

- Schubert, B.: Bemerkungen zu der Arbeit von A. Dedjulin: „Ein Versuch der Anwendung der für die Diagnose der Rotzkrankheit in Betracht kommenden Methoden bei gesunden Pferden.“ Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 12, H. 1, S. 102—104. 1912.
- Zum Pfeilerschen Vorschlag der Rotzbekämpfung im Felde durch Immunisierung. Berlin. tierärztl. Wochenschr. Jg. 31, S. 351—352. 1915.
- Zur Komplementablenkung beim Rotz. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1919, S. 427—428.
- Schultze: Ergebnisse der Malleinaugenprobe und der Blutuntersuchungsmethoden im 3. u. 4. Quartal 1915 im Bereiche des stellvertretenden Generalkommandos des XXI. Armeekorps. Zeitschr. f. Vet.-Kd. Jg. 28, S. 106—107.
- Schulze, A.: Vom Blute rotzkranker Pferde. Arch. f. wiss. Tierheilk. Bd. 45, S. 123—163. Inaug.-Diss.: Berlin 1919.
- Schulz, K.: Zur Agglutination der Rotzbacillen. Inaug.-Diss.: Bern. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1909, S. 51.
- Schütz, W.: Zur pathologischen Anatomie des Rotzes. Berlin. Arch. Bd. 20, S. 425—473.
- Malleinversuche. Berl. Arch. Bd. 20, S. 447.
- Die grauen durchscheinenden Knötchen in der Pferdelunge. Arch. f. prakt. u. wiss. Tierheilk. Bd. 21, H. 4 u. 5, S. 382—392.
- Zur Lehre vom Rotze. Arch. d. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 24, H. 1 u. 2, S. 1—63. 1898.
- Malleinversuche. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 24, S. 46—63. 1898.
- Bemerkungen zu der Arbeit „Die grauen durchscheinenden Knötchen in den Pferdelungen und ihre Beziehung zu der Rotzkrankheit.“ Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 34, S. 72—77. 1907.
- Bemerkungen zu der Arbeit: „Die grauen durchscheinenden Knötchen in den Pferdelungen und ihre Beziehung zu der Rotzkrankheit.“ Veröff. a. d. Jahrb. d. beamt. Tierärzte Preußens f. d. Jahr 1906, Jg. 9, S. 75—79.
- Die rotzigen Lungenerkrankungen der Pferde nebst Bemerkungen über den serologischen Nachweis der Rotzkrankheit. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 64, S. 87—99. 1912.
- Zur Serodiagnose der Rotzkrankheit. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1915, S. 481—483.
- Zur Lehre vom Rotz. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 44, S. 115—126. 1920.
- Schütz und Miessner: Zur Serodiagnose der Rotzkrankheit. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Ed. 31, S. 353—416.
- Schütz und Schubert: Die Ermittlung der Rotzkrankheit mit Hilfe der Komplementablenkungsmethode. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 35, S. 44.
- Schütz und Waldmann: Versuche zur aktiven Immunisierung gegen die Rotzkrankheit der Pferde. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 46, S. 172—185. 1920.
- Der serologische Nachweis der Rotzkrankheit bei Eseln und Maultieren. Arch. f. prakt. u. wiss. Tierheilk. 1914, H. 6. S. 503.
- v. Schweinitz: Kulturmedien für biochemische Untersuchungen. New York med. journ. a. med. record 1893. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II Bd. 14, S. 330. 1893.
- v. Schweinitz und Kilborne: The use of Mallein for the diagnosis of glanders in horses and experiments with an albumose extracted from cultures of the Bacillus mallei. Americ. vet. rev. Bd. 16, S. 939—951. 1892.
- Schwartz, M.: Komplementbindung und Rotzdiagnose. Charkoff. med. Journ. 1912, Nr. 4, S. 13 u. 296. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II Bd. 55, S. 166. 1912.
- Die Komplementbindungsreaktion nach Malleinisation. Weterinaroje Abosrenic 1913, Nr. 2. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II Bd. 59, S. 197. 1914.
- Semmer: Über gutartige, heilbare Formen des Rotzes. Dtsch. Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 20, Nr. 1.
- Über die Morphologie des Tuberkel- und Rotzbacillus und den Ursprung der pathogenen Schizomyceten. Dtsch. Zeitschr. f. Tiermed. u. vergl. Pathol. Bd. 21, S. 212—216. 1895.
- Mallein und Tuberkulin. Österr. Monatsschr. f. Tierheilk. Jg. 23, S. 145—150.

- Semmer: Über den Einfluß des Alters der Quantität und Qualität des Malleins und Tuberkulins auf die Wirkung dieser Substanzen. Österr. Monatsschr. f. Tierheilk. Jg. 29, S. 53—58.
- Über Heilbarkeit des Rotzes und der Tuberkulose und über Immunität gegen diese Krankheiten. Österr. Monatsschr. f. Tierheilk. Jg. 29, S. 193—197.
- Shattock, G. S.: Presence of fat in the glanders bacillus. Lancet 21. Mai 1898. Ref. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 95, S. 323. 1899.
- Shernington: Experiments on the escape of bacteria with the secretions. Journ. of path. and bact., Edinburg u. London 1893. Februar.
- Siegmund: Mallein in glanders. Americ. vet. rev. Bd. 18, S. 857—859.
- Sigmund, J.: Ein Beitrag zur Immunitätsdiagnostik der Rotzkrankheit der Pferde. Wien. tierärztl. Monatsschr. Jg. 9, S. 349—378. 1922.
- Da Silveira: Sur la diagnostic rapide de la morve par inoculation intrapéritonéale chez le cobaye male. Semaine méd. 1891, S. 254.
- Simoncimi, G. B.: Sul valore protettive della cute rispetto ai microorganismi. Ann. d'ig. sperim. Bd. 2. 1903.
- Sirena e Alessi: Influenza del disseccamento su talmu microorganismi pathogenie. Riforma méd. 1892, Nr. 14 u. 15.
- Sittmann: Ein Fall akuter Rotzinfektion beim Menschen. Annalen der Städt. allgemeinen Krankenhäuser in München 1890/92. München 1894, S. 84—91.
- v. d. Sluys, D.: Rotz und Wurm. Holl. Zeitschr. Bd. 22, S. 301.
- Sobonow: Zur Frage über die Malleinimpfung. Arch. f. Vet.-Wes. H. 2, S. 137. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1895, S. 36.
- Solmzew, S.: Die Wassermannsche Reaktion bei der Rotzdiagnose. Weterinarnoje Obosrenie 1914, Nr. 9. Ref. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II Bd. 62, S. 549. 1914.
- Spassky: Schutzmittel bei der Untersuchung rotzkranker Pferde. Arch. f. Vet.-Wiss. H. 4, S. 324—325. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1907, S. 44.
- Absceß der Nasenscheidewand bei einem rotzigen Pferde. Arch. f. Vet.-Wiss. St. Petersburg, H. 2, S. 89—91. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1906, S. 43.
- Ssolnzew: Die Wassermannsche Reaktion als Methode zur Rotzdiagnostizierung. Tierärztl. Rundschau Jg. 16, Nr. 8—9, S. 379. (Russisch.) Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1917, S. 22.
- Ssulin, B.: Ein Fall von spontaner Rotzheilung beim Pferde. Arch. f. Veterinärheilk. 1898, Nr. 4, S. 119. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1899, S. 43.
- Stahmann: Der Rotz und seine veterinärpolizeiliche Bedeutung. Ref. Magazin f. Tierheilk. Jg. 1862, S. 257—313.
- Stanein: Beiträge zur Serodiagnostik des Rotzes. Inaug.-Diss.: Bukarest. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1906, S. 44.
- Stavrescu: Die Rotzseuche im 11. Artillerieregiment. Revista de medica veteraria Jg. 19, S. 67. (Rumänisch.) Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1906, S. 44.
- Stedefeder: Rotz und Morbus maculosus. Berlin. tierärztl. Wochenschr. Jg. 31, S. 533—534. 1915.
- Stein: Zur Kenntnis des chronischen Rotzes der Haut und der Gelenke. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 116, S. 804. 1913.
- Steinbach: Die Tilgung der Rotzseuche unter den Pferden der Kohlenzechen Königsbau mit Hilfe der Malleinimpfung. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1895, S. 157—161.
- Stolipin, F.: Die Präcipitation beim Rotz und ihre praktisch-diagnostische Bedeutung. Inaug.-Diss.: Dorpat 1910. Ref. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II Bd. 49, S. 176. 1911.
- Strannig, H.: Zur Diagnose des Rotzes durch Konglutination. Vet. med. Inaug.-Diss. Wien 1913.
- Zur Diagnose des Rotzes durch Konglutination. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 14, S. 166—185 und 297—306. 1913.
- Straus: Contribution a l'étude expérimentale de la tuberculose par ingestion. Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique Bd. 8, S. 689. 1896.
- Strauss, J.: Zwei interessante Rotzfälle. Vet. Vjesnik S. 7—12. Ref. Ellenberger-Schütz, Jg. 1918, S. 13.

- Strzeminski: Aus den Verhandlungen der Wilnaer Ärzte-Gesellschaft. Medyeyba Nr. 45. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1899, S. 44.
- Ein Fall von primären Malleus der Augenbindehaut. Postep okulistyczny Krakau 1900, Nr. 1 u. 2. (Polnisch.) Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 30, S. 934. 1901.
- Summe: Intravenöse Injektion von abgetöteten Rotzbacillen. Giorn. della R. Soc. ed Accad. vet. Ital. S. 511—525. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1907, S. 443.
- Sustmann: Untersuchungen über die Agglutination des Rotzbacillus. Inaug.-Diss.: Zürich 1908.
- Südmerson, H. J. and A. F. Glenny: On some non specific reactions of mallein. Journ. of hyg. Bd. 8, Nr. 1, S. 14. 1908.
- Süssenbach, A.: Untersuchungen der Fettsubstanzen des Rotzbacillus in bezug auf ihre antigenen Eigenschaften und Beobachtungen bei der Herstellung des Amboceptors. Vet. med. Diss. Berlin 1921.
- Suchanka: Impfversuche mit Mallein. Monatsschr. f. Tierheilk. 1894, S. 481—490.
- Swirenko, C.: Zur Malleinfrage. Westnik obschestwennoj Weterinarii 1911, Nr. 1. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II Bd. 50, S. 470. 1911.
- Szabo: Intestinale Rotzinfektion. Allatorvosi Lapok. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1909, S. 49.
- Tartakowsky, M.: Über die unerläßlichen Bedingungen, unter denen das Mallein in der Praxis angewandt werden kann. Arch. f. Vet.-Wes 1897, Nr. 3, S. 21—33. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1899, S. 46.
- Afrikanischer Rotz der Pferde. Petersburger Arch. f. Vet.-Wiss. 1897, Nr. 5, 7 Tafeln, S. 171—118; und Afrikanischer Rotz in Sonnaskand 1897, Nr. 112. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1899, S. 44.
- Rotz bei Hamstern. Zur Frage, inwieweit die Tiere zu diagnostischen Rotzimpfungen geeignet sind. Petersburg, 7 Seiten (russisch). Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1901, S. 42.
- Tátray: Feststellung einheitlicher Grundsätze für die Beurteilung der Malleinreaktion. VIII. Internat. tierärztl. Kongreß Budapest Bd. 1, S. 367—371.
- Über die Bekämpfung der Rotzkrankheit. Allatorvosi Lapok 1915, S. 37.
- Tedeschi: Beitrag zum Studium der Rotzmeningitis. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Jg. 1893, S. 875.
- Über die Wirkungen der Inokulation des Rotzes in die Nervenzentrale. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Jg. 1893, S. 127—131.
- Untersuchung über die Wirkung der Einimpfung des Rotzes auf die Nervenzentren. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. Bd. 13, H. 2. 1893.
- Teike: Die Verwertung der rotzkranken Pferde im Verwaltungsbezirk Lodz vom wiss. und prakt. Standpunkte einschließlich der Kadaververwertung. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1919, S. 62—64.
- Teodorann: Die Intrapalpebralreaktion beim Rotz. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1923, S. 139—140.
- Theiler, A.: The infectivity of blood of animals suffering from chronic glanders. Report of the soc. vet. bact. 1908/09. Petroria Gor. Print and Stat. Office 1910, S. 65.
- Theiler: Knoten und Knötchen in den Lungen südafrikanischer Pferde. Ref. Zeitschr. f. Vet.-Kd. 1921, S. 61.
- Nodes and nodules in the lungs of South African equines. 7. and 8. Rep. of the Director of Veterin. Research capo Town 1920, S. 180.
- Tiede: Über Malleinimpfungen. Arch. f. Tierheilk. Bd. 95, S. 193.
- Thiesmeier, G.: Der färberische Nachweis und das kulturelle Verhalten der Rotzbacillen auf verschiedenen Nährböden. Diss.: Hannover 1920.
- Titze, C.: Einiges über die Rotzkrankheit. Zeitschr. f. Vet.-Kd. Jg. 29, S. 198—202. 1917.
- Thomassen, M. H. J. P.: Das malleine des Diagnosticum (Diagnostischer Wert des Malleins). Holl. Zeitschr. Bd. 20, S. 85—103. 1893.
- Tomilin, J.: Versuche mit Mallein im Kiewer Gouvernement. Journ. f. allg. Vet.-Med. S. 390. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1894, S. 41.
- Tondi: Farbstoffbildung bei Kultur des Rotzbacillus. Giorn. della R. Soc. ed Accad. vet. Ital. S. 301. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1906, S. 43.

- Tröster, C.: Über die Malleinimpfung bei Truppenpferden. *Zeitschr. f. Vet.-Kd.* Bd. 7, S. 21.  
 — Bericht über die bei mit Mallein geimpften Truppenpferden gemachten Erfahrungen im Jahre 1895. *Zeitschr. f. Vet.-Kd.* Bd. 8, S. 11—14.  
 — Einige Bemerkungen über die Formen des Rotzbacillus im Anschluß an ein Referat über die in der *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 33, H. 2, erschienene Arbeit von Dr. M. Conradi: „Die Hyphomycetennatur des Rotzbacillus. *Zeitschr. f. Vet.-Kd.* Bd. 12, S. 364—367. 1900.  
 — Zur Diagnose der Rotzkrankheit. *Zeitschr. f. Vet.-Kd.* Bd. 14, S. 372—374. 1902.  
 — Zur Serodiagnose der Rotzkrankheit. *Zeitschr. f. Vet.-Kd.* 1910, S. 177—178.  
 — Über die Herstellung von flüssigem Mallein nebst einigen Bemerkungen über die Augenprobe. *Zeitschr. f. Vet.-Kd.* Jg. 28, S. 33—36. 1916.  
 Trofimo: Zur Frage über die Diagnostik des Rotzes. *Arch. f. Vet.-Wiss.* S. 134—152. Ref. *Ellenberger-Schütz Jg.* 1902, S. 35.  
 Trouette: Sur le diagnostic clinique des localisations nasales de la morve et de la lymphangite épizootique. *Bull. de méd. vét.* Bd. 90, S. 164—165. 1913.  
 Turro: Toxin des Rotzbacillus. *Rec. de méd. vét.* S. 96. Ref. *Ellenberger-Schütz Jg.* 1908, S. 50.  
 Uelzen, P. A.: Is behoudeling von kwaden-droes oon te bewelen of moet het von Regeeringswege verboden worden? *Tierärztl. Blätter f. Niederl.-Indien* Bd. 7, S. 15.  
 Unzeitig, H.: Ergebnisse der Rotzbekämpfung in der siebenbürgischen Armee 1917 bis 15. April 1918. *Wien. tierärztl. Monatsschr.* 1918, S. 264—272, 289—306, 321—339.  
 Valentin: Angeborener Rotz bei einem 4 Tage alten Fohlen. Ref. *Ellenberger-Schütz Jg.* 1906, S. 43.  
 Vallée: Über die Cutis- und Ophthalmoreaktion beim Rotz. *Bull. de la soc. centr.* Bd. 84, S. 359. Ref. *Ellenberger-Schütz Jg.* 1907, S. 45.  
 Vallée und Panisset: Über die Malleinreaktion. *Bull. de la soc. centr.* Bd. 82, S. 231—233.  
 van der Vack und Schow: Ein Fall von *Malleus chronicus* beim Menschen. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis* Bd. 118, S. 743. 1914.  
 Vanney, Albert: Du précipito-diagnostic de la morve. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 68, S. 700—701. 1910.  
 Vecchia: Sulla diagnosi della morva colla iniezione di malleina. *Clin. vet.* Bd. 19, S. 415.  
 Vehse, H.: Beiträge zum Wachstum des Rotzbacillus unter besonderer Berücksichtigung der Malleinbildung. *Monatsschr. f. prakt. Tierheilk.* Bd. 31, S. 363—382. 1920. Inaug.-Diss.: Berlin 1920.  
 v. Velzen, D. A.: Proeven met Malleine als diagnosticum by occulten Kwaden-droes. *Tierärztl. Blätter f. N.-Indien* Bd. 7, S. 50. Ref. *Ellenberger-Schütz Jg.* 1894, S. 40.  
 Villar: Mallein und Tuberkulin. *The vet. journ.* Bd. 16, S. 382—394. 1909.  
 Vladesco, R. et J. Popesco: Substances thermosolubles dans le sérum des chevaux morveux. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 78, S. 492.  
 Vollers: Malleinimpfung. *Mitt. f. Tierärzte* H. 6 u. 7. Ref. *Ellenberger-Schütz Jg.* 1896, S. 35.  
 Vryburg, B.: Oenderzoekop Kwaden droes. *Tierärztl. Blätter f. N.-Indien* Bd. 8, S. 109.  
 Wade, E. M.: The laboratory diagnosis of glanders. *Journ. of infect. dis.* Bd. 12. 1913. Ref. in *Exp. stat. rec.* Bd. 29, S. 284.  
 Wagenoff, S. W.: Zur Frage über die breite Anwendung des Malleins. *Arch. f. veterinarisch Nauk* 1910, Nr. 2. Ref. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 49, S. 177. 1911.  
 Wagenow und Oskolkow: Über Pseudorotz. *Journ. f. allg. Vet.-Med., St. Petersburg*, Nr. 1, S. 40—41. Ref. *Ellenberger-Schütz Jg.* 1906, S. 43.  
 Waldmann, O.: Untersuchungen über die Brauchbarkeit der Konglutinationsmethode für die Serodiagnose der Rotzkrankheit der Pferde. *Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk.* Bd. 40, S. 382—394. 1914.  
 — Versuche zum Nachweis der Anaphylaxie bei rotzkranken Pferden. *Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk.* Bd. 44, H. 3 u. 4. 1918.  
 — Die Bedeutung der neueren Komplementablenkungsmethoden für die Serodiagnose der Rotzkrankheit. *Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk.* Bd. 42, S. 194—232. 1916.  
 — Entgegnung auf die Ausführungen Dr. Pfeilers in dem Referat über die Arbeit von Fröhner: „Ergebnisse der im Auftrage des Preußischen Landwirtschaftsministeriums vorgenom-

- menen vergleichenden Rotzuntersuchungen größerer Pferdebestände mit Malleinaugenprobe und Blutprobe.“ Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1916, S. 570.
- Watson, E. A.: On the therapy of glanders with special reference to glanders in man. Journ. of the Americ. vet. med. assoc. 1924, S. 146.
- Sur la sérothérapie de la morve dans 1½ espèce humaine en particulier. Rec. de med. vet. 15. April 1924.
- Watson, E. A. and L. M. Heath: Studies of biological preparations by complement-fixation-methodes. I. Mallein: Antigenic variations and a proposed method of standardization. Journ. of the Americ. vet. med. assoc. Bd. 61, S. 503. 1922.
- Wegener, W.: Über den Wert der Meistagminreaktion beim Rotz und der Brustseuche der Pferde. Vet. med. Inaug.-Diss. Berlin 1913.
- Wenzel: Beitrag zu den Malleuserkrankungen beim Löwen. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1911, Nr. 13, S. 192—193.
- Weskamp: Die Malleinaugenprobe. Ihr Einfluß auf den Ausfall der Blutuntersuchung und ihr Wert im Vergleich zu den serodiagnostischen Methoden bei Ermittlung der Rotzkrankheit der Pferde. Diss.: Hannover 1918.
- Wilenz, G.: Wiederholte Malleinimpfungen und ihre therapeutische Bedeutung. Veterinnaire Skin 1908, Nr. 11/12. Ref. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 42, S. 522. 1909.
- Wilke, O.: Der Wert der Lidprobe beim Rotz. Monatsh. f. prakt. Tierheilk. Bd. 32, S. 245. 1921. Inaug.-Diss.: Berlin 1921, S. 245—250.
- Wills, J. G.: Prevalence of glanders, common modes of dissemination control and eradication. Americ. vet. rev. Bd. 42, S. 51—58. 1912.
- Winterberger, J.: Untersuchungen über das Verhalten der spezifischen Immunkörper im Verlaufe des chronischen Rotzes, über die anatomische und histologische Diagnose und Differentialdiagnose des Knötchenrotzes sowie über die Selbstheilung des Rotzes. Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. Bd. 30, S. 193—264. 1920.
- Serodiagnose der Rotzkrankheit. Feldtierärztl. Mitt. d. k. u. k. 2. Armee, Nr. 6, S. 77. Beilage d. Nr. 28 d. Feldärztl. Blätter d. k. u. k. 2. Armee. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1917, S. 22.
- Wirtz: Allgemeiner Rapport der Mallein-Probeimpfungen in 1892 vorgenommen vom Staat in Niederland. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1896, S. 36.
- Allgemeiner Bericht über Versuche mit Malleineinspritzungen zur Konstatierung des Rotzes, welche 1896 auf Befehl der Regierung vorgenommen wurden. Holl. Zeitschr. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1898, S. 37.
- Allgemeiner Bericht über Versuche mit Malleineinspritzungen zur Erkennung des Rotzes, welche 1897 in den Niederlanden auf Befehl der Regierung vorgenommen wurden. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1899, S. 45.
- Allgemeiner Bericht über Versuche mit Malleineinspritzungen, welche 1899 von seiten der Regierung in den Niederlanden zur Erkennung der Rotzkrankheit angeordnet wurden. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1901, S. 45.
- Allgemeiner Bericht über Versuche mit Malleineinspritzungen, welche im Jahre 1900 von seiten der Regierung in den Niederlanden zur Erkennung der Rotzkrankheit angeordnet wurden. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1902, S. 36.
- Allgemeiner Bericht über Versuche mit Malleineinspritzungen, welche im Jahre 1902 von seiten der Regierung in den Niederlanden zur Erkennung der Rotzkrankheit angeordnet wurden. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1904, S. 47.
- Allgemeiner Bericht über Versuche mit Malleineinspritzungen, welche im Jahre 1903 von seiten der Regierung in den Niederlanden zur Erkennung der Rotzkrankheit angeordnet wurden. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1905, S. 50.
- Allgemeiner Bericht über Versuche mit Malleineinspritzungen, welche im Jahre 1904 von seiten der Regierung in den Niederlanden zur Erkennung der Rotzkrankheit angeordnet wurden. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1906, S. 44.
- Wladimiroff, A.: Über die Empfindlichkeit der Tiere dem Rotzgift gegenüber. Arch. des sciences biolog. de St. Petersburg IV, 1. Ref. Ellenberger-Schütz Jg. 1895, S. 36.
- Whitmore, A.: An account of a glanders-like disease occurring in Rangoon. Journ. of hyg. Bd. 13, S. 1. 1913. Ref. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 58, S. 551. 1913.

- Witte, H.: Das weiße Blutbild bei der Rotzkrankheit der Pferde. *Monatsschr. f. prakt. Tierheilk.* Bd. 31, S. 429—446. 1920.
- Über die Ophthalmoreaktion bei Rotz. *Berlin. tierärztl. Wochenschr.* 1908, Nr. 3, S. 50 bis 52.
- Wladimiroff, A.: Zur Frage der Rotzdiagnose mit Hilfe der passiven Anaphylaxie. *St. Petersburger med. Wochenschr.* 1910, S. 608. *Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 49, S. 177. 1911.
- Wladimiroff und A. S. Schirnoff: Beitrag zur Lehre von der lokalen Malleinreaktion. *Arch. f. Veterinarisch Nauk Juni* 1907. *Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 42, S. 512. 1909.
- Wüstefeld: Der Rotzkrankheit sehr ähnliche Symptome bei Pferden. *Magazin f. Tierheilk.* Jg. 1841, S. 294—303.
- Woadeock: A case of glanders. *Lancet* Bd. 1, S. 289. 1906.
- Wolff, G.: Ein akuter Fall von Rotz. *Berlin. klin. Wochenschr.* Bd. 24, S. 630—631.
- Beitrag zur Serodiagnose der Rotzkrankheit. *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* 1919, S. 436 bis 437.
- Woodruff, Harold, A.: Anthrax and glanders. Two diseases of animals transmissible to man. *Journ. of the Koy, Inst. of publ. Health* Bd. 17, Nr. 4. 1909. *Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 45, S. 579. 1909.
- Wright, J. M.: Der Rotz und seine Bekämpfung. *Americ. vet. rev.* Bd. 22, Nr. 10, S. 649 bis 657.
- Zamfirescu: Das Mallein als Rotzdiagnosticum. *Archiva vet.* Jg. 3, S. 22—34, 88, 98, 133—145. (Rumänisch.) *Ref. Ellenberger-Schütz* Jg. 1906, S. 44.
- Mallein in der Diagnostik des Rotzes. *Archiva vet.* Bd. 4, S. 217. (Rumänisch.) *Ref. Ellenberger-Schütz* Jg. 1907, S. 44.
- Zijverden: Rotz unter den Pferden der Utrechter Tram-Gesellschaft. *Holl. Zeitschr.* Bd. 26, S. 363—372.
- Zingle, M.: Über einen seltenen, durch Morbus maculosus komplizierten Fall von Rotz beim Pferde. *Zeitschr. f. Inf.-Krankh. d. Haustiere* Bd. 15, S. 39—48. 1914.
- Zorn: Ergebnisse der in den Pferdebeständen des immobilen IV. Armeekorps während der Monate April, Juni 1915 ausgeführten Malleinprobe. *Zeitschr. f. Vet.-Kd.* Jg. 27, H. 8, S. 233.
- Zurkan, J.: Zur Frage der Bildung von spezifischen Antikörpern im Blute von Pferden unter der Einwirkung von Rotzantigenen. *Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere* Bd. 10, S. 473—480. 1911.

# VII. Ergebnisse physikalisch-chemischer Untersuchungen beim serologischen Luesnachweis.

Von

W. Weisbach-Dresden.

## I. Die Entwicklung der Methoden zum serologischen Luesnachweis.

Von den ersten Veröffentlichungen Bordets bis zur Wassermannschen Reaktion liegt allen Arbeiten der Gedanke zugrunde, es müsse sich eine spezifische Antigen-Antikörperreaktion finden lassen, mit Hilfe derer man ein Urteil über Vorhandensein oder Fehlen syphilitischer Erkrankung abgeben könnte.

Nachdem aber Landsteiner die komplementbindende Eigenschaft von Kolloiden festgestellt hatte und Moreschi und Gay enge Beziehungen zwischen Komplementbindung und Präcipitation nachgewiesen hatten, denen sich zahlreiche andere Autoren zugesellten, kamen Elias, Porges, Neubauer und Salomon zu der Auffassung, daß die Wassermannsche Reaktion auf der Fällung zweier miteinander reagierender Kolloide beruhe, die das Komplement adsorbieren. War es inzwischen doch auch schon Marie und Levaditi gelungen, zu zeigen, daß Normalorganextrakte dieselben Erscheinungen zeitigten wie Extrakte aus Lebernluetischer Föten, und stellten andere Autoren nacheinander die Wirksamkeit der verschiedensten Substanzen, wie reiner Lipide, als Extraktersatz fest. Nach Elias, Porges, Neubauer und Salomon sind als reagierende Bestandteile gewisse hydrophile Kolloide des Extraktes und Globuline des Serums anzusehen, die infolge einer geringeren Stabilität imluetischen Serum eine größere Fällungszone verursachen. Diese Fällungen zeigte Jacobsthal zuerst im Ultramikroskop. Bald folgten die Arbeiten von U. Friedemann und P. Schmidt, welche zeigten, daß die Wassermannsche Reaktion an die Globulinfraktion des Serums gebunden ist, wobei P. Schmidt die ausgesprochen elektrisch negative Ladung des Extraktkolloids feststellte, sowie eine Umladung desselben in positivem Sinne, wenn es mit einer Globulinlösung vermischt wurde. Er konnte ferner zeigen, daß bei Anstellung der Wassermannschen Reaktion mit Globulinlösungen die Stärke der Opalescenz solcher Lösungen annähernd parallel ging mit der Stärke des Ausfalls der Wassermannschen Reaktion. Leichtere bis stärkere Opalescenz zeigten auch aktive Eklampsiesera und Normalsera, welche in aktivem Zustande einige Tage im Eisschrank aufbewahrt worden waren.

Neben diesen theoretischen Untersuchungen zeitigte die Kolloidtheorie auch mannigfache praktische Versuche. Man hoffte durch Benutzung der Fällungs-



erscheinungen einen Ersatz für die verwickelte Komplementablenkungsmethode zum Nachweis der Lues zu schaffen. Die ersten derartigen Versuche stammen von Fornet und Schereschewsky, welche gelegentlich eine Präzipitation nachweisen konnten, wenn sie Sera von sekundärsyphilitischen Patienten mit Seren von metasyphilitisch Erkrankten durch Überschichtung zusammenbrachten. Eine Präzipitation beobachtete auch L. Michaelis beim Mischen eines Luetikerserums mit einem Lues-Leberextrakt. Es folgten die Lecithinausflockungsversuche von Meier und Porges und bald die Klausnersche Reaktion, die das Auftreten einer Ausflockung beim Zusammenbringen von Luetikerserum mit Aqu. dest. als Indicator benutzte. Zeitlich folgten die Versuche von Elias - Porges - Neubauer und Salomon, die Versuche von Paris und Sabarèanu mit der Ausflockung von Natrium glykocolicum, die Nonne-Apeltsche Reaktion der Liquorausflockung mit Buttersäure und Natron bzw. Ammonsulfat sowie die Jacobsthalsche Methode, die sich des Ultramikroskops zur Demonstration der Ausflockung bediente. Weiterhin versuchte Bruck erst durch Salpetersäure, dann durch Milchsäure und Alkohol Unterschiede in der Ausflockbarkeit von normalen undluetischen Seren zu zeigen.

Der Vollständigkeit halber seien hier auch die verschiedenartigen Methoden erwähnt, die zwischendurch versuchten, auf verschiedenste Weise Unterschiede im Verhalten normaler undluetischer Sera festzustellen, wenngleich diese Methoden abseits der nachfolgenden Erörterungen stehen. Es sind die Methoden von Schürmann ( $H_2O_2$ -Phenol-Eisenchlorid), Landau (Jodöl), die Weichardtsche Epiphaninreaktion, die Konglutination nach Karvornen, die Gerinnungsreaktion von Hirschfeld und Klinger, die Ascolische Meio-stagminreaktion.

Im Gegensatz zu diesen Methoden bahnten die sog. Ausflockungsreaktionen nach Sachs-Georgi und Meinicke den Weg zur Erkenntnis der physikalisch-chemischen Zusammenhänge beim Zustandekommen sowohl des Flockungsphänomensluetischer Sera als auch der Komplementbindung bei der klassischen Wassermannschen Reaktion. Die Methoden von Hecht und Bruck bieten nichts grundsätzlich Neues auf diesem Gebiet, ebensowenig die Trübungsreaktionen von Dold und Meinicke, da diese beiden letzteren Methoden nur Zwischenstadien im Verlauf einer Reaktion darstellen. Als neu ist hier die Fixierung einer dispersen Phase durch Formol zu erwähnen, eine Methode, die Dold in die Versuchsreihen brachte.

Es hieße Eulen nach Athen tragen, wollte ich hier in gedrängter Kürze des näheren auf die einzelnen Methoden eingehen, die, wie vorstehend angedeutet, zum Nachweis der Lues herangezogen worden sind, um so mehr, als soeben alle diese Fragen in umfassender Weise in dem von Bruck herausgegebenen Handbuch der Serodiagnose der Syphilis von ihm selbst, Jacobsthal, Kafka und Zeissler behandelt worden sind.

Gern aber folge ich der Aufforderung des Herausgebers dieser Ergebnisse, eine kurze Zusammenfassung der neuesten Versuchsergebnisse zu bringen, die die Auffassung über die Wassermannsche Reaktion als Kolloidreaktion, für die Bedeutung der Serumglobuline bei dieser Reaktion und über den Gesamtmechanismus der Reaktion bedingen.

## II. Physikalisch-chemische Untersuchungen von Blutserum.

Gerade die Flockungsreaktionen nach Sachs-Georgi und Meinicke bieten einen guten Angriffspunkt für die Erforschung des Mechanismus der Luesserumreaktionen, weil sie einerseits hinsichtlich der Verwendung von alkoholischen Organauszügen mit der Wassermannschen Reaktion übereinstimmen, andererseits außer diesen Organauszügen und iso- bzw. hypertonischer NaCl-Lösung nur noch das fragliche Serum benutzen.

Wenden wir uns zunächst dem Serum und seinen Bestandteilen zu, so finden wir, daß ein Teil der Autoren, die Verfechter der sog. Lipoidbindungstheorie, jedwede Beteiligung der Globuline an dem Zustandekommen der Reaktion leugnet, während andere mit uns die Ansicht vertreten, daß den Globulinen des Serums die ausschlaggebende Bedeutung für die Reaktion zukommt. Der eigentliche Vertreter der Lipoidbindungstheorie, Meinicke, ist sehr bald von dieser abgekommen. Vermutete er zunächst, daß die Lipoide des Serums eine Bindung mit den Lipoiden des Organextraktes eingingen, so gibt er neuerdings der Auffassung Ausdruck, daß es sich bei den Flockungsreaktionen doch um eine Bindung der Serumglobuline mit den Extraktlipoiden handeln könnte. In positiven Fällen gestalte sich die Bindung unter Abwanderung von Kochsalzionen so fest, daß die entstehenden Flocken sich durch Kochsalz nicht wieder in ihre beiden Komponenten zerlegen lassen, im Gegensatz zu den Flocken negativer Sera. Besonders aber Epstein und Paul verfechten auch jetzt noch die Ansicht, daß speziell für die Meinicke-Reaktion die Phosphatide des Extraktes die für die Meinicke-Reaktion wesentlichen Bestandteile darstellen, daß dagegen die Globuline des Serums bedeutungslos seien.

Als wichtige Stütze ihrer Annahme führen sie an, daß nach ihren Untersuchungen die Flocken positiver Reaktionen fast ausschließlich aus alkohol-löslichen Lipoiden bestanden. Die Untersuchungsergebnisse stehen denen von Klostermann und Weisbach gegenüber, die in den Flocken der Sachs-Georgi-Reaktion Lipoide und Globuline in dem Volumen nach fast gleichen Mengen nachweisen konnten.

Nachdem in einer Arbeit von Gloor und Klinger die Beteiligung der Globuline an dem Prozeß der verschiedenen Methoden zum Nachweis der Lues geleugnet worden war, muß hier zunächst betont werden, daß in Ermangelung einer anderen anerkannten Definition alle diejenigen Eiweißbestandteile des Blutserums als Globuline angesprochen werden müssen, die bei Halbsättigung mit Ammonsulfat unter optimalen Bedingungen (Eisschrank) aus dem Serum ausfällbar sind. Sehr stark verankerte Restglobuline sind nach Pauli aus Serum nicht einmal so, ja kaum durch eine 8wöchige Dialyse des Serums gegen Aqu. dest. aus dem Serum vollständig herauszufallen. Diejenigen Arbeiten, welche nach der von Sachs und Altmann angegebenen Methode zur Entfernung der Globuline aus dem Serum arbeiteten (wonach das Serum mit der 9fachen Menge  $\frac{n}{300}$  HCl zu versetzen und nach  $\frac{1}{2}$ stündigem Stehen abzuzentrifugieren ist), können daher keinen Anspruch auf Stichhaltigkeit ihrer Schlußfolgerungen bezüglich der Serum-Albuminbedeutung ergeben. Versetzt man nämlich solch klar abzentrifugiertes „globulinfreies Serum“ mit der gleichen Menge warmgesättigter Ammonsulfatlösung und läßt das Gemisch auch nur kurze

Zeit bei Zimmertemperatur stehen, so erhält man einen dickflockigen Niederschlag von Globulinen. Wenn die Untersucher in ihrer globulinfreien Albuminfraktion die Salzsäure durch  $\frac{1}{60}$ -Kalilauge neutralisieren, so verhindern sie dadurch allerdings das Auftreten späterer Globulintrübungen während des weiteren Verlaufs ihrer Versuche. Ebenso wenig genügt die etwa 1stündige Durchleitung von  $\text{CO}_2$  durch 10fach mit Aqu. dest. verdünntes Luetikerserum, um das gesamte Globulin aus diesem zu entfernen. (Kontrolle mit Ammonsulfat.) Aus diesem Grunde erscheinen auch die Schlußfolgerungen Renaux' nicht stichhaltig, welcher fand, „daß die Stoffe, welche bei Antigegenwart Komplement binden, nur mitunter und vollkommen unabhängig von der Stärke des unbehandelten Serums sich in der ‚Globulinfraktion‘ finden, während der Albuminanteil häufig eine beträchtliche Menge der Reagine, mitunter die Gesamtquantität, enthält“. Bei Unterstützung der Kohlensäureausflockung durch eine gewisse Menge emulgierter Lipide ging allerdings bei ihm die Gesamtmenge der Reagine in die „durch  $\text{CO}_2$  ausgefallte Globulinfraktion“ über, während die Albuminfraktion negativ reagierte.

Im Gegensatz also zu den willkürlichen Begrenzungen des Globulinbegriffes durch manche Autoren erschien es erforderlich, die festgelegten Quoten der Globulinfraktion auf ihr Verhalten im normalen und im luetisch veränderten Blutserum zu untersuchen. Es handelt sich um die sog. Fibrinoglobulinquote, welche bei Absättigung des Serums mit 24% Ammonsulfat ausflockt, die Euglobulinquote, zu deren Ausflockung 33% Ammonsulfat erforderlich sind, und um die restliche Pseudoglobulinquote, die bei einer Halbsättigung des Serums mit Ammonsulfat sich aus dem Serum absondert (schon bei 46%).

Unter Berücksichtigung dieser Einteilung konnte ich an Hand zahlreicher Versuchsreihen verschiedene Tatsachen nachweisen, die in positivem Sinne für die Bedeutung der Serumglobuline für den Ausfall der Wassermannschen Reaktion und der Flockungsreaktionen sprechen. Quantitativ fand sich zwischen den Globulinen normaler und luetischer Sera kein Unterschied. Dagegen bestehen qualitative Unterschiede insofern, als die Globuline luetischer Sera leichter ausflockbar sind. Sie sind nach Abderhalden durch den luetischen Prozeß „zustandsfremd“ geworden, denn sie sind labilisiert. Es konnte weiter gezeigt werden, daß die Gesamtglobuline eines Serums in 2 Fraktionen geteilt werden können, in eine thermolabile und in eine thermostabile. Als thermostabil sind die Globuline zu bezeichnen, die in ausgeflocktem Zustande einer 24stündigen Erwärmung auf  $37^\circ$  standhalten und nicht wieder in Lösung gehen. Es wurde gezeigt, daß die thermostabilen Globuline die schwerer flockbaren sind, und daß die untere Grenze für die Ausflockung thermostabiler Globuline etwa bei einer Ammonsulfatabsättigung von 30% zu suchen ist. Je leichter flockbar also die Gesamtglobuline eines Serums sind, desto mehr thermostabile wird man schon mit etwa 30% Ammonsulfatabsättigung aus einem solchen Serum ausflocken können. Eine entsprechende Ammonsulfatabsättigung dürfte demnach wohl geeignet sein, festzustellen, ob eine beträchtliche Labilisierung der Gesamtglobuline eines Serums vorliegt oder nicht (Indicator: die Menge der geflockten thermostabilen Globuline). Handelt es sich aber um geringere Labilisierungsgrade, so rücken die Kurven der geflockten Mengen bei gleicher Ammonsulfatkonzentration so nahe zusammen, daß Versuchsergebnisse

schon bald innerhalb der Fehlergrenze liegen können. Da der Grad der Labilisierung der Serumglobuline parallel geht dem Ausfall der Wassermann-Reaktion, so dürfte also eine Differenzierung normaler und schwachluetischer Sera mittels Ammonsulfatausfällung nicht einwandfrei möglich sein.

Bezüglich der eingehenden Untersuchungen Brucks über das serochemische Verhalten derluetischen gegenüber normalen Seren ist zu sagen, daß seinen Methoden derselbe Fehler anhaftet wie der einfachen Ausfällung der Globuline durch Ammonsulfat. Sämtliche von ihm angewandten Reagenzien arbeiteten zu grob, die Ausflockungsbreite des „Extraktersatzes“ war eine zu große, sie überbrückte die schmale Zone, welche oft zwischen der Ausflockbarkeit der normalen und der schwächerluetischen Seren liegt, so daß eine Differenzierung schwächer positiver und normaler Seren nicht möglich war. Somit mußten vielfach unspezifische Reaktionen zustande kommen. Das gelegentliche Vorkommen starker Flockung bei normalen Seren, d. h. bei Seren von Patienten, bei denen Lues auszuschließen war, dürfte auf nachträgliche Dispersitätsveränderungen der Serumglobuline zurückzuführen sein, über die weiter unten gesprochen wird. Mehr oder weniger gelten diese Bemerkungen für alle anderen Versuche, Unterschiede zwischenluetischen und normalen Seren festzustellen. Diese Methode arbeitete mit Salzentziehung, jene mit Erhöhung der Salzkonzentration u. a. m. Allen hafteten die vorstehend kurz skizzierten Mängel an. Betont sei schon hier, daß aus solchen Seren, die durch ihre Beschaffenheit nach Wassermann Eigenhemmung erwarten ließen, stets sehr leicht mit verhältnismäßig geringen Ammonsulfatmengen thermostabile Globuline ausflockten.

Neben der für unsere späteren Betrachtungen äußerst wichtigen Trennung der thermolabilen von den thermostabilen Globulinen kommt dem Ergebnis einer Versuchsreihe große Bedeutung zu, welche zeigt, daß der Ausfall der verschiedenen Reaktionen zum Nachweis der Lues **unbedingt** an das Vorhandensein bestimmter Globulinquoten gebunden ist.

In gutem Einklang steht dieses Ergebnis mit den physikalisch-chemischen Untersuchungen von R. Stern, den Ergebnissen der Versuchsreihen von Mackie und Harold, während z. B. Skrop zu dem Ergebnis kommt, daß die komplementbindende Substanz weder ein Eiweiß noch ein Lipoid sei. Sie ist nach diesem Autor durch Kataphorese vom Serum trennbar, sie hat ausgesprochen elektrisch-positiven Charakter. Die Substanz ist auch im normalen Serum vorhanden, erfährt aber durch denluetischen Prozeß eine erhebliche Vermehrung. Alle diese Tatsachen sprechen nicht gegen die Bedeutung der Euglobulinfraktion. So betont auch Harold, daß der sog. Wassermann-Körper ausschließlich in der Euglobulinfraktion enthalten ist, und daß der Gehalt an fällbarem Euglobulin inluetischen Seren der Stärke des Ausfalls der WaR. entspreche. Mackie schließlich zieht aus seinen Versuchsreihen folgendes Ergebnis: Wenn man Serum in A-kohlensäure-unlösliches Globulin, B-kohlensäurelösliches Pseudoglobulin und C-Albumin zerlegt, so zeigt sich, daß die Flockung bewirkende Funktion beinahe gänzlich dem Bestandteil B zugehört, während Bestandteil A (selbst unwirksam) die flockende Wirkung von B hemmt. Das Albumin C war unwirksam, hinderte jedoch nicht die Wirkung von B. Bei der WaR. erwies sich A als am meisten wirksam, obgleich B auch eine schwache Reaktion auslöste. Die volle Wirkung kam aber erst durch A + B zur Geltung.

C war immer unwirksam. Berücksichtigt man hierbei das oben über die Definition der einzelnen Globulinfraktionen Gesagte, so entsprechen diese Versuchsergebnisse denen, die als wirksame Komponente das Euglobulin fanden.

Den Ausflockungsversuchen mit Ammonsulfat gingen meine Versuche, mittels Dialyse die Globuline auszuflocken, genau parallel. Auch hier zeigten sich die Globuline luetischer Sera leichter ausflockbar als die Globuline aus Normalseren.

Die Tatsache besonders, daß es möglich ist, den Ausfall der Wassermann-Reaktion und der Flockungsreaktionen umzukehren, indem man eine bestimmte Menge leicht flockbarer Globuline (die infolge des Labilisierungsprozesses auch thermostabile Globuline enthalten) gegen eine gleiche Menge normal flockbarer (nicht labilisierte) Globuline (deren thermostabile Globuline also besonders schwer flockbar sind), austauscht, weist auf die ausschlaggebende Bedeutung des Labilisierungsgrades der Serumglobuline für den üblichen serologischen Luesnachweis hin.

Was Harold (s. o.) für die Euglobulinfraktion hinsichtlich der Menge im Vergleich zum Ausfall der WaR. feststellte, konnte ich für die Ausflockungsgeschwindigkeit verschiedener Blutsera feststellen. Die Ausflockungsgeschwindigkeit mit Organextrakten, wie sie für die WaR. benutzt werden, ging bei den verschiedenen Seren stets parallel der Ausflockungsstärke bei Verwendung von Ammonsulfat oder bei Dialyseversuchen. Luetische Sera flockten stets stärker und schneller als verdächtige und wesentlich schneller und stärker als Normalsera, was P. Schmidt bereits betont hat, der u. a. sagt, daß der charakteristische Unterschied zwischen Normalserum und Luesserum in der größeren Reaktionsgeschwindigkeit gerade des luetischen Gemisches im Anfang des Vorganges zu liegen scheine. Er beobachtete, daß die Tendenz des Globulins zur Flockung und Adsorption desto größer sei, je gröber seine Dispersität wäre. Selbst wenn die Erscheinungen subvisibel blieben, könnten doch beträchtliche Mengen Komplement dabei gebunden werden, wie sich dies aus dem Verhalten der luetischen Globuline bei der WaR. ergebe.

Auch dies konnte ich experimentell belegen und zeigen, daß der Komplementschwund bei der WaR. ausschließlich an das Vorhandensein von freien Oberflächen (visible oder subvisible Flocken) gebunden ist, mit der Einschränkung, daß in statu nascendi der Flockenbildung die Komplementadsorption schneller erfolgt als an fertig gebildeten Flocken.

Diese sämtlichen Versuche weisen nachdrücklich darauf hin, daß das Blutserum unter bestimmten Bedingungen, die sich bis jetzt noch nicht völlig übersehen lassen, so verändert wird, daß die thermostabilen Globuline desselben labilisiert werden. Als thermolabil bezeichne ich dabei diejenigen Globuline, die, einmal ausgeflockt, bei 24stündiger Erwärmung auf 37° in physiol. NaCl-Lösung nicht wieder aufgelöst werden.

Eine derartige mehr oder weniger ausgesprochene Labilisierung findet sich bei verschiedenartigen Krankheiten, insbesondere bei Protozoen- und Spirochätenerkrankungen. Unter diesen scheint sie in unsern Breiten bei der Lues besonders weitgehend zu sein. Auch manche Tuberkulosen sowie Krankheiten mit noch umstrittener Ätiologie zeigen bisweilen eine leichtere Flockbarkeit der Serumglobuline. So fand Christiansen bei 110 Scharlachfällen 10 mal eine

positive WaR., allerdings nur mit cholesterinisierem Antigen. Auf die Bedeutung der Cholesterinisierung kommen wir bei der Extraktfrage noch zu sprechen. Hierher gehören aber die Befunde von P. Schmidt, der bei Eklampsieren in aktivem Zustande oft positive WaR. sah, in inaktivem nicht, und die Beobachtungen von Lasseur und Vermelin, wonach beim Serum von Schwangeren das Komplement ohne Zusatz von Antigen abgelenkt werden kann. Die Frage aktiv und inaktiv und die Komplementablenkung ohne Antigenzusatz, die sog. „Eigenhemmung“, werden uns auch noch zu beschäftigen haben. Jedenfalls bauen sich sowohl die WaR., wie auch die sog. Labilitäts- und Flockungsreaktionen auf dieser Tatsache der Labilisierung der Serumglobuline auf.

Nach P. Schmidt ist die WaR. eine Kolloidreaktion, bei der „das Extraktkolloid von Lipoidnatur und elektrisch negativer Ladung“ durch die Serumglobuline gefällt wird. Folgen wir seiner Annahme, daß sich bei diesem Vorgange jedes Lipoidteil gleichsam mit einer Globulinhülle umgibt, so würde daraus folgen, daß die gesamte geflockte Masse die Oberflächenwirkung ausschließlich von Globulin haben würde. Der reine Globulinanteil könnte trotzdem verhältnismäßig gering sein. Ich konnte im übrigen zeigen, daß z. B. bei den Sachs-Georgi-Flocken ein Verhältnis zwischen Lipoidsubstanzen und Globulin in den Flocken wie etwa 8 : 1 besteht. Unter Berücksichtigung der erheblichen Quellbarkeit des Serumglobulins (etwa 7—8fach) kommen wir jedoch zu etwa gleichen Volumenanteilen von Lipoid und Globulin. Wodurch die oben besprochene Labilisierung der Serumglobuline, welche von ausschlaggebender Bedeutung für die Ausflockung ist, im Falleluetischer Erkrankung bedingt ist, wissen wir zur Zeit noch nicht. Die Möglichkeit ist nicht von der Hand zu weisen, daß dem veränderten Lipoidstoffwechsel im Organismus dabei eine große, vielleicht eine ausschlaggebende Bedeutung zukommt.

Die WaR. benutzt ein relativ schwach und langsam ausflockendes Extraktlipoid. Dieses ist durch entsprechende Verdünnung so eingestellt, daß in der vorgeschriebenen Zeit von 45—60 Minuten bei einer Lufttemperatur von 37° in Seren, deren Globuline durch den Krankheitsprozeß labilisiert sind, eine eben beginnende, kaum ultramikroskopisch sichtbare Flockung eintritt. Das Komplement wird hierbei, wenn eine ausreichend starke, wenn auch subvisible Flockung eintritt, adsorbiert. Dadurch wird es verhindert, in der zweiten Phase der Reaktion bei der Hämolyse in Wirksamkeit zu treten. Es kommt also für die Original-WaR. darauf an, daß der Extrakt in seinem Flockungsvermögen so ausgewählt und eingestellt wird, daß mit den Extraktlipoiden ausluetischen Seren genügend thermostabile Globuline in der vorgeschriebenen Zeit ausgeflockt werden. Nur diese sind imstande, im Brutschrank das adsorbierte Komplement gebunden zu halten. Sind nicht genügend Globuline labilisiert, so entspricht das Ergebnis der Flockung einer zu geringen Absättigung des Serums mit Ammonsulfat, d. h. es werden bei ungenügender Ausflockung zu wenig Globulinoberflächen gebildet, um das ganze zugegebene Komplement zu adsorbieren. Es bleibt ein Teil des Komplementes frei und dieses kann dann bei der zweiten Phase der Reaktion, der Hämolyse, in Funktion treten. Hieraus ergibt sich dann zwanglos das Auftreten incompletter Lösung bis kompletter Hemmung bei verschiedenen Seren. Diese Abstufungen des Komplementverbrauches quantitativ zu verfolgen hat u. a. Kaup mit Erfolg unternommen. Durch das  $\frac{1}{2}$ stündige

vorgeschriebene Erwärmen auf  $56^{\circ}$  werden die Globuline absichtlich etwas stabilisiert (schwerer ausflockend gemacht), so daß von vornherein eine noch größere Labilisierung der Serumglobuline erforderlich ist, wenn eine genügende Flockung eintreten soll. Unspezifische Flockungen werden dadurch möglichst ausgeschaltet. P. Schmidt beobachtete schon bei seinen grundlegenden Studien über das Wesen der WaR., daß tatsächlich in den Luesserum-Extrakt Röhrchen beim längeren Stehen oder Zentrifugieren nach der Bindung bei  $37^{\circ}$  eher und deutlicher Sedimente eintraten als in den Röhrchen mit Normalserum. Der Erfolg war der gleiche, ob er mit oder ohne Komplement arbeitete. Es waren dies wohl die ersten exakten Beobachtungen einer Flockungsreaktion ohne Komplement.

Die Wirksamkeit der Luesleberextrakte wurde im Gegensatz zu der Beobachtung von Durupt, welcher mit Luesleberextrakten 15% mehr positive Ergebnisse erzielte als mit Normalorganextrakt, von mir nicht größer gefunden als die von Normalorganextrakten. Auf Grund der kolloidchemischen Betrachtungsweise erklären sich viele Fälle von Eigenhemmung der Serumkontrollen dadurch, daß die Serumglobuline entweder durch äußere Einflüsse oder aber durch sehr starkeluetische oder andersartige Affektionen so erheblich labilisiert sind, daß sie im Reagensglas bei entsprechender Verdünnung ohne Zutun eines Antigens schon selbst flocken und dabei das Komplement ganz oder teilweise adsorbieren, wie das oben für Schwangerensera erwähnt wurde. Besonders wichtig ist dieser Umstand zur Erklärung des Phänomens der Eigenhemmung bei Seren, bei denen auf Grund des klinischen Befundes eine stark positive Reaktion zu erwarten war.

Ein anderes Phänomen, das gelegentlich beobachtet wird, ist negativer Ausfall der WaR. in Fällen, wo klinisch stark syphilitische Erscheinungen vorliegen. Es findet kolloid-chemisch ebenfalls eine zwanglose Erklärung. Die Fähigkeit, Komplement zu adsorbieren, ist bei den Seren am größten in statu nascendi der Flockung, also in dem Zeitpunkt, wo die Oberflächenänderung offenbar am größten ist. Trifft nun ein sehr ausflockungsbereites Extrakt mit einem Serum zusammen, dessen Globuline sehr stark labilisiert, also auch besonders flockungsbereit sind, so ist die Möglichkeit gegeben, daß der Flockenbildungsprozeß so rasch fortschreitet, daß die Verkleinerung der Gesamtoberfläche schon weit vorgeschritten ist, bis das Komplement dem System zugesetzt wird. Dieser Umstand verdient in solchen Laboratorien Beachtung, in denen große Serienuntersuchungen täglich vorgenommen werden. Hier vergeht unter Umständen ziemlich lange Zeit, bis das Komplement dem System Extrakt und Serum zugesetzt wird.

Es empfiehlt sich daher, bei der Ausführung der WaR. zunächst die Serumverdünnung auf die einzelnen Röhrchen zu verteilen und dann Extrakt und Komplement möglichst unmittelbar nacheinander in die einzelnen Röhrchen zu füllen.

Über entsprechende Beobachtungen mit Tuberkuloseseren werde ich an anderer Stelle zu berichten Gelegenheit haben. Die von Daranyi angegebene Reaktion der Kolloidlabilität des Serums bei Toxinbildung im Organismus, besonders bei aktiver Tuberkulose, ist zwar bezüglich der praktischen Verwertbarkeit auf Grund meiner Nachprüfungen noch recht verbesserungsbedürftig, basiert aber auf durchaus exakt nachweisbaren Phänomenen. Auch hinsichtlich

der v. Wassermannschen neuen Reaktion zum Nachweis aktiver tuberkulöser Prozesse weisen alle Versuche darauf hin, daß es sich auch hier nur um eine Methode handelt, bei der durch den Grad der Flockungsbereitschaft des gewählten Antigens der Labilitätsgrad der Serumglobuline erfaßt wird.

Von anderen Anschauungen ausgehend kommt z. B. Neukirch zu demselben Ergebnis, daß die WaR. dann am stärksten ist, wenn Extrakt, Patientenserum und Komplement sofort miteinander gemischt werden. Die von demselben Autor beobachteten Unterschiede zwischen „Wärmeflocken“ und „Kälteflocken“ finden in meinen Ammonsulfatausfällungsversuchen ihre Bestätigung und experimentelle Begründung.

Irgendwelche Anhaltspunkte dafür, daß bei der Wassermann-Reaktion spezifischen amboceptorartigen Luesreaginen, gleich welcher Herkunft, irgendeine Rolle zukommt, konnten bei den vorstehenden Untersuchungen über den Mechanismus dieser Reaktion nicht gefunden werden.

Die Reaktion stellt sich, wie schon Herzfeld und Klinger betonten, als eine einfache Eiweißfällungsreaktion dar, bei der das Ergebnis einerseits abhängig ist von der experimentell festgestellten Flockungsbereitschaft des Extraktes beim Zusammentreffen mit Serumglobulinen, andererseits von dem Grade der Labilisierung der Serumglobuline im Organismus und von den nachträglich eingetretenen Veränderungen dieses Labilisierungsgrades, sei es durch Transport, sei es infolge der mannigfachen Manipulationen, denen das Serum bis zur endgültigen Feststellung des Labilisierungsgrades unterworfen werden muß. Beim Altern einer verdünnten Stärkelösung findet nach Wo. Ostwald eine Dispersitätsverringerung statt. Ein paralleler Vorgang dürfte das Positivwerden nach Wassermann bei gealterten aktiven Normalseren bedingen.

Insonderheit aus den Versuchen, bei denen ich Gelegenheit nahm, die WaR. und die Reaktion nach Sachs - Georgi willkürlich zu vermengen, geht hervor, daß es sich bei letzterer um ganz denselben Vorgang wie bei der ersten Phase der WaR. handelt, d. h. um Ausflockung der Serumglobuline mit dem Extraktkolloid. Die Spezifität für Lues wird lediglich durch quantitative Unterschiede in der einen oder anderen Richtung verschoben. Da die Komplementbindung beim Ausbleiben einer Flockung nicht erfolgt, dürfte hiermit auch die Bechold'sche Forderung des Nachweises des Kolloidphänomens erfüllt sein.

Die S.-G.-R. braucht allerdings einen stärker flockenden Extrakt als Wassermann (dies wird durch entsprechende Verdünnungsvorschrift und durch Cholesterinzusatz erreicht), da sie ja die Flocken selbst als Indicator für die Ablesung sichtbar machen muß. Durch diese „Verstärkung“ des Extraktes wird aber andererseits bewirkt, daß eine wesentlich geringere Labilisierung der Serumglobuline für dieses Extrakt nötig ist als für ein Wassermann-Extrakt. Unter dem Einfluß eines solchen starken Extraktes gelangen gelegentlich sogar die leichtest flockbaren Globuline aus Normalseren zur Ausflockung. Diese leicht flockbaren Globuline sind aber im Brutschrank wieder löslich, da sie der thermolabilen Quote angehören, wie durch unsere Versuche mit Ammonsulfatfällung gezeigt werden konnte. Beläßt man also das Extraktserumgemisch 24 Stunden im Brutschrank, so sind nur noch thermostabile Globuline geflockt und mit



solchen kann das S.-G.-Extrakt (infolge seiner Einstellung) nur aus Seren ausflocken, deren Globuline im ganzen erheblich labilisiert sind. Die vorherige  $\frac{1}{2}$ stündige Erwärmung auf  $56^\circ$  und die dadurch bedingte Stabilisierung der Serumglobuline ist für die Ausschaltung unspezifischer Flocken bei der S.-G.-R. besonders wichtig. Wenn Wodtke die Verwendung doppelter Serummengen empfiehlt, so kann hierdurch unter Umständen die Flockung stärker werden, da mehr flockbares Material vorhanden ist. Wenn Baumgärtel zu der Anschauung kommt, „der positive Ausfall der S.-G.-R. beruhe auf einer Globulinveränderung, infolge deren die Fällung der Globuline durch cholesterinisierte Extrakte, welche in Normalseren nur bei niederen Temperaturen auftritt und bei Erwärmung verschwindet, beimluetischen Serum thermostabil ist“, so erscheint diese Ansicht durch die Ammonsulfatversuche durchaus bestätigt und experimentell begründet.

Sachs selbst hat seine ursprüngliche Auffassung der spezifischen Antigen-Antikörperreaktion immer mehr gewandelt. Vor nicht langer Zeit noch führte er folgendes aus:

„Die thermostabilen, zur WaR. führenden Serumveränderungen, die im allgemeinen für Syphilis charakteristisch sind, könnten aber primär bedingt sein durch eine Veränderung der Lipoidzusammensetzung des Serums usw. . . . Entweder könnten hierzu Globulinveränderungen hinzukommen oder aber die Lipoidveränderung könnte selbst die Ursache für sekundäre Globulinveränderungen sein, die dann an Lipoideiweißverbindungen hängen würden usw.“

In einer der letzten Publikationen aber sagt er, daß zwei Formen der Globulinalteration zu unterscheiden seien. „Eine primäre und im Serum vorgebildete, die der Ausdruck der Labilitätssteigerung und daher für Lues nicht charakteristisch ist, ferner eine sekundäre durch Antigen-Antikörperbildung resp. durch Zusammenwirken von Organextrakt und Luesserum zustandekommende Dispersitätsvergrößerung. Die zweite Wirkung kann durch die erste begünstigt werden, ohne daß diese zur Hervorbringung einer positiven WaR. genügt.“

Im übrigen hat Sachs selbst festgestellt, daß „Globulinveränderungen im Sinne einer gegenüber der Norm verminderten Stabilität an sich oft ausreichen, um im aktiven Serum das Phänomen der WaR. eintreten zu lassen“. Er erkennt auch an, daß die durch solche Globulinveränderungen bedingten physikalischen Serumeigenschaften hochgradig thermolabil sind. Meine Flockungsversuche mit Ammonsulfat und mittels Dialyse zeigen eindeutig, daß die thermostabilen Globuline genau so in jedem Blutserum vorhanden sind wie die thermolabilen. Die thermostabilen sind nur die schwerer ausflockbaren. Um sie mit einem gleich stark flockenden Mittel aus einem Serum auszufällen, ist daher eine größere Labilisierung der Gesamtglobuline erforderlich. Hierdurch wird eine Globulinverschiebung in dem Sinne erfolgen, daß sich mehr thermostabile Globuline in der Euglobulinquote finden. Das ist eben das Charakteristicum einesluetischen Serums.

Meinickes „dritte Modifikation“ (D.M.) schließlich hat ein cholesterinärmeres, daher weniger flockungsbereites Extrakt als Sachs-Georgi. Er benutzt aber ein stärker kochsalzhaltiges Milieu als Wassermann und Sachs-Georgi. Er versucht das gleiche zu erreichen wie Sachs-Georgi, läßt die Globuline aber durch nur  $\frac{1}{4}$ stündiges Erwärmen auf  $56^\circ$  etwas weniger stabili-

sieren als die anderen Autoren. Hierdurch erleichtert er seinem Extrakt-Serumgemisch die Flockung, läuft aber Gefahr, mehr Globuline aus normalen Seren mit auszuflocken, so daß gelegentlich sogar thermostabile Globuline aus Normalseren in den Flockungsprozeß hineingezogen werden können, womit bei der S.-G.-R. nicht zu rechnen ist. Ob diese Gefahr durch die Wahl des stark Kochsalzhaltigen Milieus herabgemindert wird, ist noch nicht einwandfrei erwiesen. Wie eigene Versuche zeigten, fanden sich unter 1500 Seren, mit denen die M.-R. (D.M.) angestellt wurde, 140, die ohne Extraktzusatz allein in einem Milieu von 2% Kochsalz flockten. Ein gleiches Ergebnis zeigten dieselben Seren bei der S.-G.-Kontrolle (verdünnter Alkohol) nur in 6 Fällen. Bei diesen Zahlen sind die Fälle, bei denen Eigenflockung in beiden Reaktionen einer Eigenhemmung bei der WaR. parallel ging, nicht berücksichtigt. Fassen wir die Ergebnisse unserer vorstehenden Untersuchungen zusammen, so können wir sagen, daß die Wassermannsche Reaktion und ebenso die Flockungsreaktionen nach Meinicke und Sachs - Georgi, wie auch die früheren serochemischen Untersuchungsmethoden ausschließlich die Tatsache einer verschieden starken Labilisierung (bestimmten Grades) der Serumglobuline zum Ausdruck bringen.

Diese Auffassung bestätigt Taoka, dem mittels Ammonsulfat auch eine völlige Abtrennung der bei der WaR. und den Flockungsreaktionen wirksamen Serums substanz gelang. Auch Ruppel, Ornstein, Carl und Lasch bestätigen das Euglobulin als alleinigen Träger des Reaktionskörpers.

Näherer Erläuterung bedürfen die Versuchsergebnisse, von denen W. Bruck berichtet. Er hat bei Verwendung geeigneter Antigene auch bei allen nicht-luetischen Seren dauernd starke Flockenbildung beobachtet, ohne daß eine Komplementbindung eintrat. Er schließt daraus, daß die Komplementbindung nicht ausschließlich durch die Flockenbildung veranlaßt sein könnte. Vielmehr nimmt er in dem Normalserum einen Körper an, der bei der WaR. trotz Schaffung günstigster kolloidchemischer Bedingungen eine Komplementbindung verhindert. Wegen Mangels an Zeit- und Mengenangaben entzieht sich diese Arbeit der Nachprüfung.

Aus den bisherigen Ausführungen ergibt sich, daß das Antigen, das Extrakt, so gewählt werden muß, daß eine direkte Ausflockung desselben mit thermostabilen Globulinen solcher inaktivierter Sera, bei denen keine für Syphilis charakteristische (besonders hochgradige) Globulinlabilisierung vorliegt, nicht mehr in Betracht kommt.

Ob ein Antigen diesen Bedingungen genügt, läßt sich nur durch Vergleich des Ausfalls der betreffenden Reaktion mit der klinischen Diagnose feststellen.

### III. Physikalisch-chemische Untersuchungen von Organextrakten.

Welche Vorgänge zur Labilisierung der Globuline im Organismus führen oder welche äußeren Umstände das Serum nach der Entnahme in diesem Sinne verändern (Stehenlassen, Schütteln, Zusatz von Fremdkörpern, Bakterien usw.), ist eine Frage, die mit dem Mechanismus der Reaktionen an sich nichts zu tun hat. Wohl mag hier dem veränderten Lipoidstoffwechsel nach Wassermann eine wesentliche Bedeutung zukommen.

Aus praktischen Gründen, wie aus theoretischen Erwägungen ist es aber wichtig, die wirksamen Substanzen in den Antigenen kennenzulernen, um durch diese Kenntnis, wenn möglich, eine Handhabe zur konstanten Einstellung solcher Antigene zu erlangen. Damit würde die bisher immer noch erforderliche Prüfung und Austitrierung der Wirkungsbreite jedes einzelnen Antigens wegfallen. Auch dürften derartige Untersuchungen wesentlich zur Klärung der Frage nach dem Mechanismus der Gesamtreaktion beitragen. Während in der Literatur zahlreiche Arbeiten vorhanden sind, die sich mit der Frage der Einstellung der wäßrigen und alkoholischen Organextrakte, mit der Prüfung der Wirksamkeit nach Ablagerung derselben und auch mit der Wirksamkeit einzelner Lipide und anderer Substanzen als Antigen beschäftigen, unternahm ich es gemeinsam mit Klostermann, verschiedene im Handel käufliche Organextrakte chemisch zu analysieren und auf Grund dieser Analyse künstliche Extrakte zusammenzusetzen. Da uns diese künstlichen Extrakte als Antigene keine ganz befriedigenden Resultate gaben, gingen wir dazu über, Organen die in den üblichen Extrakten enthaltenen Bestandteile durch verschiedenartige Extraktionsmittel zu entziehen, um so per exclusionem die Bedeutung der einzelnen Komponenten für das Zustandekommen der fraglichen serologischen Reaktionen festzustellen und dann diese Bedeutung durch Darstellung und Verwendung dieser Komponenten nachzuprüfen.

Unsere Analysen fertig bezogener bzw. selbst hergestellter Organextrakte (nach den bisherigen Vorschriften), sowie Kombinationsversuche mit Lecithin und Cholesterin ergaben, daß in allen diesen Extrakten drei wirksame Komponenten vorhanden sind. Diese drei Komponenten sind erstens Lecithin als reines Phosphatid, dann sog. Lecithalbumine und drittens, je nach Herkunft des Materials oder absichtlicher Zugabe, mehr oder weniger Cholesterin. Bezüglich des Lecithins ist zu betonen, daß selbst das reinste Lecithin (*Lecithinum purissimum ex ovo Merck*) als ein Gemenge verschiedenster Stoffe aufgefaßt werden muß, von denen uns die Eiweißstoffe am meisten interessieren.

Es sind mehrfach sog. Lecithalbumine, d. h. Verbindungen von Lecithin mit Eiweiß beschrieben worden, über deren chemische Zusammensetzung man noch wenig weiß. Beschrieben sind das Kephalin, Lysinogen, Sphingomyelin und Aminomyelin, sie sind im kalten Alkohol fast alle schwer- oder unlöslich, das Lysinogen ist wasserlöslich; sie sind Bestandteile des Blutstromas. An diese reihen sich als präformiert angesprochene Verbindungen das Ovovitellin und das Jecorin, das namentlich in der Leber vorkommen soll, und die Liebermannschen Lecithalbumine an.

Es ist aber von keinem der Körper erwiesen, daß es sich um einheitliche Körper handelt, so ist das Jecorin ein Gemenge von organischen, anorganischen, stickstoffhaltigen und -freien Substanzen nebst einem Phosphatid. Es ist aber nicht sicher, daß dieses Lecithin ist. Der Körper ist in wasserhaltigem Äther und auch in Wasser selbst löslich. Ob es sich aber wirklich um echte Lecithalbumine handelt, die langsam dissoziiert sind, oder nur um verunreinigte Lecithine, ist noch nicht geklärt. Wir haben gesehen, daß sie zum Teil in Äther und Alkohol unlöslich sind und nur bei Gegenwart von Lecithin in Lösung gehen. Um ähnliche Körper muß es sich handeln. Da nach der Behandlung mit Tierkohle keine weitere Ausscheidung erfolgt, so ist wohl am ehesten eine

kolloidale Lösung anzunehmen. Den Namen Lecithalbumine haben wir trotz des Einspruches von Epstein und Paul beibehalten, da sie sich in serologischer Hinsicht wohl nicht anders verhalten werden als Eiweiß und der Name allgemein gebräuchlich ist. Diese sog. Lecithalbumine haben die Neigung, mit labilisiertem Serumglobulin auszuflocken. Der Flockungsvorgang wird durch das als Schutzkolloid wirkende Lecithin verlangsamt, durch das Cholesterin befördert. Für den Flockungsvorgang muß die Lecithinwirkung (als Schutzkolloid des Lecithalbumins und Serumglobulins) möglichst durchbrochen werden. Hieraus erklären sich die Versuchsergebnisse von Meier und Porges, die mit weitgehend gereinigtem Lecithin schlechte, mit möglichst unreinem (lecithalbuminreichem) Lecithin gute Ergebnisse bei Verwendung als Antigen zu verzeichnen hatten. Besteht ein Mißverhältnis zwischen Lecithin und Lecithalbumin, so ist Zugabe des Antagonisten Cholesterin erforderlich. Abhängig ist die zuzugebende Menge naturgemäß auch von dem Eigencholesteringehalt des betreffenden Organextraktes. Je mehr Cholesterin in einem Organextrakt enthalten ist, desto kräftiger wird die Flockung einsetzen, desto schneller wird eine Komplementadsorption erfolgen können, in dem Sinne, wie P. Schmidt diese erste Phase der WaR. in seinen kolloidchemischen Studien über diese Reaktion skizziert hat. Für die S.-G.-R. ist dann eine Sichtbarmachung des eingeleiteten Flockungsvorganges durch gröbere Zusammenballung erforderlich, in ähnlicher Weise, wie P. Schmidt dies für den Vorgang der Serumagglutination ausgeführt hat. Auch hier handelt es sich um zwei verschiedene Phasen, eine erste für die Agglutination spezifische Phase der Oberflächenveränderung und eine zweite, völlig unspezifische Phase der Zusammenballung gleichsam um Krystallisationspunkte herum. Diese zweite Phase dient lediglich der Sichtbarmachung des Vorgangs.

Wäßrige Organextrakte enthalten relativ mehr Lecithalbumin im Verhältnis zum Lecithin, denn von diesen beiden ist das Lecithin in konzentriertem Alkohol leicht und mit abnehmender Konzentration desselben weniger leicht löslich, bis es bei einer Alkoholkonzentration von 70—75% in den kolloidalen Zustand übergeht, während das Lecithalbumin bzw. wieder dessen integrierender Eiweißbestandteil in Alkohol schwer, in Wasser leicht löslich ist. Wir wissen ja von den Phosphatiden, daß sie anorganische und organische Verbindungen auch in solchen Lösungsmitteln zu lösen vermögen, in denen die Verbindungen an sich unlöslich sind. Am bekanntesten ist die Löslichkeit von Traubenzucker in Äther bei Gegenwart von Lecithin, ohne daß der Zucker chemisch gebunden wird, da das Verhältnis von Zucker zu Lecithin nicht stöchiometrisch gleichwertig ist. Für unsere Zwecke ist es wichtig, daß auch Eiweißstoffe, die in Alkohol unlöslich sind, bei Gegenwart von Lecithin gelöst werden. Es ist noch nicht klar, ob es sich hierbei um Adsorptionserscheinungen oder kolloidale Lösungen handelt. Weniger wahrscheinlich aber ist es, daß es sich um leicht dissoziierbare Verbindungen handelt. Wahrscheinlich sind es einfach kolloidal gelöste Stoffe, die sich beim längeren Stehen, wie die Organextrakte zeigen, langsam wieder ausscheiden.

Bei den wäßrigen Organextrakten ist das Verhältnis von Lecithin und Lecithalbumin in einem so günstigen Verhältnis gegenüber den alkoholischen Normalorganextrakten verschoben, daß sie ohne das Hilfsmittel der Cholesterinisierung (die sie ja nicht vertragen würden) diesen gleichwertig in der Funktionstüchtig-

keit sind. Die Beobachtung, daß Luesleberextrakte eine größere Wirksamkeit haben sollen als Normalorganextrakte, kann von mir nicht bestätigt werden. Zum mindesten lassen sich mit Normalorganextrakten bei entsprechender Cholesterinisierung die gleichen Resultate erzielen. Wenn also Unterschiede der Wirkungsbreite beobachtet worden sind, so dürfte dieser Umstand durch die Untersuchungen Benekes erklärt werden, der in syphilitischen Organen wesentlich mehr Cholesterin fand als in Normalorganen. Das Verhältnis der beiden Antagonisten Lecithin und Cholesterin zueinander wäre hier also verschoben. Hinzu kommt der in der Regel stärkere Fäulnisgrad, in dem die luetischen Organe, insbesondere die Fötallebern zur Extraktion gelangen, im Vergleich zu Normalorganen. Für die Bedeutung des letzteren Umstandes sprechen Beobachtungen, die Klostermann und ich gelegentlich der Herstellung von verschiedenen Herztrockenpulvern (Ochsenherzen, Meerschweinchenherzen, Pferdeherzen usw.) machen konnten. Wir fanden eine Abhängigkeit der Wirkungsbreite der aus den Trockenpulvern hergestellten Organextrakte von der zur Trocknung des Materials verwendeten Temperatur. Solange die Temperatur für die Entwicklung von Fäulniskeimen nicht zu hoch war, erzielten wir stärker flockende Organextrakte, als wenn wir von vornherein durch höhere Temperatur jeden Fäulnisprozeß ausschlossen. Sobald wir diese Temperatur erreicht hatten, konnten wir bei höheren Trocknungstemperaturen keine Unterschiede in der Wirksamkeit der Extrakte mehr feststellen. Schnelle Trocknung bei fäulnisverhindernden Temperaturen verbürgt in jedem Falle gleichmäßigere Ergebnisse. (Wir haben Trocknungstemperaturen bis  $90^{\circ}$  angewendet.)

Für die Komplementbindungsreaktion dürfte der Gehalt des Lecithin puriss. ex ovo Merck an Lecithalbuminen genügen, um bei Verwendung einer entsprechenden Cholesterinmenge das Phänomen der Komplementbindung in die Erscheinung treten zu lassen. Hierbei ist es wichtig, die Alkoholkonzentration so zu wählen, daß einerseits genügend Lecithalbumine kolloidal gelöst bleiben, andererseits kein Lecithin von allein ausflockt und auch die erforderliche Menge Cholesterin von der Alkoholkonzentration noch in Lösung gebracht werden kann. Für die S.-G.-R. liegen die Verhältnisse so, daß mit einem alkoholischen lecithinalbuminarmen Lecithin-Cholesteringemisch zwar eine dem geübten Auge deutlich wahrnehmbare, aber nur sehr feine Ausflockung erzielt werden kann, und zwar eine um so deutlichere, je weniger von Lecithalbuminen befreit das Lecithin ist. In den Organextrakten ist offensichtlich wesentlich mehr Lecithalbumin enthalten als in den von uns verwendeten Lecithinen. Infolgedessen ist die Flockung mit Organextrakten deutlicher, gröber, ohne spezifischer zu sein.

Bei allen, wie auch immer hergestellten Organextrakten findet sich immer nur das Verhältnis von Cholesterin, Lecithin und Lecithalbumin als maßgebend für die Wirkungsbreite dieser Extrakte und für die Geschwindigkeit des Reaktionsablaufs. Die optimale Einstellung der drei Komponenten läßt nur einen geringen Spielraum für die Alkoholkonzentration zu, wie aus der obigen Darstellung der Löslichkeitsverhältnisse hervorgeht. Aus einem möglichst unreinen, d. h. möglichst lecithalbuminreichen Lecithin dürfte sich ein gutes Flockungsextrakt herstellen lassen, wie sich solches ja auch für die Versuche von Meier und Porges als Antigen bewährt hat. Für cholesterinisierte alkoholische Extrakte bei der WaR. ist nur wenig Lecithalbumin erforderlich.

In den Original-Meinicke-Extrakten fanden Klostermann und ich, entgegen den Feststellungen von Epstein und Paul, stets große Mengen von Cholesterin.

Als ein besonders wichtiges Untersuchungsergebnis von Klostermann und mir möchte ich noch erwähnen, daß bei dem vorerwähnten Verhältnis der drei Komponenten zueinander sowohl Cholesterin, als auch Lecithin gleich 0 gesetzt werden können, so daß dann entweder Lecithin und Lecithalbumin oder auch nur das sog. Lecithalbumin als integrierender Extraktbestandteil in Frage kommen.

Aus dem uns von der Firma Merck überlassenen, bei der Reinigung des Lecithins abfallenden Lecithalbumins konnten wir kein brauchbares alkoholisches Extrakt herstellen, wohl aber konnten wir ein solches gewinnen, indem wir Herzpulver verschiedener Tierarten mit Petroläther praktisch völlig extrahierten und dann aus dem vorbehandelten Herzpulver ein alkoholisches Extrakt herstellten. Dieses Extrakt war auf Grund seiner Herstellung frei von Fett, Phosphatiden und Sterinen, soweit sie in Petroläther löslich sind. Fette und Sterine sind in Petroläther löslich, Lecithin und Kephalin ebenfalls. Es ergibt sich daraus, daß diesen Phosphatiden der bisher üblichen Extrakte bei der Luesreaktion keine ausschlaggebende Bedeutung im Sinne von Epstein und Paul zukommt. Unter anderem ergab sich bei der Prüfung dieses nach Vorbehandlung mit Petroläther gewonnenen Extraktes bei der WaR. eine Abweichung von dem mittleren Ergebnis eines Frankfurter Meerschweinchen- und eines ebensolchen Ochsenherzextraktes von 2,4%, d. i. eine Abweichung, die nicht größer ist als die Divergenz der beiden genannten Frankfurter Extrakte untereinander. In den wenigen Divergenzfällen, es waren 40 unter 1633, entsprach das Ergebnis unseres Antigens 33mal der klinischen Diagnose, 7mal nicht. Das Antigen zeichnet sich vor allem durch völlige Konstanz aus. Es kann ohne besondere Einstellung sofort nach der Herstellung aus dem vorbehandelten Herzpulver in immer gleicher Verdünnung mit physiol. NaCl-Lösung verwendet werden und ändert auch im Laufe von Monaten seine Wirkungsbreite in keiner Weise. Gleich gut wie zur WaR. eignet es sich zur dritten Modifikation von Meinicke, dagegen zur S.-G.-R. nur nach Zugabe einer allerdings stets gleichbleibenden Menge von Cholesterin und zur Trübungsreaktion von Meinicke nach Zugabe einer entsprechenden Menge Tolubalsam.

Im Gegensatz zu diesem gut arbeitenden Antigen gab ein Extrakt aus dem praktisch völlig von allen ätherlöslichen Bestandteilen befreiten Herzpulver weder für die Flockungsreaktionen, noch für die WaR. brauchbares Antigen. Es ließ sich von vornherein keine brauchbare Trübung (Flockungsbereitschaft) erzielen. Ebenso war das aus gleichem Herzpulver nach Entfernung der acetonlöslichen Bestandteile hergestellte alkoholische Antigen für die Flockungsreaktionen unbrauchbar. Für die WaR. war es zu schwach wirksam, denn es gab bei einwandfreien Luesfällen in 25% der Fälle negative Resultate. Auch durch Cholesterinzusatz bis zur Grenze des Möglichen ließ sich dieses Extrakt nicht genügend verstärken. Zur Erklärung dieser großen Divergenzen bei Verwendung verschiedener Extraktionsmittel für die Vorbehandlung dürften nachstehende Zahlen beitragen. Diese alkoholischen Extrakte ergaben nach Verdunsten des Alkohols folgende Rückstände:

|   |       |
|---|-------|
| Mit Äther extrahiertes Herzpulver . . . . . | 0,87% |
| Mit Aceton „ „ . . . . .                    | 0,52% |
| Mit Petroläther „ „ . . . . .               | 0,92% |

Wir konnten auch ein brauchbares Antigen erhalten, wenn wir das Herzpulver erst mit Petroläther, dann mit Äther extrahierten, aus dem Ätherextrakt den Rückstand gewannen und diesen in Alkohol zur Lösung brachten. Diese alkoholische Lösung fügten wir dann einem alkoholischen Extrakt zu, den wir aus Herzpulver nach völliger Ausätherung gewonnen und an sich als ungeeignet befunden hatten. Wir erhielten alsdann ein Antigen, welches dem nach Vorbehandlung mit Petroläther gewonnenen fast gleichwertig war. Somit war der Versuchskreis geschlossen.

Aus den erwähnten Versuchsergebnissen geht für die bisherigen alkoholischen Organextrakte hinsichtlich ihrer für die Serodiagnose der Syphilis wirksamen Bestandteile hervor, daß für ihre Wirkungsbreite das Verhältnis von Cholesterin, Lecithin und Lecithalbumin maßgebend ist. Die bisher üblichen Methoden der Ausätherung bzw. Vorbehandlung mit Aceton erreichten das Ziel der restlosen Extraktion der in ihnen löslichen Substanzen nicht. Bei erschöpfender Vorbehandlung eines Herzpulvers mit Petroläther und nachfolgender Alkoholextraktion wird ein gut brauchbares Grundantigen für die meisten bisher angegebenen serologischen Luesreaktionen gewonnen. Äther- oder Acetonvorbehandlung sind hierfür weniger gut oder nicht geeignet.

#### IV. Rückschlüsse auf den Mechanismus der Methoden zum serologischen Luesnachweis.

Sind wir so weit in die Bedeutung der einzelnen Komponenten des Bluterserums und der Organextrakte eingedrungen, so können wir uns eine einfache Vorstellung von dem Mechanismus der einzelnen Reaktionen und der hierdurch begrenzten Leistungsfähigkeit derselben machen. Dies ist besonders wichtig, um die klinische Bedeutung des Ausfalls der Reaktionen bewerten zu können.

Bei der WaR. ist die Ausflockung genügender Mengen thermostabiler Globuline erforderlich, um das Komplement auch im Brutschrank adsorbiert zu halten, bei den Flockungsreaktionen, um auch nach langem Aufenthalt im Brutschrank eine Flockung zu zeigen. Die thermolabilen Globuline aus Normalserum undluetischem Serum zeigen anfangs (nach Beobachtungen bei der S.-G.-R. bis zu 2 Stunden Brutschrankaufenthalt) gelegentlich noch eine Flockenbildung, ebenso die mehr oder weniger durch andere Krankheitserscheinungen labilisierten Globuline von Seren verschiedener Herkunft. Nach 16stündigem Brutschrankaufenthalt sind diese Flocken aber in der überwiegenden Zahl der Fälle nach den exakten Feststellungen von Sachs und Georgi wieder verschwunden. Gibt also z. B. ein Malariaserum einen positiven Ausfall der WaR., so wird hierdurch angezeigt, daß der Labilisierungsgrad der Serumglobuline in diesem Spezialfall ebenso groß ist, wie bei sicherer Lues. Hieraus ergibt sich schon, daß es abwegig ist, von einer Spezifität der einen oder anderen Reaktion für Syphilis zu sprechen. Man kann den positiven Ausfall der Reaktion höchstens als für Syphilis charakteristisch ansprechen. Fälle von Syphilis, bei denen ein bestimmter Mindestgrad von Globulinlabilisierung noch nicht er-

reicht ist oder nicht mehr besteht, bleiben z. B. außerhalb des Wirkungsbereiches der WaR. Solche Fälle faßt aber die S.-G.-R. noch. Sie zeigt wohl gelegentlich auch geringfügigere Globulinlabilisierungen bei andern Krankheiten an, läßt dafür aber bei Luesverdacht schon früher ein positives Ergebnis in die Erscheinung treten. Ebenso liegen die Verhältnisse beim Abklingen derluetischen Infektion. Geht der Labilisierungsprozeß der Serumglobuline allmählich zurück, so wird zunächst die WaR. negativ, später erst die S.-G.-R. Ist es das Bestreben der Original-Wassermann-Methode, möglichst sicher zu gehen und nur ganz sichereluetische Prozesse, d. h. Fälle mit besonders hochgradiger Labilisierung bestimmter Globulinquoten, anzuzeigen, so ist es als wertvolle diagnostische Hilfe zu begrüßen, daß man mittels der S.-G.-R. bereits schwächere Krankheitsgrade am Anfang, gegen Ende und in der Latenz der Syphilis nachweisen kann. Allerdings muß betont werden, daß bei dieser Reaktion sich naturgemäß leichter auch bei andern einschlägigen Krankheiten ein positives Ergebnis einstellen kann. Meine Untersuchungen über die Frage, wieweit bei derartigen Vorkommnissen, besonders bei gelegentlich positivem Ausfall der S.-G.-R. bei Tuberkuloseseren, und zwar in Fällen, wo die WaR. negativ ist, neben dem Labilisierungsgrad der Serumglobuline der Zeitdauer des Reaktionsablaufes eine ausschlaggebende Bedeutung zukommt, sind noch nicht abgeschlossen. Das von der S.-G.-R. Gesagte gilt im allgemeinen auch für die Meinicke-Reaktion (D.M.). Bei ihr ist allerdings die Beeinflussung der Flockung durch das stark kochsalzhaltige Milieu noch nicht hinreichend geklärt. Von den zahlreichen andern Versuchen, durch Modifikationen eine Verbesserung des serologischen Luesnachweises zu erzielen, ist zu sagen, daß bei keiner dieser Methoden bisher der Nachweis erbracht ist, daß es sich bei ihnen um etwas anderes als die Feststellung des Labilisierungsgrades der Serumglobuline handelt. Aus diesem Grunde kann ich auch Jakobsthal bezüglich seines „Klassifikationsversuches der serumdiagnostischen Methoden zum Luesnachweis im Blut“ nur unter Vorbehalt zustimmen. Wenn er bei seiner Klassifikation Labilitätsreaktionen und Lipoidbindungsreaktionen unterscheidet, so erscheint dies nur vom Ideengang der einzelnen Autoren aus berechtigt, nicht aber auf Grund dessen, was die kolloidchemische Forschung auf diesem Gebiet bis jetzt festgestellt hat. Für irgendwelche Zusammenhänge zwischen den Lipoiden des Serums und den Lipoiden der Organextrakte im Sinne einer Bindung bei der Reaktion (als ursächliches Moment für den positiven resp. negativen Ausfall der Reaktionen) fehlen bisher jegliche Unterlagen. Extraktlipotide können bei den Reaktionen in bestimmten Mengen vorhanden sein, sie brauchen aber nicht da zu sein. Das Nähere hierüber ist im vorigen Abschnitt dieser Arbeit ausgeführt. Bezüglich der Trübungsflockungsreaktion von Dold und der Trübungsreaktion von Meinicke ist zu sagen, daß die Frühablesung der eintretenden stärkeren Trübung nur ein Vorstadium der Flockungsablesung bildet. Dold konnte als erster ein Organextrakt mit Cholesterin so einstellen, daß die Flockung so kräftig einsetzt, daß eben die Frühablesung ermöglicht wird. Meinicke hat durch die teilweise Vorätherung des zur Organbereitung benutzten Materials diesem so viel der ätherlöslichen Komponente genommen, daß er auf den Cholesterinzusatz verzichten kann. Zur Verstärkung der Reaktion hat er den Tolubalsam gewählt. In theoretischer Hinsicht ist es belanglos, welchen hydrophoben Körper man zur Verstärkung



der Reaktion heranzieht. Auf Grund der bisherigen Erfahrungen läßt sich allerdings durch den Tolubalsam eine sehr feine Einstellung der Wirkungsbreite der Organextrakte erzielen, nicht nur bei den bisher üblichen Organextrakten, sondern, wie schon oben erwähnt, auch bei einem praktisch völlig lipoidfreien Extrakt. Die Flockungs- und Trübungsreaktionen erscheinen, neben der Wassermann-Originalmethode ausgeführt, als wertvolle Ergänzung derselben für die Serodiagnose der Syphilis. Allein angewandt erscheinen sie nicht selektiv genug. Alle Reaktionen können ihrer Aufgabe, die klinische Diagnose zu stützen bzw. sie auf andere Bahnen zu lenken, nur in der Hand eines besonders geschulten und geübten Untersuchers und seines besonderen Hilfspersonals gerecht werden. Da es sich um den Nachweis außerordentlich feiner Differenzen der Serumbeschaffenheit handelt, ist von einer Vergrößerung der Methoden (und nur eine solche vermöchte die Anwendbarkeit dem vielbeschäftigten Praktiker ermöglichen) kein Fortschritt zu erwarten. Fein abgestimmte Serumdifferenzen bedürfen fein abgestimmter Extrakte. Die Erörterungen unseres dritten Abschnittes zeigen deutlich, welche Bedeutung der dispersen Phase, der Flockungsbereitschaft des Antigens zukommt. Hier wäre ergänzend zu erwähnen, daß mit den von Frankfurt gelieferten Antigenen schon deshalb recht gut übereinstimmende Ergebnisse erzielt werden, weil sämtliche Antigene auf eine NaCl-Verdünnung im Verhältnis 1 : 6 eingestellt sind. In manchen Laboratorien ist es meines Wissens üblich, die Gebrauchsdosis der Extrakte auf Grund der Kochsalzverdünnungsreihen festzustellen und z. B. nach Feststellung der Gebrauchsdosis als 1 : 12 oder 1 : 20 an jedem Tage das Extrakt in diesem Verhältnis mit NaCl-Lösung zu verdünnen. Es ist aber erfahrungsgemäß viel leichter, an jedem Tage durch Zugabe einer nur 6fachen NaCl-Menge zu dem Extrakt eine annähernd gleiche disperse Phase zu erzielen, als durch Zugabe eines Vielfachen dieses Quantum, auch wenn das Quantum an jedem Tage das gleiche bleibt. Je größer das Mischungsverhältnis ist, desto größer ist die Möglichkeit der Mischung, ihre disperse Phase zu variieren. Wenn daher z. B. für ein selbsthergestelltes Extrakt von einem Untersucher bei der Extrakteinstellung eine Kochsalzverdünnung von 1 : 12 als geeignet festgestellt worden ist, so sollte er sein Extrakt zunächst im Verhältnis 1 : 1 mit Alkohol verdünnen und dann von neuem eine Extrakteinstellung vornehmen. Es wird dann voraussichtlich als geeignete Dosis etwa eine NaCl-Verdünnung 1 : 6 sich ergeben. Stärkere Extraktkonzentrationen als 1 : 6 eignen sich nicht für die WaR., denn erstens wird dann der Alkoholgehalt des Gesamtsystems unnötig erhöht, und zweitens gestaltet sich die disperse Phase, die Flockungsbereitschaft des Extraktes, nicht fein genug. Modifikationen, wie die von Kaup angegebene Austitrierung des Komplements oder die Austitrierung des Serums, vermögen wohl im einzelnen Falle noch feinere Differenzierungen der Serumglobulinlabilisierung nachzuweisen, kommen aber für die Praxis großer Untersuchungsstationen als viel zu zeitraubend kaum in Betracht. Der Labilisierungsgrad der Serumglobuline ist im übrigen innerhalb ziemlich weiter Grenzen durch allerehand primäre (in vivo) als auch sekundäre (nach der Blutentnahme) Momente beeinflussbar, wie dies oben bereits erwähnt wurde. Die nicht allzu seltenen Beobachtungen, daß z. B. bei Parallelversuchen mit dem gleichen Patientenserum am gleichen Tage unter Verwendung der gleich zubereiteten, für die

Diagnose erforderlichen Reagenzien z. B. unter 10 Versuchsröhrchen 1 einen positiven Ausfall der Reaktion und 9 einen negativen geben, weisen immer wieder nachdrücklich darauf hin, daß die serochemischen Reaktionen Kolloidreaktionen sind, bei denen wir keine Gewähr für die stets gleiche Abwicklung des Flockungsvorganges haben, wie etwa bei irgendwelchen chemischen Reaktionen mit bestimmten Reagenzien.

### Zusammenfassung.

Es werden die verschiedenen Versuchsergebnisse besprochen, welche zeigen, daß durch die bisher angegebenen Methoden zum Nachweis der Syphilis nur der Grad der Labilisierung der Serumglobuline angezeigt wird. Eine Labilisierung bestimmten Grades kann als für Syphilis charakteristisch angesprochen werden. Es wird des weiteren die Funktion der Organextrakte und ihrer bei der Serodiagnose wirksamen Komponenten erörtert. Aus dem besprochenen Tatsachenmaterial werden an Hand von Vorkommnissen aus der Praxis des Laboratoriumsbetriebes die Grenzen der Leistungsfähigkeit der Methoden, ihr Mechanismus und ihre Bedeutung für die klinische Diagnose erörtert.

In dem nachstehenden Literaturverzeichnis habe ich besonders solche Arbeiten aufgenommen, welche entweder mit den vorstehend besprochenen Versuchsergebnissen konform gehen oder deren Versuchsergebnisse trotz entgegengesetzter Schlußfolgerungen sich auf Grund der vorstehend über den Mechanismus der Reaktionen entwickelten Anschauungen erklären lassen. Bezüglich der ausführlichen kritischen Würdigung eines großen Teils dieser Arbeiten und bezüglich des Einzelnachweises der in dieser Arbeit besprochenen, von mir erhobenen Untersuchungsbefunde muß ich auf meine Monographie über die Wassermannsche Reaktion, die Flockungs- und Trübungsreaktionen (Jena: Gustav Fischer 1924. 2. Aufl.) verweisen. Hinsichtlich der übrigen umfassenden Literatur über dieses Sondergebiet der Serodiagnose der Syphilis verweise ich auf die eingehenden Literaturnachweise, welche von Bruck, Zeissler, Jacobsthal und Kafka in dem Handbuch der Serodiagnose der Syphilis (Berlin: Julius Springer 1924. 2. Aufl.) zusammengestellt sind.

### Literatur.

- Abderhalden, E.: Der körper-, blut- und zellfremde Zustand. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 185, S. 326. 1920.
- Baumgärtel: Wassermann-Reaktion und S.-G.-Reaktion bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 421 und 1034.
- Bechhold: Die Kolloide in Biologie und Medizin. Dresden: Steinkopf 1919.
- Beneke: Zur Wassermannschen Syphilisreaktion. Berlin. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 15.
- Berczeller: Soll die WaR. mit aktivem oder inaktivem Patientenserum ausgeführt werden? Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 27, H. 4. 1919.
- Beretvás: Sul metodo di Philippson e quelladi Kaup per la prova della fissazione del complemento nella sifilide. Arch. di patol. e clin. med. Bd. 2, H. 1. 1923.
- Bittorf und Schidorsky: Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der WaR. Berlin. klin. Wochenschr. 1912, S. 1990.

- Blumenthal, G.: Zur Extraktfrage bei der WaR. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 91, H. 3. 1924.
- Boas: Wassermanns Reaktion. Kopenhagen 1910.
- Bordet: Les sérum hémolytiques, leurs antitoxines et les théories des sérum cytologiques. *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 14, S. 257. 1900.
- Bruck, C.: Eine serochemische Reaktion bei Syphilis. *Münch. med. Wochenschr.* 1917, S. 25.
- Weitere serochemische Untersuchungen bei Syphilis. *Münch. med. Wochenschr.* 1917, S. 1129 u. 1166ff.
- Theoretisches und Technisches zur Serodiagnose der Syphilis. *Klin. Wochenschr.* Bd. 1, Nr. 33. 1922.
- Bruck, Jacobsthal und Kafka: Zeisslers Handbuch der Serodiagnose der Syphilis. Berlin: Julius Springer 1924.
- Bruck, W.: Zum Wesen der Wassermannschen Reaktion. *Münch. med. Wochenschr.* Jg. 69, Nr. 32, S. 1185. 1922.
- Christiansen and E. Grover: The WaR. in scarlet fever patients. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 80, Nr. 16. 1923.
- Citron, H.: Methodik für die Gewinnung der Wa-Substanz, II. *Klin. Wochenschr.* Bd. 1, Nr. 22. 1922.
- Daranji, J. v.: Eine Reaktion der Kolloidlabilität des Serums bei Toxinbildung im Organismus, bes. bei aktiver Tuberkulose. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1922, Nr. 17, S. 553.
- Dold, H.: Aufhebung der Reaktionsfähigkeit luischer Sera durch Formaldehyd. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1921, Nr. 49, S. 1485.
- Über Seroskopie und einige Ergebnisse seroskopischer Beobachtungen. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1920, Nr. 3, S. 62.
- Über die Beziehungen der Lueskomplementbindungsreaktion zu den Luesflockungsreaktionen. *Arb. a. d. Inst. f. exp. Therapie* Bd. 14. Frankfurt a. M. 1921.
- Eine weitere Vereinfachung meiner Trübungsflockungsreaktion (Trübungsflockungsreaktion mit Formolkontrolle). *Dtsch. med. Wochenschr.* 1923, Nr. 8.
- Durupt: Über die Spezifität der WaR. *Presse méd.* 1920, Nr. 24.
- Eicke und Mascher: Komplementschwund bei unbehandelter Spätsyphilis. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 26, H. 6.
- Elias, Porges, Neubauer und Salomon: Über die Ursachen der besonderen Reaktion syphilitischer Sera. *Wien. klin. Wochenschr.* 1908, Nr. 11.
- Über die Spezifität der WaR. *Wien. klin. Wochenschr.* 1908, Nr. 18.
- Über die Methode der Verwendbarkeit der Ausflockungsreaktion für die Serodiagnose der Syphilis. *Wien. klin. Wochenschr.* 1908, Nr. 23.
- Theoretisches über die Seroreaktion auf Syphilis. *Wien. klin. Wochenschr.* 1908, Nr. 26.
- Epstein und Paul: Zur Theorie der Serologie der Syphilis. *Arch. f. Hyg.* Bd. 90, Nr. 3. 1921.
- Zur Theorie der Serologie der Syphilis. Über die Bedeutung der chemischen Beschaffenheit alkoholischer Pferdeherzextrakte für den Ablauf der serologischen Syphilisreaktion nach Meinicke (D. M.). *Chemische Prüfung der Extrakte auf ihre Güte. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 128, H. 1—3. 1923.
- Über die chemische Zusammensetzung der Flocken bei der S.-G.-R. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1922, Nr. 3, S. 89.
- Über Organextrakte und deren wirksame Bestandteile für die Serodiagnose der Syphilis. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1922, Nr. 49, S. 1648.
- Felke: Die Rolle der Globuline und Albumine bei der WaR. *Münch. med. Wochenschr.* 1920, Nr. 45, S. 1291.
- Felke und Wetzell: Erfahrungen mit der Reaktion nach Sachs-Georgi. *Münch. med. Wochenschr.* 1919, Nr. 47, S. 1347.
- Fornet und Schereschewsky: Gibt es eine spezifische Präcipitationsreaktion bei Lues und bei Paralyse? *Münch. med. Wochenschr.* 1908, S. 282.
- Friedemann, U.: *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 67. 1910.
- Fula und Spiro: *Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 31, S. 407.
- Gaethgens, W.: Zur Serodiagnostik der Syphilis mittels der Ausflockungsreaktion nach Sachs und Georgi. *Münch. med. Wochenschr.* 1920, Nr. 15.

- Gay: The fixation of alexines by specific serum precipitates. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 39, S. 603. 1905.
- Gloor und Klinger: Untersuchungen über die Lipoidfällungsreaktionen syphilitischer und normaler Sera. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 29, S. 435. 1920.
- Graetz: Über den Einfluß der Temperatur auf das Komplementbindungsvermögen bei der WaR. und seine Bedeutung für die Serodiagnostik der Syphilis. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 89, H. 2.
- Harold: The euglobulin group and its relationship to the WaR. Journ. of the roy. army med. corps Bd. 39, Nr. 2. 1922.
- Hatziwassiliu: Zur Frage der WaR. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 22, S. 600.  
— Eine neue Verfeinerung der WaR. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 29.
- Hecht, H.: WaR. und Präcipitation. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 24. 1916.  
— Eine neue Flockungsreaktion bei Lues. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 49, S. 1487.  
— Untersuchungen über hämolytische, eigenhemmende und komplementäre Eigenschaften des menschlichen Serums. Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 8.
- Heinemann, H.: (Petoeimboekam.) Vergleichende Untersuchungen mit den Methoden von Wassermann, Sachs-Georgi und Meinicke (D. M.). Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 25, Nr. 3. 1921.†
- Herzfeld und Klinger: Zur Chemie der serologischen Luesreaktionen. Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 1486.
- Hinzelmann: Zur Luesdiagnostik. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 14, S. 402.
- Hohn: Die MTR-Sol-Lösung, eine stabile haltbare, stets gebrauchsfertige Extrakt-Kochsalzmischung zur Serodiagnostik der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 11.
- Holker, J.: The opacity of a mixture of serum and Wassermann „antigen“ in progressively increasing concentrations of sodium chlorids. Journ. of pathol. a. bacteriol. Bd. 25, Nr. 3. 1922.  
— The properties of syphilitic sera in relation to the specificity of immunity reactions. Journ. of pathol. a. bacteriol. Bd. 25, Nr. 3. 1922.
- Hübschmann: Über die neuen Ausflockungsreaktionen zur Diagnose der Lues. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 9, S. 251.
- Huiskamp, W.: Über die Fällung der Serumglobuline im Blutserum mittels Essigsäure. Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 46, S. 344.
- Hull and Faught: The S.-G.-precipitation test for syphilis. Journ. of immunol. Bd. 5, H. 6, S. 521. 1920.
- Hundeshagen, K.: Zur Verfeinerung der WaR. nach Dr. Mandelbaum. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 29.
- Illert, E.: Beitrag zur Serodiagnostik der exp. Kaninchensyphilis. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 25.
- Jacobsthal: Versuche zu einer optischen Serodiagnose der Syphilis. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 8, Nr. 1.
- Kämmerer: Bemerkungen über das Wesen der Bruckschen serochemischen Syphilisreaktion. Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 268.
- Kapsenberg: Über eine einfache zuverlässige Ausführung der WaR. Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 788.  
— Untersuchungen über die Bedeutung der Globuline bei der WaR., zugleich ein Beitrag zur Technik der Dialyse und zur Ausführung der WaR. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 31, H. 4/5, S. 301. 1921.  
— Die Rolle der Globuline bei der WaR. und S.-G.-R. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 39, H. 1. 1924.
- Kauder, G.: Zur Kenntnis der Eiweißkörper des Blutserums. Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 20, S. 411. 1886.
- Kaup, Balsler, Hatziwassiliu und Kretschmer: Kritik der Methodik der WaR. und neue Vorschläge für die Messung der Komplementwirkung. Arch. f. Hyg. Bd. 87.
- Keining: Über eine kombinierte S.-G.-WaR. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 6 u. 12, S. 157 u. 330.
- Klausner: Neue Methode der Serodiagnose der Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1908, S. 214.

- Klostermann und Weisbach: Über die chemische Zusammensetzung der Flocken bei der S.-G.-R. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 37, S. 1092.
- Über Organextrakte und deren wirksame Bestandteile für die Serodiagnose der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 34, S. 1131.
- Über ein neues Grundantigen zur Serodiagnose der Syphilis. Arch. f. Hyg. Bd. 94, S. 153. 1924.
- Kodama, H.: Eine neue einfache Serodiagnostik der Syphiliskranken mittels Ausflockungsreaktion. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 86, S. 211. 1921.
- Kolmer, John A.: Studies in the standarization of the WaR. XXV. A superior antigen for complement fixation tests in the syphilis. (A cholesterolized and lezithinized alcoholic extract of heart muscle.) Americ. Journ. of syphilis Bd. 6, Nr. 1. 1922.
- Konitzer: Zur Theorie und Praxis der neueren serodiagnostischen Methoden der Syphilis. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 30, H. 3/4. 1920.
- Kopaczewski: Le mécanisme de la réaction de Bordet-Wassermann. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 171, H. 23. 1920.
- Kron, W.: Ein Beitrag zur optischen Serodiagnose der Syphilis nach Jacobsthal. Inaug.-Diss. Berlin 1911.
- Kuczynski: Über die WaR. beim Kaninchen. Berlin. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 6.
- Kürten: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 185, H. 4/6.
- Kyrieleis: Erfahrungen mit der 24-Stunden-Methode der Bruckschen Flockungsreaktion (B. R.) auf Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 11.
- Landsteiner, Müller und Pötzl: Zur Frage der Komplementbindungsreaktion bei Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 50.
- Landsteiner und Stankowicz: Über die Bindung von Komplement durch suspendierte und kolloidal gelöste Substanzen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 42, S. 354. 1906.
- Lange: Über die Ausflockung von Goldsol durch Liquor cerebrospinalis. Berlin. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 19.
- Lasseur, Ph. et H. Vermelin: Le séro-diagnostic de la syphilis chez la femme enceinte ou réssemment accouchée. Gynécol. et obstétr. Bd. 7, Nr. 2. 1923.
- Leonhardt, E.: Erfahrungen mit der S.-G.-R. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 10, S. 267.
- Lesser: Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 875.
- Lieb: Chemische Flockenanalyse. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1921, S. 115.
- Liebers, M.: Über die neueren Anschauungen vom Wesen der WaR. Arch. f. Hyg. Bd. 80. 1913.
- Über Kieselsäurehämolyse. Arch. f. Hyg. Bd. 80. 1913.
- Logan, W. R.: Experiments with the flocculation test (Sachs-Georgi). Lancet Bd. 200, Nr. 1, S. 14. 1921.
- Mackie, T. S.: Some observations on the constitution of the complements of different animals. Journ. of immunol. Bd. 4, S. 379. 1920.
- The serum constituents responsible for the S.-G. and WaR. Journ. of pathol. a. bacteriol. Bd. 26, Nr. 1. 1923.
- Mahlo, A.: Kritik der Mandelbaumschen Veränderung der WaR. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 49, S. 1352.
- Majolo, Bonaventura: La colesterina del sangue umano in diversi stati morbosì. Fol. med. Jg. 6, Nr. 22, 26, 30 und 31.
- Mandelbaum: Beitrag zum Wesen der S.-G.-R. Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 963.
- Eine neue Verfeinerung der WaR. Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 294.
- Marie et Levaditi: Sur la réaction des anticorps dans la paralysie général et le tabes. Bull. de l'inst. Pasteur 1907, S. 111.
- Les anticorps syphilitiques. Ann. de l'inst. Pasteur 1907, S. 138.
- Marman: Brucks serochemische Reaktion. Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 1487, Nr. 46.
- Mayer, H.: Zur Frage der Divergenz der Wassermannresultate. Berlin. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 4.
- Meier und Porges: Über die Rolle der Lipide bei der WaR. Berlin. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 15.

- Meier, G.: Über die Unvermeidbarkeit von Divergenzen an den Ergebnissen der WaR. Berlin. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 36.
- Meinicke, E.: Über die dritte Modifikation meiner Luesreaktion. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 33, S. 932.
- Zur Chemie der serologischen Luesreaktionen. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 50, S. 1644.
- Meinicke, E. und E. Grün: Die Serodiagnose der Syphilis in der Hand des praktischen Arztes (MTR.). III. Mitteil. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 19, S. 605.
- Merzweiler, K.: Kann S.-G.-R. und M.-R. die WaR. in jedem Falle ersetzen? Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 46, S. 1273.
- Meyer, F. M.: Ein Beitrag zur Frage des Wesens der WaR. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 31, H. 3. 1921.
- Michaelis, L.: Präcipitation bei Syphilis. Berlin. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 46, S. 1477.
- Moreschi: Zur Lehre von den Antikomplementen. Berlin. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 46.
- Müller, R.: Über C. Brucks neue serochemische Reaktion bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 300.
- Nathan, E.: Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der WaR. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 27, H. 5. 1919.
- Neukirch, P.: Beiträge zur Kenntnis der WaR. und ihrer Beziehungen zur Ausflockung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 29, H. 3/4.
- Niederhoff: Über die chemische Natur der bei der S.-G.-R. und WaR. sowie bei dem Toxin-Antitoxinnachweis nach Georgi auftretenden Flocken. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 11.
- Nonne - Apelt: Über fraktionierte Eiweißausfällung in der Spinalflüssigkeit von gesunden Luetikern, funktionell und organisch Nervenkranken und über ihre Verwertung zur Differentialdiagnose der Dementia paralytica, Tabes dorsalis, tertiären und abgelaufenen Syphilis. Arch. f. d. ges. Psychol. 1908, S. 433.
- Oeller, H. und M. Schierge: Zur theoretischen Bewertung der mit den Serumeiweißfraktionen angestellten Versuche über die WaR. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 36, H. 1. 1923.
- Ostwald, Wo.: Die Welt der vernachlässigten Dimensionen. Dresden 1921.
- Otto, R. und W. F. Winkler: Zur Kenntnis des sog. „Wassermannschen Aggregats“. Med. Klinik Bd. 18, Nr. 25, S. 799. 1922.
- Paris et Sabarèanu: La séro-précipitation chez les syphilitiques par le glycocholate de soude. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1910, S. 290.
- Pauli: Kolloidchemie der Eiweißkörper Bd. 6. Dresden 1920.
- Pesch: Über den serologischen Luesnachweis mittels der Ausflockungsreaktionen. nach Meinicke und Sachs-Georgi. Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 1232.
- Rappisardi, S.: Sulla proprietà fissatrice aspecifica del siero nella reazione di Wassermann-Kapp modificata. Pathologica 1921, Nr. 293.
- Renaux, E.: Entraînement du princip actif de la réaction de Bordet-Wassermann par les globulines précipités. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, Nr. 28. 1920.
- Ruppel, Carl Ornstein und Lasch: Lyophile und lyophobe Eiweißkörper als Antigen und Antikörper. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 97, S. 188. 1922.
- Sachs, H.: Zur serodiagnostischen Bedeutung der Globulinveränderungen. Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 1462.
- Über den Einfluß der Cholesterinisierung auf die Empfindlichkeit der Organextrakte bei der WaR. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 26, H. 5.
- Über Beziehungen zwischen physik.-chem. Konstitution und Biologie des Blutserums. Kolloid-Zeitschr. Bd. 24, H. 4, S. 113. 1919.
- Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. 1921, Nr. 10.
- Zur Theorie des serologischen Luesnachweises. Med. Klinik 1923, Nr. 35.
- Sachs und Altmann: Über den Einfluß von Temperatur und Reaktion auf die Serodiagnostik der Syphilis. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 26, H. 5.

- Sachs - Georgi: Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 16.
- Zur Methodik des serologischen Luesnachweises mittels Ausflockung durch cholest. Organextrakte. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 3, S. 66.
- Samuely: Charakteristik der Serumglobuline. In: Abderhaldens Arbeitsmethoden Bd. 2.
- Scheer: Die Bedeutung der S.-G.-R. für die Luesdiagnose im Kindesalter. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 32.
- Die klinische Verwertbarkeit der S.-G.-R., speziell der Mikromethode auf Lues. Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 1352.
- Zur Theorie der S.-G.-R. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 2.
- Schmidt, H.: Zur Kenntnis des Flockungsvorganges bei den Ausflockungsproben. Med. Klinik 1921, Nr. 20.
- Schmidt, P.: Studien über das Wesen der WaR. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 69. 1911.
- Physikalisch-chemische Untersuchungen zur Serumagglutination. Arch. f. Hyg. Bd. 80. 1913.
- Die WaR. auf Syphilis — eine Kolloidreaktion. Zeitschr. f. Chemie und Ind. der Kolloide Bd. 10, H. 1.
- Studien über das Komplement. Arch. f. Hyg. Bd. 76, S. 284.
- Über die Kolloidnatur des Komplements. Zeitschr. f. Chemie und Ind. der Kolloide Bd. 11, H. 1.
- Selter, H.: Zur Methodik der WaR. und die Frage ihrer Zuverlässigkeit. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 4.
- Skrop, F.: Über die Isolierung und Bestimmung der komplementbindenden Substanz syphil. Sera. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 35, H. 5/6. 1923.
- Sonntag: Die WaR. in ihrer serologischen Technik und klinischen Bedeutung. Berlin 1917.
- Stern: Über Mischextrakte und Mischen von Extrakten für die Trübungsreaktionen. Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 10.
- Über die Klausnersche Reaktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 12.
- Über eine Schichtprobe bei der serologischen Syphilisdiagnose. Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 10. 1924.
- Stern, R.: Einige neue Untersuchungen aus der Kolloidchemie des menschlichen Blutserums. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 75, H. 23/24. 1923.
- Stühmer und Merzweiler: Über eine kombinierte S.-G.-R. und WaR. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 20, S. 559.
- Taaka, Kiyowo: On the meaning of serum globulin in luetic reaction. Kitasato arch. of exp. med. Bd. 5, Nr. 2. 1922.
- Wer mast, P. S. F.: Beitrag zur Kenntnis der Bereitung von cholesterinisierendem Organextrakt für die Serodiagnose der Lues. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 34, H. 1/2. 1922.
- Dalla Volta e Piero Benedetti: Contributo alla studio dei metodi sierologici per la lue. Una nuova reazione de flocculazione. Nota preventiva. Policlinico, sez. med. Jg. 30, H. 3. 1923.
- v. Wassermann, Neißer und Bruck: Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 19, S. 755.
- Neue experimentelle Forschungen über Syphilis. Berlin. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 9.
- Weitere Mitteilungen über die Zerlegungen des Wassermannschen Aggregats und ihre Anwendungsfähigkeit zur Bestätigung der positiven WaR. I. Teil. Klin. Wochenschr. Bd. 1, Nr. 22. 1922.
- Weichbrodt, R.: Zur serochemischen Reaktion bei Syphilis nach Bruck. Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 269.
- Weisbach, W.: Ergebnisse der WaR., S.-G.-R. und D.M. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 22, S. 620.
- Über die serologische Syphilisdiagnose. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 26, S. 982.
- Nuevas investigaciones sobre el mecanismo de los métodos serológicos para la verificación de la sífilis. Rev. med. de Hamburgo Bd. 3, Nr. 12. 1922.

640 W. Weisbach: Ergebnisse physikal.-chem. Untersuchungen beim serolog. Luesnachweis.

Weisbach, W.: Wassermannsche Reaktion und Ausflockungsreaktionen nach Sachs-Georgi und Meinicke im Lichte neuerer Forschung. Experimentelle Untersuchungen. Jena 1921.

— Kolloidchemische Serumreaktionen. In: Oppenheimers Handbuch der Biochemie Bd. 3, 2. Aufl. Jena 1925.

— WaR. und Ausflockungsreaktionen einschließlich der Trübungsreaktionen. 2. Aufl. Jena 1924.

Weiß, E.: The employment of vegetable extracts in the WaR. Journ. of laborat. a. clin. med. Bd. 8, Nr. 7. 1923.

Wendtland: Experimentelle Studien über die Beziehungen der S.-G.-R. zur WaR. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 29, H. 4.

Wodtke, G.: Zur Methodik der serodiagnostischen Luesreaktion nach S.-G. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 15, S. 419.

Zieler: Zur Frage der Zuverlässigkeit der WaR. Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 893.



# VIII. Die Entwicklung des Vitamingedankens in der Bakteriologie.

Von

M. Knorr, Erlangen.

Erste Übersicht.

## Der Vitaminbedarf der Hefen und Bakterien.

| Inhalt <sup>1)</sup> .   |  | Seite |
|--|--|-------|
| <b>Einleitende Übersicht</b>   |  | 642   |
| <b>A. Der Vitaminbegriff und Versuch in der Bakteriologie</b>  |  | 643   |
| 1. Die Nachweismöglichkeiten von Vitaminmangel   |  | 644   |
| a) Morphologische Untersuchungen   |  | 644   |
| b) Beobachtung der physikalisch-chemischen Veränderungen und der Lebensdauer   |  | 644   |
| c) Möglichkeit des Vergleiches mit dem Tierversuch   |  | 645   |
| 2. Technische Fragen bei Bakterienversuchen mit sog. akzessorischen Stoffen.<br>Art des Nährmittels, Beimpfung und Überimpfung |  | 645   |
| <b>B. Die ersten Ansätze zur Entwicklung des Vitamingedankens in der Mikrobiologie</b>   |  | 647   |
| 1. Der Streit Liebig-Pasteur über Hefewachstum und -gärung   |  | 647   |
| 2. Das „Bios“ von Wildiers   |  | 650   |
| <b>C. Der Vitaminbedarf der Hefezelle</b>  |  | 651   |
| 1. Arbeiten für und wider Wildiers   |  | 651   |
| 2. Das Vitamin D von Funk und Freedmann, seine Bedeutung für die weiteren Arbeiten   |  | 655   |
| 3. Erwägungen über die Versuche mit Hefe   |  | 659   |
| <b>D. Arbeiten über die Bedeutung vitaminähnlicher Stoffe für das Leben der Bakterien</b>                                      |  | 660   |
| 1. Meningokokken   |  | 660   |
| a) Die alkoholisch-wässrigen proteinfreien Auszüge von Lloyd   |  | 660   |
| b) Die sog. Katalysatoretheorie  |  | 661   |
| c) Weitere Arbeiten mit Auszügen aus pflanzlichen Stoffen, tierischen und menschlichen Ausscheidungen und Organen              |  | 662   |
| 2. Gonokokken  |  | 665   |
| 3. Streptokokken   |  | 667   |

<sup>1)</sup> Der Schriftennachweis findet sich am Schlusse der Arbeit alphabetisch geordnet. Bei mehreren Veröffentlichungen eines Autors entsprechen die hinter dem Namen angebrachten Zahlen im Text der Nummer im Schriftenverzeichnis oder es ist die Jahreszahl angegeben.

|   | Seite |
|---|-------|
| 4. Die „hämophilen“ Bakterien . . . . .   | 675   |
| a) Das Ammenwachstum und seine Bedeutung für die Entwicklung des<br>Vitamingedankens . . . . .                            | 676   |
| b) Die Versuche über den sog. V (= vitaminähnlichen) Körper beim Wachs-<br>tum der Hämophilen . . . . .                   | 680   |
| c) Die Unterscheidung der Arten in der hämophilen Gruppe auf Grund ihrer<br>Ansprüche an akzessorische Faktoren . . . . . | 686   |
| 5. Diphtheriebacillen . . . . .   | 689   |
| 6. Die Typhus-Coli-Gruppe . . . . .   | 694   |
| 7. Erwägungen über die Versuche mit Bakterien . . . . .   | 696   |
| Schlußwort . . . . .  | 698   |

## Einleitende Übersicht.

Fast jeder neue Gedanke in der Naturwissenschaft hat mehr oder weniger anerkannte Entstehungszentren. Im Laufe der Zeit wird durch Versuch und reinigende Kritik eine Summe neuer Erkenntnisse schließlich dadurch zur Lehre, daß sie alle in einen ursächlichen Zusammenhang gebracht werden. Diese Entwicklung hat auch die Vitaminlehre genommen. Schon 1720 hat der österreichische Militärarzt Kramer das Wesen des Skorbut in dem Fehlen frischer Gemüse und Fruchtsäfte in der Nahrung erkannt, und zahlreiche Ärzte haben in der Folgezeit die darauf begründete „antiskorbutische Therapie“ getrieben. In ihren Ursachen nicht erkannte Fehlschläge bei dieser Behandlung haben dann dazu beigetragen, die Entstehung des Skorbut durch Mangel an frischen pflanzlichen Stoffen zu leugnen. Man ist immer mehr dazu übergegangen, Teilerscheinungen der Krankheit zu klären und hat damit den großen Gedanken bald vergessen. Ähnlich wie mit Skorbut ist es mit anderen Erkrankungen gegangen, die heute wohl allgemein als Avitaminosen angesprochen werden können. Wenn auch in zahlreichen ernährungsphysiologischen Studien von Forster, Eijkmann, Lunin, Hopkins, Stepp, Holst und Frölich u. a. auf die Bedeutung nicht rein calorisch wirkender Stoffe hingewiesen wurde, hat das Verdienst bei diesen äußerlich verschiedensten Krankheitsformen eine ursächliche Einheit — das Fehlen eines Stoffes, der, ohne selbst Nahrungsstoff, in kleinsten Mengen für die Ernährung notwendig ist (Hofmeister) — erkannt oder vermutet zu haben in erster Linie Funk (1), auf den ja auch die Bezeichnung Avitaminose zurückgeht. Mag nun das Wort „Vitamin“ durch rein spekulative Gedankengänge bedingt gewesen sein, die sich in der Folgezeit nicht bestätigten, so ist doch die damit ausgedrückte Idee sehr anregend gewesen, zumal Funk selbst das Wort nicht als scharfe wissenschaftliche Bezeichnung, sondern als Schlagwort prägen wollte. Man versteht so nicht recht, warum man in wissenschaftliche Diskussion über das Wort eingetreten ist und auch heute noch das Wort wegen der Verknüpfung eines bestimmten chemischen Begriffes mit einer Hypothese angreift. Man kann Funk verstehen, wenn er schreibt, daß Bezeichnungen wie akzessorische Nahrungsbestandteile, Nahrungshormone, wasserlöslicher Faktor B, fettlöslicher Faktor A, Nutramine und Auximone (für Pflanzen nach Bottomley) nicht besser, teilweise sogar schlechter gewählt seien. Es entspricht jedoch dem natürlichen Drängen in der medizinischen Nomenklatur ein bezeichnendes Wort an Stelle eines unklaren Ausdruckes zu setzen. So hat z. B. Abderhalden (2) die Vitamine, da sie keine einheitlichen Stoffe sind, nach

ihren physiologischen Wirkungen mit Atmungsstoffe, Erhaltungsstoffe, Wachstumsstoffe usw. bezeichnet. Wir sehen so, daß die Analyse dieser Stoffe, nachdem sie in der rein chemischen Richtung noch zu keiner bestimmten Formulierung geführt hat, in bezug auf ihre Wirkungen teilweise schon recht weit fortgeschritten ist.

Es ist nicht sonderbar, daß man die für das normale Leben vieler Tierarten als unbedingt nötig erkannten Stoffe bald auch bei den niedersten Tieren und Pflanzen gesucht hat. Die leichteren Versuchsbedingungen und die besser übersehbare Beeinflussung von Teilfunktionen schienen wohl bestechend. Man übersah dabei die Tatsache, daß wir von Krankheitserscheinungen, die uns sonst als Indikatoren für Avitaminosen dienen, mit Zunahme der Kleinheit der Lebewesen immer weniger, bei Hefen und Bakterien fast nichts, wissen. Man begnügte sich deshalb hauptsächlich damit, die Wirkung und die Notwendigkeit dieser Stoffe für den Ablauf des Lebens, besonders der Vermehrung, zu studieren. Die notwendigerweise bei diesen Versuchen auftauchenden Gedanken über die Entstehung der Vitamine führten bald zur Frage nach der Bedeutung der Mikroorganismen als Vitaminquellen in der Natur. In den letzten Jahren hat man auch die bei den Avitaminosen auftretenden immunobiologischen Erscheinungen im Versuch zu erfassen versucht.

Damit glaubte ich eine Einteilung des Stoffes getroffen zu haben, die eine dem Stande dieser Forschungsrichtung entsprechende Übersicht ermöglicht. Über die Notwendigkeit eines solchen Unternehmens dürfte wohl für den, der die Entwicklung in den letzten Jahren verfolgt hat, kein Zweifel sein. Der Krieg hat wissenschaftliche Zusammenarbeit auf Grund des Schrifttums verhindert, die Nachkriegszeit hat dem Aneinandervorarbeiten nicht Einhalt geboten, und erst jetzt beginnen die Bibliotheken ihre Lücken spärlich auszufüllen. Gerade auf diesem Gebiete sind nun grundlegende ausländische Arbeiten erschienen, die man bisher überhaupt nicht, außer in Sonderabdrücken, erhalten konnte. Ich habe mich bemüht, nach Möglichkeit alle zitierten Arbeiten im Original einzusehen, und werde versuchen, in den einzelnen Abschnitten chronologisch die Arbeiten zu besprechen. Die Übersichten sollten für den medizinisch gebildeten Bakteriologen geschrieben werden. So wurden die zahlreichen mehr physiologisch eingestellten Hefearbeiten und manche botanisch bedeutungsvollen Schriften nur insoweit einbezogen, als sie für die Ergänzung des Themas und als Grundlage in Betracht kommen.

## A. Der Vitaminbegriff und Versuch in der Bakteriologie.

Um bei dem ersten Abschnitte Erörterungen über die Benennung der vitaminartigen Stoffe, wie ich mich vorsichtig ausdrücken darf, vermeiden zu können, sei eingefügt, daß das Wesentliche bei dem heutigen Stande darin zu liegen scheint, ob der Vitamingedanke in der Bakteriologie aufrechterhalten werden kann. Möglicherweise finden sich hier chemisch definierbare Reizstoffe, um einmal ein anderes Wort zu gebrauchen, die mit dem Vitamingedanken im Einklang stehen, z. B. für die Atmung, die man dann Atmungsstoffe nennen muß, oder für die Anregung des Wachstums als Wuchsstoffe (Weichardt). Daß die Keime sich ohne diese Stoffe überhaupt nicht vermehren dürften, scheint

mir eine zu weitgehende Folgerung. Tiere können auch monatelang leben, trotz der Ausfallserscheinung infolge von Vitaminmangel, aber das Leben ist krankhaft. Wir werden also den Vitaminbegriff in der Bakteriologie so auffassen müssen, daß ohne die Stoffe ein Leben mit Ausfallserscheinungen zum mindesten eine Zeitlang möglich ist.

### 1. Die Nachweismöglichkeiten von Vitaminmangel.

Es fragt sich nun, wie man im Bakterienleben Ausfallserscheinungen, abgesehen vom Ausbleiben des Wachstums, feststellen kann. Auch derartige Erwägungen darf ich vorwegnehmen.

a) **Morphologische Untersuchungen.** In erster Linie gibt uns hier das Aussehen der Keime Anhaltspunkte. Die unter dem Sammelnamen der Degenerations- und Involutionsformen bekannten morphologischen Erscheinungen zeigen einen vom Normalen abweichenden Typus an. Da jedoch derartige Formen durch die Reaktion (vgl. die mit Abbildungen gut belegten Ausführungen von Reed Orr über Influenzabacillen), Temperatur [z. B. bei Influenzabacillen (Knorr, 7)], chemische Stoffe [Carbolsäurezusatz kann den Verlust der Geißeln bedingen (Braun und Schäffer)] und alle möglichen Einflüsse entstehen können, wird man schwer aus der veränderten Form allein auf die Abwesenheit gerade von akzessorischen Stoffen schließen dürfen. Trotzdem ist aber die sorgfältige Kontrolle der Form bei derartigen Versuchen mit Keimen am Platze. Man kann nämlich behaupten, daß die untersuchte Art z. B. zur Vermehrung keine akzessorischen Stoffe braucht [denn auch stark im Protoplasmaaufbau veränderte Keime können sich vermehren (Braun und Cahn-Bronner, 1)], man wird aber bei gleichzeitigem Vorherrschen von pathologischen Formen nicht allgemein sagen können, daß die untersuchte Art überhaupt keine vitaminähnlichen Stoffe zum normalen Leben braucht. Man muß also stets bei Verallgemeinerung vorsichtig sein und darf nicht übersehen, daß sich viele Beobachtungen nur auf Teilfunktionen erstrecken.

b) **Physikalisch-chemische Veränderungen und Lebensdauer.** Neben dem Bau der Keime könnten ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften Ausfallserscheinungen anzeigen. Wenn der Tuberkelbacillus auf dem für die Vermehrung ausgezeichneten vitaminfreien Lockemannschen Nährmittel in jahrelangen Passagen wächst, aber die Säurefestigkeit allmählich verliert und auf den Kartoffelnährböden behält, wie ich beobachten konnte, dann muß man doch diesen Verlust als eine Ausfallserscheinung auffassen. Ein Colistamm, der sich in einer rein mineralischen Nährlösung üppig vermehrt, aber den zugesetzten Milchsucker nicht oder nur in Spuren angreift und nach Zusatz von Spuren eines Stoffes Gas und Säure bildet, zeigt dadurch die Notwendigkeit eines solchen Stoffes für eine Teilfunktion, die zum normalen Ablauf des Lebens gehört, an. Die Lebensdauer der Keime wurde öfters als Maßstab für die Wirkung eines vitaminähnlichen Stoffes benutzt. Auch diese Erscheinung hängt von so vielen Bedingungen (Feuchtigkeit, kolloidale Zustände usw.) ab, daß nur durch die peinlichsten Kontrollen Vergleiche zulässig sind. Insbesondere erscheint es gewagt, aus wenigen Versuchen Ergebnisse abzuleiten. Bei der Art der Fragestellung kann dies zunächst nur aus Versuchszahlen, die eine prozentuale Berechnung zulassen, möglich sein.

c) **Möglichkeit des Vergleiches mit dem Tierversuch.** Da die ganze Vitaminlehre in der Bakteriologie ja nur auf Vergleichen fußt, liegt es nahe, sowohl für einzelne Arten als auch für verschiedene Funktionen eine große Zahl verschiedener akzessorischer Stoffe anzunehmen. Die Tatsache, daß die bis jetzt am besten untersuchten Vitaminfraktionen A, B und C Vitamingemische sind, scheint sicher und die Unspezifität der Insuffizienzerscheinungen (Hofmeister) darf nicht übersehen werden.

Die Bakteriologie kann bestenfalls nur die Eigenschaften gewisser Stoffe in den Nahrungsmitteln mit den bekannten Vitaminfraktionen vergleichen. Die Behauptung, daß ein Körper, der sich in Bakterienversuchen nach irgendeiner Richtung wirksam erwies, z. B. Vitamin C sei, wird wohl erst nach Feststellung der chemischen Natur des Vitamin C möglich sein. Die Feststellung ähnlicher Eigenschaften eines Stoffes — trotz anderer Wirkungen an einem anderen Objekt — dürfte aber m. E. vertretbar sein.

## 2. Technische Fragen bei Bakterienversuchen mit sog. akzessorischen Stoffen.

Die infolge der vegetativen Vermehrung grundsätzlich andere Versuchseinstellung gegenüber dem Tierversuch muß ebenfalls in Erwägung gezogen werden. Ein Vermehrungsstoff kann in unseren Nahrungsmitteln auf Keime ganz verschiedenen Alters wirken. Eine alte Zelle wird sich anders verhalten als eine junge. Auch die Zellen einer Zucht brauchen nicht die gleichen Ansprüche an ein Nahrungsmittel zu stellen, genau so wie die Stämme der gleichen Art in ihrem Verwendungsstoffwechsel Unterschiede zeigen können (Braun, 4). Der Einzellversuch, so beweisend er sein könnte, wird deshalb zu recht unterschiedlichen Ergebnissen führen. Daraus folgt, daß die Bedeutung des Alters der in den Versuchen benutzten Kultur wesentlich ist. Auch für die Mitübertragung vitaminähnlich wirkender Stoffe aus abgestorbenen Zellen ist die Zeit zwischen den einzelnen Passagen wesentlich. Einerseits darf sie nicht zu kurz sein, damit man von einer Vermehrung sprechen kann, andererseits kann bei Überimpfung alter Kulturen aus Passagen die wachstumsfördernde Wirkung autolytisch aus den zerfallenen Keimen entstandener Stoffe zunächst zu Täuschungen führen. Eine genügende Zahl von Passagen und gute Beobachtung bei der Einstellung der Versuche helfen über die Schwierigkeit hinweg. Man sollte nicht mit zu jungen aber auch nicht zu alten Keimen arbeiten und für jede Art die gleichmäßigste Zusammensetzung durch Versuche ausfindig machen.

Damit wird auch die Frage nach der Bedeutung der Nahrungsmittelart in Vitaminversuchen angeschnitten. Braun und Cah n-Bronner (2, 3) haben in ihren klassischen Arbeiten über den Verwendungsstoffwechsel pathogener Keime der Nährflüssigkeit den unbedingten Vorzug gegeben. Nur so sei die Forderung bekannter und konstanter chemischer Konstituenten — soweit überhaupt erfüllbar — durchzuführen. Es gelang diesen Autoren nicht, Agar-Agar so zu reinigen, daß er überhaupt keine für Bakterien in Betracht kommenden Beimengungen enthielt. Auch Davidsohn hält die Nährflüssigkeiten für geeigneter. Die bessere Möglichkeit, Säfte und Pufferlösungen zusetzen zu können, die größere Gewähr, daß während der Versuchsdauer die gewünschte Reaktion

erhalten und das Substrat so gut wie möglich durchmischt bleibt, bedingen den Vorzug. Kollath (1) ist anderer Ansicht. Ausgehend von den Beobachtungen, daß die Influenzabacillen auf festen Hungernährböden zum Aufbau ihrer Körpersubstanz die toten Leiber ihrer nächstgelegenen Artgenossen benutzen, glaubt er, daß in Nährflüssigkeiten nicht nur die in unmittelbarer Nähe liegenden toten Keime von ihresgleichen ausgenutzt werden, sondern daß infolge der physikalischen Eigenschaften der Flüssigkeit, alle hineingebrachten toten Keime den anderen als Nährstoff dienen, „daher kann das Wachstum, besonders wenn man größere Mengen Material hineingebracht hat, sehr ausgesprochen erscheinen und ein falsches Bild über den Nährwert des Nährbodens geben“. Kollath sieht deshalb Versuche in Nährflüssigkeit nur dann als beweiskräftig an, wenn Einzellkulturen verwendet wurden. Über derartige Versuche habe ich jedoch (abgesehen von Hefe) nichts finden können, sie würden auch nach den obigen Erwägungen kaum zum Ziele führen. Als weiteren Vorzug des Nährbodens bezeichnet Kollath die gute Kontrolle über die Stärke des Wachstumseinflusses.

Man wird in dieser Frage nicht schematisieren können. Die Wahl des Nährmittels fest oder flüssig wird in erster Linie durch die Art und die Fragestellung bedingt sein. Wesentlich ist nicht nur die Qualität, sondern auch die Quantität der Aussaatmenge sowohl bei Beginn eines solchen Versuchs als auch bei den Passagen. Zahlreiche Hinweise (Kalkbrenner, Fildes, 3, Knorr, 8) über die durch Aussaat und Überimpfung zu großer und nicht geeigneter Bakterienmasse bedingten nicht stichhaltigen Ergebnisse, konnten nicht verhindern, daß derartige Versuchsfehler immer wieder auftauchen. Man darf eben nie größere Mengen einimpfen, wenn man das Zustandekommen des Wachstums erforschen will oder bis zur „sichtbaren Trübung“ beimpfen, wie es immer noch geschieht.

Auch von welchem Nährmittel die Kultur stammt, ist bei der Beurteilung von Vitaminversuchen wichtig. Tinti hat z. B. bei seinen Vitaminstudien mit hämophilen Keimen von Schokoladablutagarkulturen ohne weitere Vorsichtsmaßregeln abgeimpft. Wie Knorr zeigen konnte, werden dadurch bald mehr bald weniger wachstumsfördernde Stoffe mit übertragen, die man ausschalten wollte oder die man in anderen Stoffen durch den Wachstumsversuch nachweisen will. Man wird also stets auch bei anspruchsloseren Keimen durch Waschen, zahlreiche Passagen, starke Verdünnungen und andere Vorsichtsmaßnahmen derartige Versuchsfehler nach Möglichkeit ausschalten müssen. Man muß auch daran denken, daß Keime Stoffe mit akzessorischen Eigenschaften aufspeichern oder an ihre Leiber adsorbieren können (Fildes, Knorr). Wir verstehen so, daß Keime oder besser Stämme, die die wachstumsfördernden Stoffe in festerer Bindung haben, trotz Waschens usw. einige Passagen hindurch davon zehren können.

Es gibt nicht nur bei Influenzabacillen sog. Außenseiter, sondern auch bei anderen Arten (z. B. Meningokokken Lloyd, 1). Solche Stämme können anspruchsvoller oder anspruchsloser als ihre Artgenossen sein. Man tut deshalb gut, bei auffallenden Seitensprüngen mehrere Stämme daraufhin zu untersuchen. Die Häufigkeit solcher Außenseiter hängt von der Art ab, sie scheint mit der Zunahme der Ansprüche an das Nährmittel abzunehmen. So kommt es, daß vor allem Versuche über den Vitaminbedarf mit den anspruchsvollsten Arten am gleichmäßigsten ausfallen, besonders wenn

in zahlreichen Passagen vom Körper weg die Ernährungsbedingungen gleich bleiben. Dies scheint nur bei sehr wenigen Arten (z. B. Influenzabacillen, teilweise auch Gonokokken) mit hochgestellten Ansprüchen der Fall zu sein. Zumeist beobachtet man selbst bei anspruchsvolleren Arten (z. B. Meningokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Diphtheriebacillen) einen auffallenden Unterschied sog. Primärkulturen (Zuchten vom Körper weg, u. U. auch noch nach 1–3 Passagen auf künstlichen Nährmitteln) von Sekundär- und Laboratoriums- (Sammlungs-) Kulturen.

Besonderer Wert muß nach meinen Erfahrungen auf Prüfung der Reinheit von Kulturen gelegt werden. Die mikroskopische Untersuchung kann niemals genügen und die Aussaat ersetzen. Die Bakterien sind durch sog. Ammenwirkung, Synergismus und Antagonismus von anderen Arten weitgehend in ihrem Leben beeinflussbar. Man sollte von vornherein bei allen Versuchen, die nicht durch Aussaat geprüft wurden, die Kulturreinheit anzweifeln, besonders dann, wenn es sich um neuartige Ergebnisse handelt. Bei unseren Versuchen, die wachstumsfördernden Stoffe der Kokkusmilch für Influenzakeime nachzuweisen, ereignete es sich, daß durch 4 Passagen ein Schimmelpilz unerkant geblieben war, trotz kultureller Untersuchung jeder einzelnen Züchtung. Der Schimmelpilz wuchs nämlich erst in den Aussaaten der ersten Reihe, als die vierte beimpft wurde. Man tut deshalb gut, eine Aussaat bei Zimmertemperatur weiter zu bebrüten, da auch nach Erfahrungen anderer Autoren (Kossowicz, Amand) z. B. für Hefe, Schimmelpilze wachstumsfördernd wirken können.

Es ist unmöglich, alle etwa in Betracht kommenden Faktoren bei Prüfung des Vitaminbedarfs der Bakterien in einleitenden Ausführungen zu besprechen. Ergänzungen werden bei Beschreibung der einzelnen Versuche eingeflochten. Man muß auch gestehen, daß man über manche sehr wesentlichen Umstände, z. B. die optimale Vitaminmenge, die Bedeutung ihres Verhältnisses zur calorischen Nahrung, den Verbrauch des Vitamins durch die Keime usw., noch recht wenig weiß und nachzuweisen versucht hat.

## **B. Die ersten Ansätze zur Entwicklung des Vitamingedankens in der Mikrobiologie.**

### **1. Der Streit Liebig-Pasteur über Hefewachstum und -gärung.**

Pasteur und Liebig gerieten um 1870 in einen lebhaften mit einer bewundernswerten Schärfe der Gedanken und des Versuches geführten Streit über die Gärung, insbesondere die alkoholische Gärung durch Hefe. Pasteur (1) hatte behauptet, daß sich die Hefe in einer Lösung, die 10 g gereinigten Zucker, 1 g Hefeasche und 0,1 g Ammontartrat enthalte, vermehre und den Zucker fermentiere. „Das Ammoniak bildet sich in albuminoide Komplexe zum Aufbau der Hefe um, während gleichzeitig die Phosphate den Hefezellen die mineralischen Bestandteile liefern. Was den Kohlenstoff betrifft, so wird er anscheinend vom Zucker geliefert.“ Pasteur impfte mit einer stecknadelgroßen Spur frischer gewaschener Bierhefe. Wesentlich ist, daß dem ungemein scharfen Beobachter nicht entgangen war, „daß die Fermentation nie so aktiv wird, als wenn man an Stelle des Ammontartrats frischen Fruchtsaft nimmt. Auch die produzierte Hefemenge wird dadurch größer“.

Bei der Bedeutung der Bildung eines Eiweißes aus chemisch bestimmten Stoffen hat Pasteur Kontrollversuche angesetzt, die für unser Thema ebenso bedeutungsvoll sind.

Wässrige Lösungen von Eiereiweiß und Blutserum wurden aufgeköcht, filtriert und zum klaren Filtrat gereinigter Zucker gegeben. Während sich Hühnereiweiß als völlig wirkungslos erwies, trat in der Serumzuckerlösung üppigste Vermehrung der Hefe und lebhaft Gärung ein. Pasteur schloß aus diesen Versuchen: „Es hat nicht den Anschein, als ob im Eiereiweiß ein anderes Albumin sei als im Blutserum, aber es ist anzunehmen, daß es sich um andere Stoffe handelt, die das Blutalbumin begleiten und die durch ihre individuelle Natur zur Ernährung der Hefe geeignet sind.“

Mir ist nicht bekannt, daß diese Versuche mit Hefe nachgeprüft wurden. Es würde bei der seiner Zeit weit vorsehenden Folgerung Pasteurs sicherlich auch ohne Belang sein, wenn die Versuche nicht in dieser Weise bestätigt wären. (Bemerkenswert ist, daß Bainbridge später nachweisen konnte, daß native Eiweiße als einzige N-Quelle zur Bakterienentwicklung nicht ausreichen!)

Liebig, der an Jahren ältere, scheint von vornherein gegen die „Mikroskopiker“ ein Vorurteil gehabt zu haben, das er auch Pasteur gegenüber deutlich zum Ausdruck bringt: „... man ist dahin gelangt, in einem jeden dieser zahllosen Prozesse (nämlich der Gärung und Fäulnis) eine besondere Ursache aufzusuchen und für die meisten derselben hat man in der That für jeden eine besondere Pilzspezies oder auch ein Tier aufgefunden, ebenso für manche Krankheiten, für Cholera usw. und der Höhepunkt, den wir glücklich erreicht haben, ist der, daß wir gar nicht mehr begreifen, wie diesen Feinden gegenüber die organische Welt noch fortbesteht. Wenn wir die Forscher mit dem Mikroskop fragen, was denn das Milchsäure-, Buttersäure- usw. Ferment eigentlich ist, so empfangen wir als Antwort den Namen einer Pilzspezies!“

„Es wird wohl niemand den Nutzen mikroskopischer Beobachtung bestreiten wollen, aber man sollte doch endlich zur Einsicht kommen, daß man ‚Ursachen‘, auch mit Mikroskopen, nicht sehen kann...“

Diese Einstellung Liebig's ist wichtig, um seine Bewertung der Pasteurschen Versuche zu verstehen. Liebig glaubt nämlich der Arbeit Pasteurs entnehmen zu können, daß sich im wesentlichen in dem synthetischen Nährmittel eine Milchsäure- und keine Alkoholgärung eingestellt habe. Liebig vermißt den Nachweis, daß der erhaltene Zellenabsatz wirklich aus Hefezellen zusammengesetzt war; nur das Zusammenbringen mit Zuckerwasser hätte zeigen können, „daß er in der That aus *Torvula cerevisiae* bestand, der Zucker hätte damit in Gärung versetzt werden müssen. Das Mikroskop ist ein sehr unzuverlässiges Werkzeug, um die wahre Natur von Dingen dieser Art festzustellen“. Obwohl Liebig den Pasteurschen Versuch „vielmals mit der größten Sorgfalt“ wiederholte, erhielt er „bis auf die Bildung und Vermehrung der Hefe nahe die nämlichen Resultate wie Pasteur“. Er bekam Alkoholbildung, „die wahrscheinlich der zugesetzten Hefe, so klein deren Menge auch war“, entsprach, „aber der ganze Verlauf hat keine Ähnlichkeit mit dem, der sich in einer Zuckerlösung einstellt, welcher man so viel stickstoffhaltige Materie zugesetzt hat, als dem Stickstoffgehalte von 0,100 g neutralem weinsauren Ammoniak = 15,2 mg Stickstoff entspricht; in einer Mischung z. B. von 100 ccm Zuckerwasser, worin 5 g Zucker



und 16 ccm in einer Abkochung von frischer Hefe, tritt, nach Zusatz einer Spur Hefe, nach 8 Stunden eine deutliche Gärung ein, es entwickeln sich unausgesetzt, langsam aufeinanderfolgend, Blasen von kohlenurem Gas und der Boden des Gefäßes bedeckt sich mit einer deutlichen, sehr weißen Schicht von Hefe, deren Höhe zunimmt, bis aller Zucker zersetzt ist“.

Liebig hatte als Chemiker bei der Nachprüfung des Pasteurschen Versuches die Flüssigkeit bis zum Sieden erhitzt und erkalten lassen, bevor er impfte und, was besonders wesentlich für unsere Fragen erscheint, Zucker genommen, der vorher auf 160° erhitzt worden war (wie lange, ist nicht angegeben). Liebig, der chemisch klarer dachte, tat dies, da „der anscheinend reinste, wasserhelle Kandiszucker stets nahe an 1/2% Stickstoff enthält“.

Man könnte sich heute annähernd die unterschiedlichen Ergebnisse klar machen, ohne an die Verschiedenheit in der Größe der Impfmenge (stecknadelkopfgroß und Spur) zu denken: Pasteur hätte einen den Anforderungen der Vitaminlehre nicht stets reinen Zucker im Gegensatz zu Liebig gehabt.

Liebig beurteilte auch die Ergebnisse im Bewußtsein der Schwierigkeit solcher Versuche treffend: „Ich weiß wohl, daß ein negatives Argument in Forschungen dieser Art kein besonderes Zutrauen erweckt, denn daß man nicht erhält, was ein anderer behauptet erhalten zu haben, dazu gehört keine besondere Kunst und es ist der Mangel an Übung und Sorgfalt in der Ausführung schwieriger Versuche genügend, um widersprechende Resultate zu ergeben; ich habe aber, wie ich glaube, keine Vorsicht versäumt . . .“

Diesen Ausspruch wird man sich mit Nutzen beim Studium der Vitaminarbeiten überhaupt und insbesondere bei Beurteilung der entsprechenden bakteriologischen Arbeiten vor Augen halten.

Pasteur hat in einer langen Arbeit 2 Jahre später erwidert. Er hatte ebenso scharf die biologischen Schwächen Liebigs erkannt wie Liebig seine chemischen. „Unsere Ansichten über die Fermentation gehen im Wesen auseinander, da nach Liebig die Fermentation mit dem Tode, nach meiner Ansicht aber mit dem Leben übereinstimmt . . . Es gibt somit nach meiner Lehre und meinen Versuchen keine Fermentation im Gegensatz zu Liebig ohne Organismen, entsprechend der Fermentation vermehren sich die Organismen.“ Ich füge dies nur an, um nochmals die im Wesen verschiedene Denkrichtung hervorzuheben; wieweit hier Pasteur widerlegt wurde oder recht behalten wird, dürfte in einer Zeit, wo manche Stimmen für die belebte Natur der Fermente sich erheben, die ja durch den von ihnen in Gang gesetzten Prozeß nicht aufgebraucht werden, nicht ohne weiteres zu entscheiden sein. Pasteur setzt den Ausführungen Liebigs weiter entgegen, daß die Heferversuche oft unter Mischinfektion leiden. „Herr Liebig ist dieser Schwierigkeit wahrscheinlich nicht Herr geworden.“ Pasteur schlägt vor, um „diesen Wirrwarr verschiedener Ansichten“ zu klären: „Liebig soll offiziell aus dem Kreis der Akademie ein Mitglied oder mehrere auswählen, um sie zum Schiedsrichter zwischen ihm und mir zu machen. In ihrer Anwesenheit und mit den Stoffen, die sogar Herr Liebig selbst liefern kann, werde ich die Versuche, deren Wahrheit Herr Liebig angreift, wiederholen. Ich werde in einem mineralischen Nährmittel so viel Bierhefe herstellen, wie er vernünftigerweise verlangen kann, vorausgesetzt, daß er die Kosten dieser Versuche trägt.“

Liebig nahm die Einladung nicht an und der Streit ruhte, ohne daß versucht worden wäre, die Ursachen der gegensätzlichen Befunde ausfindig zu machen.

Ide, der Leiter des Laboratoriums für Biochemie in Löwen, nahm mit seinen Schülern Wildiers, Amand und Devloo um 1900 die Studien von Pasteur und Liebig wieder auf.

## 2. Das Bios von Wildiers.

Besonders Wildiers hat sich mit den Ursachen des Widerspruchs zwischen Pasteur und Liebig eingehend beschäftigt. Er konnte die Angaben Pasteurs zunächst nicht bestätigen. Die Hefezellen waren in der Tat nicht imstande, in einem rein mineralischen Nährmittel den Zucker zu fermentieren und sich zu vermehren.

Bald erkannte Wildiers, daß die Impfmenge von ausschlaggebender Bedeutung sei. Er gab in 4 Kolben je 125 g einer mineralischen Nährlösung, setzte je 10 g Zucker zu und beimpfte 2 Kolben mit je 2 Tropfen einer Hefeaufschwemmung, 2 Kolben mit je 5 Tropfen der gleichen Hefeaufschwemmung mit der gleichen Pipette. Während sich in den beiden mit nur 2 Tropfen geimpften Kolben nach 15 Tagen noch nicht die Spur von Fermentation zeigte, war sie in den mit 5 Tropfen beschickten bereits nach 5 Tagen abgeschlossen.

Weitere Versuche in dieser Richtung brachten Wildiers die Sicherheit, daß man die minimale Menge oft ganz scharf bestimmen kann, die eben noch ausreicht, um eine Entwicklung zu ermöglichen. Die stecknadelkopfgroße Impfmenge Pasteurs war zur Entwicklung ausreichend, da man sich überzeugen kann, daß eine derartige Menge auf den Boden des Kulturgefäßes sinkt und sich nun um diese braune, da alte, Hefezelleninsel herum neue weißliche Zellen niedersetzen. Liebig hatte nur einen kleinen Stecknadelkopf überimpft und so nach Wildiers Versager gebucht. Wildiers blieb aber bei dieser Feststellung nicht stehen, sondern zeigte, daß es nicht die Zahl der lebenden Zellen ist, die die Vermehrung<sup>1)</sup> hervorruft, sondern daß die Wirkung aufzufassen ist „wie ein Zusatz chemischer Stoffe“. Den wirksamen Stoff nannte Wildiers „Bios“. Er stellte fest, daß die Hefezelle diesen Stoff selbst nicht bildet, sondern verbraucht. Das Bios wurde in Liebigs Fleischextrakt, in Handelspeptonen, in Abkochungen von gekeimter Gerste, in Most nachgewiesen.

Es hatte folgende Eigenschaften: wasserlöslich, unlöslich in absolutem, aber löslich in 80proz. Alkohol, nicht anorganischer Natur und analytisch nicht zu fassen. Das Bios verträgt in einer 10proz. Schwefelsäurelösung (Gewichtsprozent!)  $\frac{1}{2}$  Stunde Kochen, dagegen wird es in der gleichen Zeit in 1proz. Natronlauge lösungen verändert. Das Bios ist durch Bleiacetat nicht fällbar. Nach der Fällung und Entfernung des überschüssigen Bleies gibt die Bioslösung nur sehr schwache Trübungen mit Phosphorwolfram- und Molybdänsäure. Auch mit anderen Fällungsmethoden gelang die Isolierung nicht. Das Bios war durch chemisch reine Stoffe wie Harnstoff, Asparagin, Alanin, Tyrosin (das

<sup>1)</sup> Wildiers hat eigentlich gar nicht Vermehrung, sondern nur CO<sub>2</sub>-Entwicklung bestimmt.

durch Metallsalze auch nicht gefällt wird!), Nucleinsäuren, Adenin und Guanin, Thymusnucleinsäure, Kreatin, ferner durch chemisch reine Albumine wie Edestin und Ovalbumin nicht zu ersetzen. Hervorzuheben ist noch die von Wildiers nachgewiesene gute Dialysierbarkeit durch Pergamentpapier.

Diese Versuche von Wildiers sind grundlegend für den Vitamingedanken in der Bakteriologie geworden. 1. Ein aus chemisch definierten Stoffen aufgebautes Medium, in dem nichts wächst. 2. Wässrige bzw. alkoholische, chemisch nicht bestimmbare Extraktivstoffe, die ebenfalls als Nährmittel unbrauchbar sind. 3. Zusatz dieser Stoffe in Spuren zu dem synthetischen Mittel machen es zum Nährmittel. Da das üppige Gedeihen der nur in Spuren ausgesäten Mikroorganismen erst nach Zusatz ganz geringer Mengen der Extraktivstoffe eintritt, wird ihre Eigenschaft als Nährmittel ausgeschlossen und ihre Bedeutung als „Bios“, „akzessorischer Stoff“, „vitaminähnlicher Stoff“ oder wie man diese Stoffe sonst heißen mag, darzulegen versucht.

## C. Der Vitaminbedarf der Hefezellen.

### 1. Arbeiten für und wider Wildiers.

Bald nach Wildiers erschienen Arbeiten von Amand, Fernbach, Windisch, die sich hauptsächlich mit der Frage beschäftigten, ob nicht im destillierten Wasser Zellgifte sein könnten, die die geringe Aussaat vernichten. Durch das Bios würde dann die Nährlösung entgiftet. Wir sehen, daß schon vor 20 Jahren die Entgiftungstheorie der heutigen Vitaminlehre „modern“ gewesen ist. Die Fragestellung war nicht fruchtbar. Amand hat die Unhaltbarkeit der Entgiftungstheorie als Erklärung für die Wildierschen Versuche dargelegt.

Zur gleichen Zeit hat Krieger auf den auffallenden Widerspruch hingewiesen, daß das Bios von Hefe nicht gebildet, aber in Hefeabkochungen enthalten sei. Diese Tatsache gab später den Anlaß zu Arbeiten in umgekehrter Richtung, über die Vitaminbildung durch Hefe. Wir werden in der II. Übersicht noch darauf zurückkommen. Kossowicz hat 1903 die Wildierschen Versuche mit Aussaaten gezählter Hefezellen nachgeprüft. Bei Aussaat einer Zelle trat nur in einem von 22 Fällen schwaches Wachstum auf, das auf Übertragung von Ausgangsmaterial zurückgeführt wird. 200 Zellen genügten jedoch, um in 100 ccm gezuckerter Mineralsalzlösung Wachstum zu erzielen. 1904 hat Chrzaszcz die Wildierschen Versuche mit gereinigten Chemikalien und besonders sorgfältig gewonnenem destilliertem Wasser nachgeprüft und auf verschiedene andere Faktoren wie gute Durchlüftung, Vorhandensein von Calciumsalzen, die für das Hefewachstum förderlich sind, hingewiesen. Chrzaszcz hat auch durch morphologische Studien festgestellt, daß mineralische Lösungen, in denen die Hefen wachsen, nicht in jeder Weise günstig zu sein brauchen, da sie die Form der Hefe stark verändern. (Über pathologische Hefeformen siehe bei Henneberg, die Erzeugung derartiger Formen in vitaminfreier Lösung beschreibt Funk, 2.) Er fand nur eine synthetische mineralische Nährlösung, die gutes Wachstum normaler Formen ermöglichte. 1906 erschien dann die im Ton zwar scharfe, aber sehr kritische Stellungnahme von Pringsheim zu dem „Lebenselixier“

von Wildiers. Er behauptet, daß die Hefe imstande sei, sich an die Verarbeitung mineralischer Nährstoffe zu gewöhnen. „Bei größerer Impfgabe lebt die Hefe zuerst von der Eiweißsubstanz, die sie selber mitbringt, wobei durch Zerfall ihres Eiweißes organisch gebundene Nährstoffe in die Nährlösung übergehen. Im Falle der geringen Impfgabe ist die Menge des mitgebrachten Eiweißes zu gering, um anfängliches Wachstum zu ermöglichen.“ Im ersteren Falle sprossen ein paar überlebende auf Kosten absterbender Hefezellen in Berührung und teilweiser Ausnutzung der mineralischen Nahrungsform. In diesen wenigen Generationen gewöhnen sie sich an die Verarbeitung der letzteren; im zweiten Falle sind die wenigen Zellen bald gestorben, so daß gar keine Vermehrung und Ausnutzung des Ammoniakstickstoffes eintritt . . . „Gibt nun Wildiers eine geringe Menge einer Hefeabkochung zu seiner Nährlösung mit geringer Impfgabe, dann versorgt er die wenigen Zellen mit den nötigen Mengen organisch gebundener Nährstoffe, die bei größerer Impfgabe absterbende Zellen überlebenden geliefert hätten.“ Auch die Unterschiede der Zellzahlen in seinen Versuchen (40 Millionen in 1 cem mineralischer Nährlösung, das Doppelte in Most) erklärt Pringsheim mit Gewöhnung an einen bestimmten Nährboden.

Nach Funk ist die Erklärung von Pringsheim in die Literatur übergegangen und den Schlüssen Wildiers wurde keine Aufmerksamkeit mehr geschenkt.

Ide hat sich jedoch schon 1907 gegen die Ausführungen von Pringsheim gewandt. Pringsheim sei den Beweis schuldig geblieben, daß sich Hefezellen so weit an Ammoniakstickstoff gewöhnt hätten, daß sie in vergleichbaren Kulturen so rasche und kräftige Gärung zeigten wie unangewöhnte Hefezellen auf biosreichen Nährlösungen. Ide suchte den Nachweis zu führen, daß die in seinem Laboratorium verwendeten Bierhefen sich nicht angewöhnen. Er benutzte dazu Aussaaten von Mostkulturen in eine gezuckerte Minerallösung (A-Kulturen). Solche A-Kulturen kann man monatelang aufbewahren ohne einen nennenswerten Umsatz feststellen zu können. Gibt man aber Bios zu, dann setzt lebhaftige Zelltätigkeit ein. Die A-Kulturen hat nun Ide zur Angewöhnung auf einen neuen frischen Nährboden wie A gebracht (B-Kultur). Anschließend wurden auch Versuche, z. B. 4 Tage in A, 4 Tage in B, dann wiederum in frische gezuckerte Mineralsalzlösung (C-Kultur), gemacht. Nur Zusätze von Bios ermöglichten rege Zelltätigkeit. Ide hatte bei diesen Versuchen den Eindruck, daß die Zellen pathologisch abgeschwächt wurden, so daß sie es selbst bei neuem Bioszusatz nicht mehr zu normaler Gärung bringen. Die Angewöhnung an sich will Ide den Hefezellen nicht absprechen, aber man kann dies zum mindesten auch nicht andeutungsweise an Hefezellen feststellen, die nur ein paar Generationen auf biosarmen Nährmitteln durchgemacht haben. Was die Einzellversuche Pringsheims betrifft, so sei es eine ganz andere Sache, „die letzte Multiplikation einzelner Zellen auf sehr armen Nährböden zu verfolgen, als Kulturen durch Zusatz eines bestimmten organischen Auszuges ihr normales Wachstum mit kräftiger Gärung zu geben“. Für die weitere Entwicklung dieses Vitamingedankens erscheint die Ansicht wesentlich, daß Einzellversuche erst dann Wert haben, wenn der Zucker sicher biosfrei ist.

Ide führt in dieser Arbeit ein neues Wort „Biosin“ an. Devloo hatte geglaubt, aus angeblich reinstem Lecithin eine stickstoffhaltige Base gefunden zu

haben, die leicht vom Cholin zu trennen ist und wie Bios auf die Hefezellen wirkt — das Biosin. Das Wort wie die Feststellung haben keine Bedeutung gewonnen, höchstens dadurch, daß man später die Reinheit der Lecithine anzweifelte und McLean und Cooper haben dann aus Lecithin eine Vitaminfraktion erhalten, so daß die Ergebnisse von Devloo sich durch nicht reines Lecithin erklären lassen.

Trotz dieser Entgegnung von Ide hat auch Rubner das Bios abgelehnt. Nach ihm beginnt das Wachstum der Hefe nur dann, wenn eine gewisse Nährstoffspannung zwischen der Nahrungsmenge und der Zahl der Hefezellen vorhanden ist. Die Nährstoffspannung bildet den Reiz zum Wachstum.

Für die Entwicklung des Vitamingedankens in der Bakteriologie ist weiter die Arbeit von Vansteenberge bedeutungsvoll geworden. Er fand nur  $\frac{1}{3}$  des Gesamt-N der Hefezellen in den gewöhnlichen Abkochungen, aber eine Umwandlung des Gesamt-N in durch Hitze nicht koagulierbares N nach vorheriger Autolyse (1 Tag bei 48–49°). Durch diese Behandlung war auch die Qualität des Stickstoffes für das Leben von Hefezellen und Milchsäurebakterien geeigneter geworden. Aber die gleichen fördernden Stoffe konnten den Zellen zum Verderb werden, wenn sie nicht in richtiger Verdünnung im Nährboden waren. Das unverdünnte Hefeautolysat gestattete nicht die Spur Hefewachstum, während es nach entsprechender Verdünnung stark anregend wirkte. Wie wenig man verallgemeinern kann, zeigte der gleiche die Fermente der Milchsäurebacillen nicht schädigende Versuch mit unverdünntem Autolysat. Die wirksamen Stoffe sind nach Vansteenberge in erster Linie die Aminosäuren Leucin, Tyrosin, Asparagin, dann andere proteolytische Produkte. Leucin förderte das Hefewachstum bis 0,08%, völlig wachstumshemmend wurde es bei 0,66% befunden, Tyrosin fördert bis 0,05%, darüber hinaus wirkt es hemmend, Asparagin hemmt stets bei Zusätzen über 1%. Nach Veröffentlichung dieser Arbeit (1917) sind zahlreiche Hefeautolysatnährböden für die verschiedensten Keime beschrieben worden, die teilweise auf Vansteenberge Bezug nehmen, aber auch nur vom Ersatzgedanken für Fleisch, Pepton usw. geleitet waren. Ich nenne nur die Namen Kligler (1), Dienert und Guillerd, Sazerac.

Vansteenberges Arbeit ergibt, daß chemisch bekannte Verbindungen im Leben der Hefen und Bakterien eine Bedeutung haben, die teilweise der Definition eines vitaminähnlichen Stoffes entsprechen, wenn ihr Verhältnis zur calorischen Nahrung in Betracht gezogen wird. Auch bei den höheren Lebewesen sind ja ähnliche Stoffe bekannt, z. B. Eisen und, um ebenfalls eine Aminosäure zu nennen, Tryptophan, das der Körper nicht synthetisieren kann. Allerdings müssen diese Stoffe wirklich verbraucht werden, um sie als vitaminähnliche bezeichnen zu können. Angaben hierüber findet man sehr selten.

Wyon und Mc.Leod (1923) haben die nur skizzierten Resultate von Vansteenberge ausführlicher untersucht und sind zu ähnlichen Ergebnissen gekommen, die bei den einzelnen Arten aufgeführt werden. Die in den niedrigsten Konzentrationen hemmenden Aminosäuren waren cyclische Verbindungen — Histidin, Tyrosin, Tryptophan, Phenylalanin — während von den aliphatischen Verbindungen Cystin am stärksten hemmte. Es konnte nachgewiesen werden, daß die physikalische Wirkung von Kristalloiden in hoher Konzentration für diese Erscheinung nicht in Frage kommt.

Leider hat Wildiers die Konzentration der von ihm als Biosersatz geprüften Aminosäuren nicht angegeben, so daß man nicht entscheiden kann, ob hier gegensätzliche Befunde vorliegen (über die vitaminfreie Darstellung chemischer Körper siehe später!).

Mit der immer weiter fortschreitenden Vitaminlehre sind auch die Hefearbeiten in ein neues Fahrwasser geraten. Kurono (1915) hat die Reihe der Arbeiten eingeleitet, die das Bios mit den nunmehr näher umrissenen Vitaminfraktionen verglichen. Von 18 Hefearten hatten 14 den vitaminähnlichen Stoff zum Wachstum unbedingt nötig, 4 konnten ohne ihn auskommen. Kurono identifiziert ihn mit dem Vitamin B. Williams, und Eddy und Stevenson versuchten auf dieser Ansicht aufbauend die Wachstumsförderung der Hefezellen zu einer Maßmethode für den Vitamin B-Gehalt der Nahrungsmittel zu machen. Später (1921) haben letztere Autoren gemeinsam mit Heft und Johnson die Spezifität der Ergebnisse für Vitamin B angezweifelt. Auch Souza und McCollum halten diese Methode nicht für stichhaltig. MacDonald und McCollum (1) konnten in mannigfachen Versuchen mit Gewißheit die Bedeutung des Vitamin B für das Hefewachstum ausschließen. Fraktionen, die bei polyneuritischen Ratten völlig wirkungslos waren, förderten das Hefewachstum in mineralischen Nährlösungen genau so wie Auszüge, die im Tierversuch hochwirksam waren.

Auf der Suche nach einem anderen akzessorischen Stoff ergab sich, daß in einer gezuckerten mineralischen Nährlösung, die mit vielfach gereinigten, reinen Stoffen hergestellt war, 3 Heferassen in Reinkultur in 15 aufeinanderfolgenden Überimpfungen am Anfang ebensogut wuchsen wie am Schluß. Die Folgerung war, daß Hefe ohne Vitamin B und ohne Bios wächst, „es sei denn, daß die Hefezelle diese Stoffe selbst aufbauen kann“. Diese Feststellungen stehen natürlich auch im Widerspruch zu der Angewöhnungstheorie von Pringsheim, da die Autoren ausdrücklich während der ganzen Versuchsdauer von den gleichen Ergebnissen berichten. Ihre Annahme, daß die Hefe vielleicht selbst den wirksamen Stoff aufbauen kann, ist nicht in Einklang mit den Feststellungen Wildiers zu bringen, daß die Hefezelle Bios verbraucht, aber nicht aufbaut.

Wieder nahm Ide das Wort (1921) und betonte, daß es 2 Arten von Hefewachstum gibt, ein sehr langsames ohne Bios und ein rasches mit Bios. Die Unterschiede sind nach Ide so groß, daß das Experiment völlig klar liegt. Es sei hier eingeschaltet, daß Lampitt schon (1919) gelegentlich seiner Versuche über den N-Stoffwechsel von *Sacch. cerevisiae* die auffallend geringe Vermehrung der Zellen, wenn nur 1 Zelle auf  $\frac{1}{4000}$  ccm traf, hervorhebt. Da Lampitt auch 0,1% Leucin oder Asparagin in seiner Nährlösung hatte, geht weiter hervor, daß derartige Mengen nicht an sich wachstumsfördernd wirken, hemmen konnten sie jedoch nach den schon erwähnten Feststellungen kaum. Lampitt scheint in der Tat sehr reine chemische Stoffe zugegeben zu haben, sonst hätte auch beim Zufügen von 10% Rohrzucker ein stärkeres Wachstum bei der schwachen Beimpfung auftreten müssen.

Jedoch zurück zu Ide. Er weist darauf hin, daß man nur Versuche vergleichen könne, die mit gleicher Technik angestellt seien. Ide hält die Kulturen von MacDonald und McCollum nicht für einwandfrei, da die mikroskopische Prüfung auf Reinkulturen öfters hätte angestellt werden müssen. Kulturen,

die in den ersten Wochen rein aussähen, könnten später oft durch sehr kleine Kokken verunreinigt sein. „20 Jahre Erfahrung werden diese Bemerkung vielleicht verzeihlich erscheinen lassen.“ Der Annahme von Mac Donald und McCollum, daß Hefe vielleicht auch durch andere bekannte Stoffe im Wachstum gefördert werden könne, kann er nach den in seinem Institut gesammelten Erfahrungen nicht beitreten. (Vansteenberghe wird nicht erwähnt!) Alle organischen bekannten Körper könnten mit Biosin nicht verglichen werden, das eine 30 mal so schnelle Hefevermehrung gestattet.

Besondere Bedeutung hat für den Bakteriologen der Hinweis auf die Gefahr der Verunreinigung. Seit Pasteur war darauf nicht mehr aufmerksam gemacht worden, obwohl schon Kossowicz und Amand beobachteten, daß eine Bioswirkung auch durch *Penicillium glaucum* erzeugt wird!

MacDonald und McCollum (2) haben Ide sofort geantwortet. Sie geben zu, daß im Grad der Vermehrung ein auffallender Unterschied ist, wenn man reine synthetische Nährlösung mit oder ohne Zusatz von Auszügen aus Nahrungsmitteln nimmt. Als Ursache bezeichnen sie entweder die neu zugeführten Nährstoffe oder die physikalische Veränderung der Nährflüssigkeit infolge Änderung der Viscosität. (Fulmer, Nelson und Sherwood hatten nämlich gezeigt, daß Zusatz von kolloidalen Stoffen wie reiner Stärke und reinem Dextrin, deren Gewinnung Vitaminfreiheit gewährleistete, Hefewachstum anregt.) Den Angriff auf die Reinheit ihrer Kulturen wiesen die Autoren zurück, da „ein mikroskopisches Präparat von jedem Kolben angefertigt wurde, ehe der nächste beimpft wurde, schon wegen des bekannten Einflusses anderer Schimmelpilze“.

## 2. Das Vitamin D von Funk und Freedmann.

Schon die erste Arbeit von MacDonald und McCollum ergab, daß Fraktionen, die im Tierversuch völlig unwirksam waren, deutlich das Hefewachstum anregten. Kurz vorher berichteten Emmet und Stockholm, daß Vitamin B und der Wachstumsstoff für Mikroorganismen verschiedene Stoffe seien (1920). Funk und Dubin bestätigten und erweiterten die Ergebnisse. Funk nannte den Wuchsstoff für Hefe Vitamin D. Dieser neue Stoff wurde entsprechend den bisherigen Arbeiten (siehe vor allem Wildiers) als sehr widerstandsfähig gegen physikalische und chemische Einflüsse gefunden; er verträgt eine Temperatur, bei der Vitamin B nicht mehr nachweisbar ist und ist gegen Reduktion, Oxydation und Diazotierung widerstandsfähig. Alkalien schädigen ihn im Vergleich zu Vitamin B nur wenig.

Der Stoff ist anscheinend weit verbreitet und kommt auch in nicht gereinigtem Rohrzucker und im Harn vor (Funk und Dubin, van der Walle). Funk und Paton konnten die im Laufe der Zeit so vielfach angegriffenen Arbeiten der Löwener Schule durch diese Untersuchungen klären. Züchtet man nämlich Hefe auf einem Gemisch von Vitamin B und D, so wird Vitamin D entfernt, entsprechend den Angaben von Wildiers, während in Tierversuchen die unveränderte Vitamin B-Menge nachgewiesen werden kann.

Zur gleichen Zeit kommt Goy (1922) zu ähnlichen Ergebnissen. Brauerhefe wuchs in Mayerscher Flüssigkeit nur dann, wenn Handelssaccharose zugegeben wurde. Ein gereinigtes Zuckerpräparat gestattete nur langsame Vermehrung

der Hefe. Das wirksame Prinzip hatte mit Vitamin B nichts zu tun, da es durch Erhitzung  $\frac{1}{2}$  Stunde auf  $130^{\circ}$  weder in saurer, alkalischer, noch neutraler Reaktion geschwächt wurde. Der Wachstumsfaktor ist dialysierbar durch Collodium, Pergamentpapier, löslich in Wasser und Alkohol und durch Phosphorwolframsäure nicht fällbar (nach Funk und Dubin ist Vitamin D nicht quantitativ fällbar). Der Stoff wurde auch aus einer Mucorkultur ausgezogen und hatte die Eigenschaft, in unerhitztem Zustand um  $\frac{1}{3}$  schwächer auf die Vermehrung der Hefezellen zu wirken als nach 2 Minuten langer Erhitzung auf  $80^{\circ}$ .

Freedmann und Funk (1922) haben sich dann in eingehenden Arbeiten weiterhin mit der Wachstumsförderung durch Vitamin D beschäftigt. Zunächst sollte dieser Stoff vergleichend für Streptokokken und Hefezellen untersucht werden. Die Ergebnisse für Streptokokken werden in dem Absatz, der die Vitaminbedürfnisse dieser Gattung bringen soll, niedergelegt. Für die Hefezellen konnte ein stark wachstumsfördernder Stoff, identisch oder von gleicher Natur mit Vitamin D, im Aufguß von Rinderherz, in Pepton und autolysierter Brauerhefe gefunden werden. Die Gewinnung des Vitamin D gelang aus autolysierter Hefe durch fraktionierte Adsorption mit Fullererde oder Knochenkohle und nachfolgender Extraktion mit Barytlaug bzw. Essigsäure, fast quantitativ, in hochkonzentrierter Form, frei von Vitamin B. Beachtenswert ist der Hinweis, daß derartige Adsorptionsversuche von der Art der Gemische abhängen können, z. B. enthält Rinderherzbrühe Vitamin D in leichter adsorbierbarer Form.

In einer weiteren Arbeit des gleichen Jahres untersuchten die Autoren die Wirkung von Proteinhydrolysaten auf Hefezellen und Streptokokken, um den Einwand zu entkräften, daß Produkte der Hydrolyse und nicht Vitamin D wachstumsfördernd sind. 12 tierische und 10 pflanzliche Proteine, die natürlich mit besonderer Sorgfalt vitaminfrei hergestellt waren, wurden der Säurehydrolyse unterworfen. Die Wirkung auf Hefezellen war nicht gleichmäßig und es zeigte sich in den meisten Fällen Wachstumshemmung, die auf die schon beschriebene schädigende Wirkung gewisser Aminosäurekonzentrationen zurückgeführt wurde. Die Versuche mit den Streptokokken legten, um es hier vorwegzunehmen, die Annahme nahe, daß die fördernde Wirkung der Proteinhydrolyse nicht auf einen Bestandteil des Proteinmoleküls zurückzuführen ist, sondern auf einen vitaminähnlichen Körper (Vitamin D), der als Verunreinigung anwesend ist und durch die bekannten Methoden der Proteinreinigung nicht entfernt werden kann. Handelspeptone zeigten z. B. nach Reinigung niemals mehr Wachstumsförderung.

Auf die Reinheit chemischer Körper im Sinne der Vitaminlehre wiesen Funk und Freedmann in einer weiteren Arbeit (1923) hin, die sich mit den Veröffentlichungen befaßt, in denen die Annahme Funks, daß Hefe ohne Vitamin D nicht wachsen kann, geleugnet wird. Zunächst waren es Fulmer, Nelson und Sherwood (1921), die schon in einem anderen Zusammenhange angeführt wurden, welche behaupteten, Hefe 2 Jahre lang in 300 aufeinanderfolgenden Überimpfungen in einem Nährmittel gezüchtet zu haben, das nur Ammonchlorid, Calciumchlorid, Kaliumbiphosphat, Calciumcarbonat, Dextrin und Rohrzucker (= Medium F) enthielt. Im Jahre darauf bestätigten dies Fulmer und Nelson nochmals.

Funk und Freedmann benützten bei der Nachprüfung das synthetische Nährmittel von MacDonald, das 5% Rohrzucker enthält. Sie bekamen fast kein



Wachstum nach der Vorschrift von Mac Donald, wenn die Kolben bei Zimmertemperatur belassen wurden. Auch bei 37° war es nur gering, jedoch bei 16 Überimpfungen quantitativ nahezu gleich! Dies war auf Verunreinigung des Rohrzuckers zurückzuführen. War der Zucker mit Fullererde geschüttelt und aus Alkohol umkristallisiert worden und wurde mit einer „Hungerkultur“ beimpft, dann war kein Wachstum festzustellen. Auf Grund weiterer entsprechender Versuche kamen dann die Autoren zum Schlusse, daß das Hefewachstum abhängt: 1. von der Abstammung des Impfmateri als; es ist ein Unterschied, ob von einer vitaminarmen oder vitaminreichen Kultur abgeimpft wurde; 2. von der Reinheit der Stoffe des Nährmittels; 3. von der Menge der Aussaat, da davon in entsprechender Berücksichtigung von 1 die mitübertragene Vitaminmenge abhängt.

Mac Donald (1923) ist entgegen Funk und Dubin der Ansicht, daß das Bios von Wildiers nicht in die Klasse der Vitamine gehört, da es für die Hefezellen kein unentbehrliches Ernährungsprinzip ist und während langsamer Vermehrung der Hefezellen in einem Nährmittel aus gereinigten Körpern aufgebaut werden kann. Hefezellen, die sich langsam in einer biosfreien Nährlösung entwickeln, häufen den wachstumsbeschleunigenden Stoff an, so daß ein Auszug aus diesen Zellen durch die Menge der wirksamen Stoffe die Zellvermehrung beträchtlicher steigert. Auszüge mit absolutem Alkohol sind wenig oder nicht wirksam, während 80 proz. Alkohol die besten Ausbeuten liefert. Die Stoffe sind auch gut wasserlöslich. Sie fanden sich in 3 Hefearten, mit denen auch die Wachstumsversuche angestellt wurden, ferner in Handelshefe, Weizenkeimen, Malz, Pepton, Liebigs Fleischextrakt, ja selbst im Fleisch, das im Autoklav erhitzt war.

Nach meiner Ansicht dürfte diese Arbeit eher die kurz später erschienene von Funk und Freedmann bestätigen. Auch hier findet man den Hinweis, daß Hefezellen in Nährlösungen mit sorgfältig gereinigten Stoffen das Vitamin D speichern. Die große Widerstandsfähigkeit des Vitamin D wird überall betont. Ob man allerdings den wirksamen Stoff Vitamin nennen kann oder nicht, soll hier nicht weiter untersucht werden.

Hosoya und Kuroya (1923) gewannen eine Vitaminfraktion, die keine Eiweiß- und keine Aminosäurereaktion gab, aber Hefewachstum förderte. Wyon (1923) stellte fest, daß *Saccharomyces cerevisiae* auf einem Nährmittel mit herabgesetztem Vitamin B-Gehalt und gleichbleibendem Aminosäuregehalt ebensogut wächst wie bei vielfach größerem Vitamin B-Gehalt. Auf Einzelheiten dieser Versuche werden wir noch bei den Bakterien zurückkommen müssen.

Auch Robertson und Davis (1923) stellten Auszüge aus Rinderherz, Möhren und Kartoffeln dar, in denen Hefezellen ebensowenig fortgesetzt wuchsen wie in einer Lösung von chemisch reinen Körpern. Gab man aber Spuren (optimale Konzentration  $\frac{1}{500}$ ) der wässerigen Auszüge zur Lösung, dann wurde eine gute Nährlösung für Hefe erzielt. Auffallenderweise war nun schwaches Wachstum über 15 Generationen hinaus in dem synthetischen Nährmittel zu erhalten, wenn die Überimpfungen erst am Ende von 7 Tagen und nicht wie sonst nach 48 Stdn. ausgeführt wurden. Da aber das Wachstum mit jeder weiteren Passage abnahm, glauben die Forscher, daß die Zeit keinen Einfluß auf die Bildung wachstumsfördernder Stoffe durch Hefe haben könne. Es war auch sicher auszuschließen, daß die Hefezellen ihren eigenen wachstumsfördernden Faktor aus dem synthe-

tischen Mittel selbst aufbauen können. Sie nehmen deshalb an, daß eine gewisse Zeit zur Autolyse der Zellen verstreichen muß. Die wachstumsfördernden Produkte werden durch diese Selbstverdauung frei, dann in irgendeiner Weise trotz der geringen Aussaat ( $\frac{1}{30}$  ccm) in die neue Zucht übertragen und nehmen naturgemäß bei dieser Erklärung mit jeder neuen Passage an Menge ab. Robertson und Davis lassen jedoch die Frage offen, ob nicht bei dieser Erscheinung die Zeit des Kontaktes mit der Luft auch eine Rolle spiele.

Die Autoren sind ferner der Überzeugung, daß mit diesen Feststellungen die Ergebnisse von Mac Donald und Mc Collum klargelegt sind. Die Benützung von 25 ccm des synthetischen Mittels, aus dem nach 5—7tägiger Bebrütung 1 ccm des aufgewirbelten Hefesatzes jeweils überimpft wird, erklärt ohne weiteres das Zustandekommen des unverminderten Hefewachstums in nur 15 Generationen. Die Ergebnisse von Nelson, Fulmer und Cessna scheinen Robertson und Davis nicht einwandfrei, obwohl sie das „Übernehmen“ wachstumsfördernder Stoffe durch tägliche Überimpfung ausschlossen und 1 Jahr lang fortgesetzt züchten konnten. Der fehlende Bericht über die Reinheit der Chemikalien und die Überimpfung von je 1 ccm genügten aber, um auch diese Versuche für nicht einwandfrei zu erklären.

Ähnlich wie Goy aus *Mucor mucedo* gewann Robertson (1924) aus der 69. Züchtung von *Bacterium coli* in einem mit reinen Stoffen hergestellten Nährmittel (3,5 Asparagin, 0,1 CaCl<sub>2</sub>, 20,0 Dextrose, 0,2 MgSO<sub>4</sub>, 1,0 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 5,0 NaCl auf 1000 dest. Wasser) bereits nach 48stündiger Bebrütung wachstumsfördernde Stoffe für Hefezellen. Die Stoffe waren durch Berkefeld filtrierbar und konnten im Autoklaven sterilisiert werden. Eingehende, nach dieser Richtung durchgeführte Kontrollversuche ergaben auf dem synthetischen Nährmittel allein nie Wachstum der Hefezellen über die 8. Generation hinaus, wohl aber gedieh *Bact. coli*. Nach Zusatz des Auszuges aus den Colikulturen gedieh die Hefe in 50 Passagen genau so gut wie in gewöhnlicher Traubenzuckerbrühe. Robertson scheint also in seinen Versuchen schon Chemikalien benützt zu haben, die in allem den sich aus den Arbeiten von Funk und Freedmann ergebenden Forderungen entsprachen. Überdies wurde die Lösung stets 30 Minuten im Autoklaven erhitzt. — Den gleichen Erfolg, wie mit dem Auszug aus Colikulturen, buchte Robertson nach Zusatz eines wässerigen Extraktes in Verdünnung 1:500 aus autolysierter Hefe oder geschabten Karotten. Bei diesen auf mindestens 50 Passagen ausgedehnten Versuchen kann an eine dauernde Mitübertragung des wirksamen Stoffes von der Ausgangskultur nicht gedacht werden, da sich hierbei eine Verdünnung  $150^{-267}$  errechnen würde!

In weiterer Verfolgung dieser Befunde hat Robertson alsbald (1924) ausgedehnte in der Anordnung gleiche Versuchsreihen mit je 2 Stämmen von folgenden Arten angelegt: 1. *B. coli commune*; 2. *B. prodigiosum*; 3. *B. vulgare*; 4. *B. pyocyanum*; 5. *B. subtilis*; 6. *Sarcina lutea*; 7. *B. diphtheriae*; 8. *B. dysenteriae*; 9. *B. typhi*; 10. *B. paratyphi A* und *B*; 11. weißliche und gelbliche Staphylokokken; 12. *Vibrio cholerae*; 13. *Vibrio Metschnikovi*. Nur die unter 1—6 genannten Arten konnten über 50 Passagen in unverminderter Stärke auf dem synthetischen Nährmittel gedeihen, die anderen kamen höchstens bis zur 8. Zucht. Alle beimpten Kulturfiltrate (1—6) enthielten aber den oder die Stoffe, die nach Zusatz zu dem synthetischen Nährmittel dauerndes und üppiges Gedeihen der

Hefezellen gewährleisten. Auffallend ist, daß die Arten, welche das wachstumsfördernde Prinzip aufbauen konnten, Saprophyten waren.

### 3. Erwägungen über die Versuche mit Hefe.

Am Schlusse dieses Abschnittes bedarf noch die Frage der Besprechung, ob die in den einzelnen Arbeiten für die Förderung der Hefezellen zugrunde gelegte Zersetzung des Zuckers ohne weiteres der Vermehrung der Zellen parallel gehen muß. Dies kann, muß aber nicht der Fall sein. Alle Untersucher, die aus der Gärung auf die Vermehrung geschlossen haben, hätten dafür durch Zellzählungen den Beweis erbringen müssen. Man kann so eigentlich aus vielen Versuchen nur eine Förderung von Lebensvorgängen im allgemeinen ablesen und der wachstumsfördernde Stoff hat vielleicht nur Beziehung zu einer oder mehreren Fermentfunktionen. Nach Funk mögen zwar beide Bestimmungsmethoden des Vitamin D — die der Zellvermehrung und der Gärung — in ihrem Ergebnis praktisch ziemlich parallel verlaufen, aber auch dieser Forscher hält die Gärungsbestimmung für nicht ganz exakt und indirekt, weil hier die Aktivierung der Gärungskatalysatoren hereinspielt. Der Hinweis auf die grundlegenden Arbeiten der Abderhaldenschen Schule möge im Rahmen dieser Arbeit genügen.

Man kann so widersprechende Ansichten verstehen, da nicht notwendigerweise das Vitamin D, besonders wenn es schon in sehr gereinigtem Zustande vorliegt, einen Einfluß auf die Gärung zu haben braucht. Die Eulersche Schule hat sich mit diesen Fragen beschäftigt und zunächst daran gedacht, daß die Koferment- und Vitamin B-Wirkung ähnliche Vorgänge seien. Bald (1922) erkannten aber Euler und Karlsson, daß dem Vitamin B in Abwesenheit des Kofermentes keine Wirkung auf die Hefegärung zukommt. Nach Funk scheint das Koferment weder mit dem Vitamin B noch dem Vitamin D identisch zu sein. Trotzdem ist es aber nicht ausgeschlossen, daß Vitamin D bei der Gärung wenigstens eine gewisse Rolle spielt.

Wenn auch diese Beziehungen des Vitamin B und D bei der Entfernung dieses Gebietes von der Bakteriologie nur angedeutet sein sollen, so geht aus dem wenigen schon hervor, wie schwierig derartige Teilfunktionen bei ihrer Abhängigkeit von den verschiedensten Einflüssen zu beurteilen sind. Obwohl aber die Ergebnisse verschiedener Versuche bei den Hefearbeiten verglichen werden müssen, scheint doch eine einheitliche Auffassung der Bioswirkung möglich, besonders dann, wenn die wohl im allgemeinen zutreffende Ansicht, daß einer reichlichen Zellvermehrung auch kräftigere Gärung folgt, beim Vergleich der Arbeiten in Ansatz gebracht wird.

Es ergibt sich, daß der Hefewachstumsstoff oder Vitamin D nicht mit Vitamin B identisch, aber eng an diese Vitaminfraktion gekuppelt ist. Seine Trennung von ihr ist auf dem biologischen Wege durch Hefewachstum möglich, da die Hefezellen aus Gemischen von B und D D wegnehmen und in Tierversuchen wirksames B übrig lassen. Auch auf physikalischem Wege ist die Darstellung des Vitamin D durch die fraktionierte Adsorption als erbracht anzusehen. Vitamin D kann durch geeignete Konzentration von Eiweißspaltprodukten nicht ersetzt werden, wenn die Ausgangsstoffe frei von Vitamin D

waren. Eine begünstigende Wirkung für die Vermehrung dürfte jedoch derartigen Spaltprodukten in geeigneter Konzentration zukommen. In welcher Art diese Stoffe verwendet werden, ist noch unklar, zumal ihre Ausnützbarkeit von ihrer Konzentration abzuhängen scheint.

Das Bios von Wildiers ist das Vitamin D von Funk, das wirksame Prinzip von Goy und die Hefe aktivierende Substanz von Mac Donald. Das gleiche Verhalten gegen physikalische und chemische Einflüsse dürfte gemeinsam mit der gleichen Wirkung auf Hefezellen keinen anderen Schluß erlauben. Gegenätzliche Versuchsergebnisse, die jedes Bios in Abrede stellen, müssen vorläufig auf die Verunreinigung der Ausgangsstoffe mit Vitamin D zurückgeführt werden. Denn die Reinigung der Stoffe allein genügt nicht, sie muß nach Funk in ganz bestimmter Richtung erfolgen, wenn Vitaminfreiheit gewährleistet sein soll. Mac Donald und Mc Collum reinigten den Rohrzucker durch Fällung einer konzentrierten wässrigen Lösung mit absolutem Alkohol. Funk und Freedmann dagegen durch Schütteln mit Fullererde und Umkristallisieren in absolutem Alkohol. Manche Stoffe können bis jetzt überhaupt noch nicht vitaminfrei gewonnen werden, besonders Proteine, die immer mehr oder weniger große Vitaminmengen als adsorbierte Verunreinigungen mit sich führen (Hopkins).

## D. Arbeiten über die Bedeutung akzessorischer Stoffe für Bakterien.

Auch in diesem Abschnitte soll versucht werden, die einzelnen Arbeiten nach Möglichkeit chronologisch zu besprechen, um die Entwicklung des Vitamingedankens darzulegen. Die leidigen Auswirkungen von Prioritätsgedanken, insbesondere die Ansprüche Erwägungen von Möglichkeiten mit experimenteller Beweisführung gleichzustellen, müssen ferner bei dieser Art der Darstellung nicht hin und her erwogen werden, sondern es bleibt dem Leser überlassen, sich selbst ein Bild von den Vorgängen an der Hand der nicht zu widerlegenden Geschichte dieses Arbeitsgebietes zu machen.

### 1. Meningokokken.

a) **Alkoholisch-wässrige proteinfreie Auszüge von Lloyd.** Wenn zunächst die Meningokokken auf ihre Vitaminansprüche untersucht werden sollen, so ist das ebenfalls geschichtlich bedingt. D. J. Lloyd hat in eingehenden Untersuchungen bereits 1916 das Zustandekommen des Meningokokkenwachstums entwickelt. Diese Arbeit ist sowohl in der Technik wie in den Ergebnissen für alle späteren Arbeiten mit Bakterien grundlegend.

Das erste Ergebnis ersieht man aus folgender Tabelle:

|   | Stämme | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|--------|---|---|---|---|
| Trypt. verdauter Herzagar (Douglas) . . . . .   | 0      | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Trypt. verdauter Herzagar und 5% Blut, Klären durch Erhitzen und Zentrifugieren . . . . . | +      | + | + | + | + |
| Trypt. verdauter und 5%-Blut, Klären durch Filtrieren durch Filterpapier . . . . .        | 0      | 0 | 0 | 0 | 0 |

Sonach bedarf der Meningokokkus zu seinem Stoffwechsel eines Stoffes, der durch Filtrieren ausgeschaltet wird und Erhitzen im Dampftopf längere

Zeit und mehrmals verträgt. Lloyd suchte die Annahme, daß es sich bei diesem Stoff um einen vitaminähnlichen handle, in der weiteren Arbeit des gleichen Jahres zu beweisen.

|  | Stämme 1 | 2 | 3 |
|--|----------|---|---|
| 2proz. Wasseragar . . . . .  | 0        | 0 | 0 |
| 2proz. Wasseragar, 3 Tropfen frisches Stierblut . . . . .          | 0        | 0 | 0 |
| 2proz. Herzbrühepeptonagar . . . . .                               | 0        | 0 | 0 |
| 2proz. Herzbrühepeptonagar, 3 Tropfen frisches Stierblut . . . . . | +        | + | + |

Bei diesem Ergebnis konnte Blut nur eine akzessorische Wirkung haben. Der wirksame Stoff wurde dann auch in einem alkoholisch (80%) - wässrigen Auszug aus dem Frischblut nachgewiesen, so daß „der Einfluß nicht der zugesetzten Proteinmenge zugeschrieben werden kann“. Auch in Trockenmilchpräparaten des Handels (cow and gate milk und true milk) konnte der akzessorische Stoff, wenn auch nur in geringerer Menge gefunden werden.

**b) Katalysatoretheorie.** Jedoch macht Lloyd auf einen für alle derartigen Versuche geltenden bemerkenswerten Unterschied aufmerksam: Laboratoriumsstämme gedeihen im Gegensatz zu frischen Stämmen schon auf gut tryptisch verdaulichem Eiweißagar. Lloyd schließt daraus, daß sich der Meningokokkus nach seiner Reinzucht aus dem Körper immer mehr unabhängig von einer Vitaminszufuhr aus dem Nahrungsmittel macht, jedoch nur dann, wenn ihm genügend freie Aminosäuren zur Verfügung stehen. Die Wirkung des akzessorischen Faktors sieht Lloyd deshalb in der Reaktionsbeschleunigung des proteolytischen Stoffwechsels (sog. Katalysatoretheorie). Wir müssen uns also vorstellen, daß ruhende Systeme durch die akzessorischen Stoffe in Bewegung geraten, wobei allerdings, und das unterscheidet ja die Vitamine von den Fermenten, ein Verbrauch der Katalysatoren stattfindet. Die Richtung der Bewegung wird durch die in Tätigkeit gesetzte Funktion oder Funktionen bestimmt. Hier z. B. wäre die Steigerung des proteolytischen Stoffwechsels die primäre, das Meningokokkenwachstum die sekundäre Erscheinung.

Der wachstumsfördernde, alkohol-wasserlösliche Stoff vertrug Erhitzung 1 Stunde auf 100° oder 2½ Stunden auf 60°, ja schließlich ¾ Stunden auf 120°. Seine leichte Adsorbierbarkeit aus Lösungen durch Filtrierpapier konnte auch in dieser Arbeit wieder bestätigt werden.

Zusammenfassend braucht somit der Meningokokkus stets vom Körper weg Aminosäuren [der Wert des Handelspepton beruht auf seinem Gehalt an Aminosäuren (Rettger, Bermann und Sturges)], dann den beschriebenen akzessorischen Stoff und außerdem eine feuchte Atmosphäre.

Lloyd versucht weiterhin die Lebensfähigkeit der Keime mit der Katalysatoretheorie in Zusammenhang zu bringen. Die Meningokokken sind auf tryptischem Herzagar nur wenige Tage lebensfähig, dagegen nach Blutzusatz 3 Wochen bis 6 Monate. Auch auf gut verdaulichem Caseinagar bleiben die Keime lange am Leben.

Erklärung: In dem tryptischen Herzagar ist der Gehalt an frischen Aminosäuren gering, aber groß genug, um die Kultur angehen zu lassen, ungenügend, um das Weiterleben zu ermöglichen. Nach Blutzusatz werden die proteolytischen Eigenschaften des Erregers gesteigert, so daß Aminosäuren verwertet werden können. In dem aufgespaltenen Caseinnährboden ist die Menge freier Aminosäuren groß genug, um die Kultur auch längere Zeit zu unterhalten.

Grundbedingung für alle diese Versuche ist die Bebrütung in genügend feuchtem Raum. Deshalb verlängert nach Lloyd auch Zuschmelzen der Kulturröhrchen die Lebensfähigkeit. M. E. wird aber durch das Zuschmelzen ein langsamerer Ablauf der Ernährung infolge O-Mangel erreicht. Meine Beobachtung, daß in Ascitesgelatine Meningokokken sich noch nach 9 Wochen lebend fanden, ist wohl zum guten Teil auch auf die reduzierende Wirkung der Gelatine zurückzuführen, die überdies als Pepton durch Asciteszusatz den akzessorischen Stoff erhält, der die Aufspaltung reguliert (Knorr, 4).

In der abschließenden Stellungnahme (1917) zu dem Stoffwechsel der Meningokokken führt Lloyd an, daß die Art der Beimpfung ausschlaggebend bei derartigen Versuchen werden kann.

Trägt man zuviel Kulturmasse auf (Lloyd hat im wesentlichen mit Aufschwemmungen in Ringerlösung gearbeitet), dann wird zwar Wachstum erhalten, aber dann sei die Ursache dieses Wachstums der Untergang einer großen Zahl von Keimen und eine dadurch bedingte Vitaminzufuhr für die Überlebenden. Das einzige Nährmittel, das in Fortzüchtungen bei Benützung von Aufschwemmungen (nach 1–10 Überimpfungen kann die Erscheinung auftreten) die Meningokokken vitaminfrei gedeihen läßt, ist der durch tryptische Verdauung des Caseinogen gewonnene Agar nach Cole und Onslow. Da auch andere in der Ernährung empfindlichere Arten auf dem Vitaminagar nach Lloyd gedeihen, ist anzunehmen, „daß die Entwicklung des Parasitismus von einer gesteigerten Neigung des Keimes, in seinem Vitaminbedarf von den Geweben des Wirts abzuhängen, begleitet ist. Das Erfordernis einer reichlichen Vitaminzufuhr in Erstkulturen vom Körper weg, kann als Zeichen einer parasitischen Gewohnheit angesehen werden. Das Verschwinden dieses Bedürfnisses nach Überimpfungen mag eine Rückkehr zu einem nicht parasitischen Typus des Stoffwechsels anzeigen“.

**c) Weitere Arbeiten mit Auszügen aus pflanzlichen Stoffen, tierischen und menschlichen Ausscheidungen und Organen.** Ungefähr gleichzeitig mit der ersten Arbeit von Lloyd hatten Gordon, Hine und Flack Untersuchungen über die Nährmittelsprüche der Meningokokken veröffentlicht. Auch sie fanden Blutzusatz erhitzt oder unerhitzt wachstumsfördernd. Da ihre Versuche vor allem darauf hinausgingen, im Krieg nicht zu erhaltende Stoffe wie Pepton und Nutrose zu ersetzen, prüften sie verschiedene Proteinarten auf ihre wachstumsfördernde Eigenschaften für Meningokokken. Serumalbumin, Fibrinogen, Hämoglobin und Legumin förderten das Wachstum. Aus Billigkeitsgründen wurde Legumin weiter untersucht, das durch Auszug aus Erbsenmehl gewonnen wurde.

100 g Erbsenmehl wurden zu 1000 ccm 10 proz. Kochsalzlösung gegeben,  $\frac{1}{2}$  Stunde gedämpft, absitzen gelassen, filtriert und sterilisiert. Der Auszug muß stets frisch hergestellt werden. Er wird im Verhältnis 1:9 zu Wasseragar gegeben, ermöglicht dann aber noch kein Wachstum, sondern erst nach dem noch tryptische Brühe zu 10% zugefügt wird. Die Brühe allein gestattet auch kein Wachstum.

Die Verfasser empfehlen so als gutes Nährmittel für Meningokokken Brüheagar mit Erbsenmehlauszug.

Eigentlich ist diese Arbeit nur wegen der beigefügten Untersuchungen von Flack für die Entwicklung des Vitamingedankens in der Bakteriologie von

Bedeutung geworden. Flack hat die Natur der wachstumsfördernden Stoffe näher beschrieben: A. Der Kochauszug enthält Stärke, Extraktivstoffe, Dextrine und Salze. B. Der Kälteauszug enthält nach Entfernung des koagulierbaren Eiweißes keine Stärke mehr. C. Nach Fällung der Stärke und Dextrine mit Alkohol aus Lösung A und Entfernung des Alkohols durch Kochen des Filtrates waren nur mehr Extraktivstoffe und Salze vorhanden. Eine Lösung D enthielt reines Legumin.

Die eindeutigsten Versuche ergab je 1 Teil der Lösungen auf je 2 Teile Trypsin-Rindfleischbrühe auf je 7 Teile Wasseragar. Nur Zusatz der Lösung B und C ergab gutes Wachstum, A nur schwaches, D überhaupt kein Wachstum wie in den Kontrollen. Erhitzen der Nährmittel nach Zusatz des Erbsenmehlextraktes im Autoklaven verschlechtert den Nährboden oder macht ihn ganz unbrauchbar. Wenn auch die Anwesenheit eines vitaminähnlichen Stoffes schwer chemisch zu beweisen war, so geht doch aus der Löslichkeit, der fehlenden Widerstandskraft gegen stärkere Erhitzung und den Ergänzungsversuchen mit Nährmitteln nach Flack hervor, daß der für das Wachstum wesentliche Bestandteil des Erbsenmehls ein Stoff ist, „der vorläufig in die Gruppe der Vitamine eingereiht werden kann.“

Enthielt so der Erbsenmehlauszug ein Vitamin für das Wachstum der Meningokokken, so erwies sich ein in gleicher Weise gewonnener Auszug aus Weizenkeimen als akzessorischer Stoff, der die Lebensfähigkeit förderte, so daß die Meningokokken 2 Monate lang überimpfbar waren.

Lloyd fand ihre aminosäurehaltigen Blutnährmittel geeigneter als die Erbsenmehlextrakt-nährmittel sowohl für die Züchtung vom Körper weg wie für die Weiterführung. Das Blutnährmittel sei überdies auch sehr geeignet zur Züchtung von *Micrococcus catarrhalis*, Pneumokokken, Streptokokken, Influenza-, Diphtherie- und Xerosebacillen. Leider fehlen für alle diese Keime nähere Angaben.

Auch Shearer hat 1917 in 2 Arbeiten über fördernde Stoffe für Meningokokken berichtet. Die Stoffe waren aus Nasensekret bzw. Rückenmarksflüssigkeit gewonnen worden.

Der Nasenschleim wurde mit Tupfer entnommen, der Tupfer dann 24–48 Stunden mit destilliertem Wasser, Alkohol oder Äther ausgezogen. Der Auszug wurde bei 60° bis zur Trockne auf dem Wasserbad eingedampft und der Rückstand in 1 ccm Wasser aufgenommen.

Die Darstellung der hydrolysierten Nasensekrete geschah durch Erhitzung von 3 ccm Sekret mit 30 ccm starker HCl während 6 Stunden im kochenden Wasserbad. Der Säureüberschuß wurde in einer Porzellanschale weggedampft und unter Zugabe von Wasser die Lösung auf Ph 7,35 eingestellt, schließlich 1 Stunde bei 55° sterilisiert. Die gesamte Darstellung wurde in Jenaer Glas, Berliner Porzellan oder Platingefäßen ausgeführt. Ebenso wurde nur mehrmals destilliertes Wasser verwendet.

Mit genau geeichten Pipetten wurden je 25 cmm je 9 mal auf einen Objektträger gebracht, zum ersten Tropfen kamen 5 cmm Meningokokkenaufschwemmung in destilliertem Wasser. Mischen und je 5 cmm zum 2. Tropfen usw. Kontrolle in destilliertem Wasser. Die Verdünnungen wurden mittels feiner Capillaren so auf Nährböden gebracht, daß 9 parallele Linien auf der Platte erhalten wurden.

Auch zu Traubenzucker-Lackmusbrühe wurden Nasensekretverdünnungen gegeben und nach Beimpfung und Bebrütung Zählplatten gegossen. Zu den Versuchen wurden sowohl ein alter Laboratoriumstamm als ein frisch aus dem Körper erhaltener Meningokokkenstamm verwendet.

Als Ergebnis wurde stets eine deutliche Förderung gegenüber den Kontrollen gebucht, z. B. waren in der „Vitaminflüssigkeit“ 8 mal soviel Keime gewachsen als in der Kontrolle.

In weiteren Versuchen wurde ermittelt, daß der alkoholische Auszug fast ebenso aktiv ist wie der wässrige. Ätherauszug erwies sich als unwirksam. Hydrolysiertes und nichthydrolysiertes Nasensekret hatten die gleichen fördernden Wirkungen. Der wachstumsfördernde Stoff widersteht der Erhitzung im Autoklaven kurze Zeit und verträgt in wässriger Lösung 5 Stunden Kochen. Die Adsorptionsbereitschaft selbst gegen Filtrierpapier ist groß, keimfreie Filtrate sind unwirksam. Alle Eingriffe wie Trocknen, Fällern usw. vermindern die wachstumsfördernde Wirkung für Meningokokken beträchtlich. Angefügt sei, daß auch für Typhus und Coli, Streptokokken und eine Reihe von Rachenbakterien Wachstumsförderung gegenüber Kontrollen festgestellt wurde.

1919 hat Kligler die Versuche von Shearer nachgeprüft.

Nasenschleim wurde einerseits mit Salzlösung, andererseits mit Alkohol ausgezogen und der Alkoholauszug mit Salzlösung aufgenommen. Diese Auszüge wurden in Verdünnung 1:10 und 20 zu Traubenzuckerserumagar zugesetzt. Kontrollen ohne Auszüge. Beimpfung mit Brühkulturen von Meningokokken.

Alle Auszüge wirkten wachstumsbegünstigend, der auf Hitzebeständigkeit geprüfte Extrakt auch nach Erhitzung im Autoklaven, jedoch nicht so gut wie der keimfrei filtrierte Extrakt. Die alkoholisch-wässrigen Auszüge standen den wässrigen nach. Kligler glaubt, daß die Nasenschleimhaut irgendeinen Stoff absondert, der das Wachstum fördert. Bei der für den Infektionsprozeß wichtigen Frage, ob derartige Stoffe stets vorhanden sind, ergab sich, daß von 4 Personen nur 3 die anregenden Stoffe im Nasenschleim enthielten.

Auch mit Auszügen aus verschiedenen tierischen Organen hat Kligler Wachstumsversuche angestellt, um gleichzeitig zu erforschen, welche Organe besonders wachstumsfördernde Stoffe für pathogene Keime enthalten.

Die Tiere wurden möglichst vollständig entblutet, die Organe überdies noch ausgewaschen, zerkleinert und mit der 9fachen Menge Kochsalzlösung übergossen. Die Masse wurde 24 Std. im Eisschrank stehengelassen, zentrifugiert und keimfrei filtriert.

Ochsenherzauszug förderte das Meningokokkenwachstum genau so wie Organ- und Muskulaturauszug von Kaninchen. Die Wirkung war noch in Verdünnung 1:500 und am besten mit Auszügen aus Magenschleimhaut festzustellen.

Die weiteren Untersuchungen Shearers über die Meningokokken fördernden Stoffe der Rückenmarksflüssigkeit erbrachten den Nachweis eines Stoffes, der bedeutend besser wirkte als die bisher bekannten Substanzen im Blut oder Nasenschleim. Somit scheint die schnelle Vermehrung der Meningokokken in der Rückenmarksflüssigkeit erklärlich, zumal steril gewonnene Stücke von Gehirn und Gehirnhäuten keinerlei Wirkungen auf die Vermehrung der Meningokokken hatten.

1924 haben dann Murray und Ayrton darauf hingewiesen, daß die später bei den Influenzabacillen zu besprechenden alkoholischen und wässrigen Auszüge aus roten Blutkörperchen nach Agulhon und Legroux, Legroux und Mesnard ebenfalls Wachstumsförderung für Meningokokken zeigten, selbst wenn das Extrakt vor Erhitzung der Nährmittel im Autoklaven zugesetzt war.



Mit Erbsenmehlextrakten hatten diese Forscher keine guten Erfolge, zumal immer, wie es schon Gordon und seine Mitarbeiter gesehen hatten, außer den Auszügen Pferdeserum oder hämolyisiertes Kaninchenblut zugesetzt werden mußte.

Überblicken wir die Meningokokkenarbeiten, so enthalten sie im wesentlichen alle eine Bestätigung der Angaben von Lloyd. Die für das Wachstum der Meningokokken in Frage kommenden Stoffe sind somit im menschlichen und tierischen Körper, ferner in Pflanzen vorhanden und durch Alkohol allein oder Alkohol-, Wasser- bzw. Salzlösung ausziehbar. Sie haben keine Eiweißnatur, widerstehen ziemlich lange höheren Temperaturen und werden meistens leicht auch schon durch Filtrierpapier adsorbiert. In diesem Punkte bestehen jedoch in den einzelnen Arbeiten Unterschiede, die sich vielleicht durch die Abhängigkeit dieser Erscheinung von Reaktion, Zustand der Flüssigkeit (Agar, Brühe oder rein wässrige Lösung) erklären lassen. Man vermißt leider bei fast allen Versuchen Passagen, morphologische Angaben, Beschreibung der Kontrollen auf Reinheit der Stämme, Angaben, ohne die man nach dem, was wir heute wissen, nicht mehr auskommen kann. Daß die wirksamen Stoffe vitaminähnlich sind oder, besser gesagt, wirken, dürfte wohl aus Lloyds Arbeiten deutlich hervorgehen, immerhin sind die Eigenschaften der Extrakte noch nach mancher Richtung hin ungeprüft. Die bedeutungsvolle Feststellung von Flack, daß es ein wachstumsbeschleunigendes und ein lebensverlängerndes „Vitamin“ gibt, verdient besondere Beachtung.

## 2. Gonokokken.

Nach den Untersuchungen von Lloyd über Meningokokken lag es auf der Hand, die naheverwandten Gonokokken auf ihre Bedürfnisse an vitaminähnlichen Stoffen zu untersuchen, zumal ja auch diese Keime zu den anspruchsvolleren Krankheitserregern gehören. Abgesehen von der rein empirischen Feststellung Vedderts, daß Gonokokken auf 1,5–1,75 proz. Fleischwasseragar ohne Zusatz von Pepton und Kochsalz nach Zugabe von 1 % Kornstärke nicht nur gut gedeihen, sondern mindestens 20 Tage am Leben bleiben, lagen auch hier vor 1916 keine einschlägigen Arbeiten vor.

Cole und Lloyd (1917) fanden in der Hauptsache die gleichen Ansprüche an das Nährmittel wie bei Meningokokken: eine hohe Konzentration freier Aminosäuren und die Anwesenheit gewisser Wachstumsstoffe. Während aber die Meningokokken-Laboratoriumsstämme die vitaminähnlich wirkenden Wachstumsstoffe bei Vorhandensein reichlicher Mengen freier Aminosäuren entbehren können, wuchsen 20 entsprechende Gonokokkenstämme auf dem Caseinverdauungsgemisch nach Cole-Onslow (Tryptaminagar) nicht. Der Übergang vom Parasitismus mit seiner großen Abhängigkeit von vitaminähnlich wirkenden Stoffen zum Saprophytismus geht also hier entweder erst nach einer sehr großen Zahl von Passagen oder überhaupt nicht vor sich.

Die Untersuchungen von Cole und Lloyd führten nun zunächst zu dem wichtigen Ergebnis, daß zwei Stoffe mit vitaminähnlichen Eigenschaften in Frage kommen.

Stoff A ist in den roten Blutkörperchen (r. Blk.) vorhanden und entspricht dem als leicht adsorbierbaren Stoff aus den Meningokokkenversuchen bekannten

wachstumsfördernden Körper. Er erzeugt bei den Gonokokken das sog. „Primärwachstum“.

Stoff N wurde in Fleischauszügen, Extrakten aus Milz und Nierengewebe gefunden, scheint auch in anderen Körpergeweben vorhanden zu sein und wird nicht leicht adsorbiert (Filtrierpapierversuche wie bei den Meningokokken). Sein Hauptmerkmal ist die Erzeugung des üppigen sekundären Wachstums.

Obwohl die Verfasser selbst angeben, daß „die Natur, Eigenschaften und Stoffwechselbedeutung dieser Stoffe noch näher untersucht werden müssen“, habe ich weitere Arbeiten über dieses aussichtsreiche Thema nicht finden können.

Für die weitere Bearbeitung dieser Fragen mit Gonokokken ist es wichtig, daß Cole und Lloyd Stoff A im Schafserum nicht fanden:

|                                   | Stamm | G 1 | 2   | 3      | 4       |
|-----------------------------------|-------|-----|-----|--------|---------|
| Tryptaminganzblutagar . . . . .   |       | +++ | +++ | 39 Kol | 29 Kol. |
| Tryptaminagar u. r. Blk. . . . .  |       | +++ | +++ | 50 „   | 100 „   |
| Tryptaminagar und Serum . . . . . |       | 0   | +   | 0 „    | 7 „     |

Kligler (1919) wies in den schon erwähnten Versuchen auch mit Gonokokken ähnliche Wachstumsanregung mit den verschiedenen Auszügen aus Kaninchen- gewebe nach. Jedoch wuchsen die Gonokokken schwächer als die Meningo- kokken, was gut mit den obigen Ausführungen übereinstimmt.

Jenkins (1924) fand im Gegensatz zu Cole und Lloyd gerade im Serum von Rind, Schaf, Kaninchen, Mensch die beiden von ihm für das Gonokokken- wachstum als wesentlich beschriebenen Stoffe G 1 und G 2. Erhitzung bei 65° zerstört G 1, bei 100° G 2. Ist nur G 2 vorhanden, dann können zwar alte Labora- toriumsstämmen gedeihen, aber Kulturen vom Körper weg bedürfen stets der beiden Stoffe. Aus Muskelfleisch konnte weder G 1 noch G 2 mit Wasser aus- gezogen werden. Zusatz von Säure ermöglichte aber die Gewinnung von G 2.

Ein Nährmittel mit gutem Gehalt an G 2 und geringem an G 1 wurde durch folgende Behandlung von Muskeln gewonnen:

Zerkleinertes Fleisch wird mit einer 2proz. Lösung von konz. Milchsäure im Verhältnis 1 g Fleisch auf 1 ccm verdünnter Säure versetzt. Das Gemenge wird über Nacht stehen- gelassen, dann 1 Stunde auf 75° erhitzt. Die Masse verflüssigt sich bei 40° und wird durch ein Leinen, der zurückbleibende Rest durch eine Fleischpresse gedrückt. Man vereinigt beide Teile wieder und neutralisiert mit 40proz. Natronlauge. Bei weiterem Alkalisieren bildet sich ein wertloses Präcipitat, das durch Filtration entfernt werden kann. Das Filtrat ist nochmals einige Minuten auf 75° zu erhitzen, dann wird es durch Papier filtriert. Die so gewonnene Flüssigkeit ist fertig zum Gebrauch nach 3 maliger Sterilisation 30 Min. auf 75° in Abständen von 24 Stunden. Bei Zimmertemperatur bildet sich eine halb feste Masse, die bei etwa 36° schmilzt. Schließlich wird 3proz. Wasseragar mit gleichen Teilen dieses „Metaproteins“ bei 55° gemischt.

Da in diesem Nährmittel G 1 nur in Spuren vorhanden ist, gedeihen von 16 Kulturen vom Körper weg nur 4 über die 3. Passage. Alle Laboratoriums- stämme wuchsen jedoch üppig. Das Wachstum war dick und grauweiß. Auch Pneumokokken wuchsen ausgezeichnet, viel besser wie auf Serumagar.

G 1 und G 2 wurden aber schließlich in einer Menge, die allen Anforderungen auch frischer Stämme entspricht, in einem be- sonders sterilisierten Serum gefunden.

Versetzt man das Serum der obengenannten Tiere mit gleichen Teilen 3proz. HCl und gibt auf 100 Teile dieses Gemisches 1 ccm Chloroform, läßt 72 Stunden bei Zimmertemperatur

stehen und erhitzt dann 30 Min. auf 55°, so erhält man sicher steriles Serum, das G 1 und G 2 trotz dieser Eingriffe noch enthält. Tropfenweiser Zusatz von 40 proz. NaOH bis zum Neutralpunkt (Serum weiß, gelegentlich auch fest). Beim Umschlag nach der alkalischen Seite wird das Serum gelb und flüssig (Dauer 3—4 Min.). Nach Entfernen des Chloroforms im Vakuum gibt man 4 ccm des vorbehandelten Serums zu 100 ccm Nähragar. Verunreinigungen sind ausgeschlossen.

Jenkins macht auch einige bemerkenswerte Angaben über die Täuschung durch positives Wachstum bei Bestreichen der Nährmittel mit Eiter. Er kommt zum gleichen Schluß wie ich bei der Untersuchung über die bekannte leichtere Züchtung der Koch-Weeksschen Bacillen bei heftigen Fällen. Wie hier das reichlichere Wachstum der hämophilen Keime auf serumhaltigen Nährmitteln auf die Mitübertragung von Blut (alle heftigen Fälle zeigen Blutungen) zurückgeführt werden konnte, wird auch bei den Gonokokken auf manchen unzulänglichen Nährmitteln die Kultur nur durch die im Eiter enthaltenen wachstumsfördernden Stoffe G 1 und G 2 erzielt. Bei den Gonokokken ist überdies stets wie bei den Meningokokken ein gewisser Feuchtigkeitsgehalt des Nährmittels zum Wachstum erforderlich, selbst wenn G 1 und G 2 vorhanden sind.

Jenkins bespricht noch die Verwandtschaft des allerdings nur durch seine Hitzestabilität bei 100° gekennzeichneten G 2-Stoffes mit dem im Abschnitt „Hämophile Bakterien“ genau zu besprechenden V-Körper nach Thjötta und Avery. Man könnte glauben, daß der ebenfalls bei 100° nicht länger beständige V-Körper mit dem G 2-Stoff gleich wäre. Da aber V im Serum nicht oder nur in Spuren vorhanden ist, G 2 aber gerade im Serum vorkommt, ist schon im Fundort ein wesentlicher Unterschied vorhanden. Auch in einem bei 55° sterilisierten Hefeauszug, der anerkannt V-reich ist, war weder der G 2- noch der erst bei 60° verschwindende G 1-Stoff nachweisbar. Der V-Körper hat somit sicherlich nichts mit dem G 2-Stoff zu tun. Der auch im Autoklaven beständige X-Körper (Näheres darüber siehe ebenfalls im Abschnitt „Hämophile Bakterien“) war schon infolge dieses Verhaltens weder mit G 1 noch G 2 vergleichbar.

Walker hat 1922 nochmals der Ansicht von Lloyd beigeppflichtet, wonach der Gonokokkus ebendeshalb eine rein parasitäre Art sei, weil er nie die akzessorischen, unbedingt für die Vermehrung erforderlichen Stoffe synthetisieren könne.

Die Ergebnisse mit Gonokokken sind somit widersprechend und lassen das einheitliche Bild der Meningokokkenarbeiten vermissen. Die Stoffe A und N von Cole und Lloyd sind nicht gut gekennzeichnet, stimmen in ihren Fundorten nicht mit G 1 und G 2 von Jenkins überein und sind gegen Erhitzung widerstandsfähiger. Jenkins behauptet, daß ein über 100° erhitztes Nährmittel kein geeignetes Gonokokkennährmittel mehr sein könne, während der Kochblutagar nach Levinthal ein bekannt guter Gonokokkennährboden ist. In einem Punkte stimmen alle Arbeiten überein. Der Gonokokkus ist schwerer züchtbar als der Meningokokkus. Im Gegensatz zu diesem stellt er meist auch nach längerer Fortzüchtung in seinen Ansprüchen an das Nährmittel ähnliche Forderungen wie vom Körper weg. Gerade wegen dieser Eigenschaft sollte man den Keim genauer auf seine Bedürfnisse an vitaminähnlichen Körpern untersuchen.

### 3. Streptokokken.

Als erster hat Kligler (1919) über die „Wachstumshilfsstoffe“ für Streptokokken und Pneumokokken berichtet. Die schon bei den Meningokokken be-

schriebenen wässrigen Extrakte aus Kaninchengewebe erzeugten bei Pneumokokken nach Zusatz selbst in der Verdünnung 1 : 500 ein 3fach stärkeres Wachstum als in den Kontrollnährmitteln. Besonders eingehend wurde die von Chesney bearbeitete Erscheinung der Wachstumsverzögerung unter dem Einfluß der wachstumsanregenden Stoffe zeitlich mit Hilfe von Zählplatten verfolgt.

Zahl der Pneumokokkenkolonien in je 1 cem Flüssigkeit nach Zusatz von:

| Zählplatten gegossen<br>nach Std. | Magenschleimhautauszug |        | Muskelauszug |        | Kontrollen<br>in gew. Brühe |
|-----------------------------------|------------------------|--------|--------------|--------|-----------------------------|
|                                   | 1: 10                  | 1: 50  | 1: 10        | 1: 50  |                             |
| 0                                 | 15 000                 | 15 000 | 17 000       | 17 000 | 18 000                      |
| 2                                 | 22 000                 | 15 000 | 18 000       | 17 000 | 18 000                      |
| 4                                 | 38 000                 | 26 000 | 36 000       | 9 500  | 14 000                      |
| 6                                 | 180 000                | 90 000 | 210 000      | 4 500  | 7 000                       |
| 24                                | ∞                      | ∞      | ∞            | steril | steril                      |

Kligler schließt aus derartigen Versuchen, daß in den Auszügen Stoffe sind, die das Zellwachstum anregen und so die Zeit der Wachstumsverzögerung verkürzen. Außerdem verstärken sie auch das Wachstum. Je kleiner die zugesetzte Extraktmenge ist, desto länger währt jeweils die Verzögerungsphase. Die Stoffe sind in Magenschleimhautauszügen in größerer Menge vorhanden als z. B. in Muskelauszügen. Sie kommen auch im Blute vor.

Aus folgenden Gründen gehören die wirksamen Stoffe zu den Vitaminen:

1. In Extraktverdünnungen allein wuchs kein Keim. Auch in Phosphatpeptonlösung als Kontrolle war kein Wachstum feststellbar. Ein sehr gutes Nährmittel entsteht nach Zusatz der Auszüge zur Phosphatpeptonlösung.

2. Die Wirkung als Nährmittel nach dem Extraktzusatz ist auch nicht auf sog. „native Eiweißstoffe“, die in wässrigen Lösungen enthalten sind, zurückzuführen. Entfernt man nämlich durch alkoholische Fällung die Eiweißkörper, dann hat der Auszug noch die gleiche Wirkung.

3. Die wirksamen Stoffe nehmen mit der Dauer der Erhitzung ab. Die gleiche Erscheinung zeigen die im Tierversuch wirksamen Vitamine. Andererseits sind Aminosäuren und Kohlehydrate, die hauptsächlichsten Nährstoffe der Bakterien, hitzebeständig.

Auch Mueller (1920) hat sich in verschiedenen Arbeiten mit dem Vitaminbedarf der Streptokokken beschäftigt. In einer peptonfreien Fleischbrühe setzte stets gutes Wachstum der Streptokokken ein, blieb aber aus, nachdem sie 15 Min. mit 2% Holzkohlezusatz gekocht war. Die an Kohle adsorbierten wachstumsfördernden Stoffe konnten durch Zugabe von Pepton oder schwefelsauren Hydrolysaten von Casein und Fleisch ersetzt werden. Hydrolysate von Gelatine, Weizenmehl und Seide erwiesen sich dagegen als unwirksam. Der wachstumsanregende Stoff der Hydrolysate konnte allein nicht das geringste Wachstum hervorrufen oder unterhalten. Erst die Zugabe geringer Mengen zu Fleischbrühe, die mit Kohle behandelt war, ergab Wachstumsförderung. Der wirksame Stoff des Proteinhydrolysates konnte durch Quecksilbersulfat gefällt werden. Es gelang dagegen nicht, den Stoff mit Hilfe der Butylalkohol-extraktion nach Dakin als Aminosäure zu isolieren. Mit den Monamino-säuren ging er quantitativ in den Auszug über. Weder Tryptophan, Tyrosin, Cystin, noch Histidin waren wirksam.

Die weiteren Versuche (2) wurden dann mit einem Milcheiweiß, das bis zur Biuretfreiheit verdaut war, angestellt. Mit Hilfe der fraktionierten Fällung durch Quecksilbersulfat konnten im Niederschlag zwei Körper nachgewiesen werden, die beide zur Reaktivierung der mit Holzkohle behandelten Fleischbrühe nötig sind.

Der erste Hg-Niederschlag wird von Hg durch  $H_2S$  befreit.  $H_2S$  wird durch Kochen entfernt, die Lösung abgekühlt und  $Ag_2SO_4$  im geringen Überschuß zugegeben. Neutralisieren mit  $Ba(OH)_2$  bis zur schwach alkalischen Reaktion auf Lackmus. Der Niederschlag von Ag, durch  $H_2S$  gereinigt, enthält Histidin und sehr viel braunes Pigment, daneben die „aktive Fraktion X“. Der „Y-Faktor“, der zum größten Teil im Ag-Filtrat bleibt, kann wenn nötig, durch erneute Fällung mit  $Ag_2SO_4$  und  $Ba(OH)_2$  entfernt werden.

Die X-Fraktion konnte nicht weiter ohne Verlust der wachstumsanregenden Wirkung gereinigt werden.

Das Silbersulfatfiltrat (Y-Fraktion) kann durch erneute Fällung und Filtration von Tryptophan und Tyrosin gereinigt werden. Nach Einengung auf dem Wasserbad nochmalige Filtration und Zusatz von Alkohol. Es scheiden sich dann Kristalle aus. Sie sind leicht wasser- und alkohol- (70–90%) löslich. Bei weiterem Umkristallisieren entstehen so beträchtliche Verluste, daß aus 200 g des verdauten Milcheiweißes kaum noch 0,012 g wirksame Y-Stoffe übrigbleiben.

Schon nach Zusatz von 0,00001 g dieser Kristalle zu 25 ccm X-haltiger Brühe tritt reichliches und schnelles Streptokokkenwachstum ein.

Mueller behauptet nicht, daß die Kristalle rein sind. Genügende Mengen zur Analyse konnten damals nicht hergestellt werden. Immerhin konnte er einen N-Gehalt von 10,6% und den Nachweis von Schwefel erbringen. Phosphate und Halogene wurden nicht gefunden.

Mueller läßt die Frage offen, ob die X- und Y-Fractionen zum Aufbau des Bakterieneiweißes nötig sind, oder ob sie nur als Katalysatoren in Frage kommen. Mit Bestimmtheit kann angenommen werden, daß beide Fraktionen nur in gewissen Eiweißstoffen sind und manche, wie Gelatine, Seide usw., nur Y enthalten.

In weiteren Arbeiten mit Pneumokokken und Streptokokken [(1922) 3] konnte zunächst ermittelt werden, daß wenigstens ein nicht eiweißartiger Stoff zum Wachstum unbedingt nötig ist, da ein wirklich reines Casein nach tryptischer Verdauung das Wachstum dieser Arten nicht unterhalten konnte, während unreines Casein zufriedenstellende Ergebnisse lieferte. Die Y-Fraktion dagegen enthielt eine beträchtliche Menge einer neuen schwefelhaltigen Aminosäure, später Glutathion genannt. Wiederum wurde nur beim Mischen von X und Y eine wachstumsfördernde Wirkung für Pneumo- und Streptokokken erzielt. 1923 (4) teilt Mueller mit, daß die schwefelhaltige Verbindung in der Y-Fraktion wahrscheinlich die Formel  $C_9H_{11}SNO_2$  hat.

Von anderen Erwägungen ausgehend, hat Weichardt 1921 (3) mit den schon 1920 hergestellten alkoholisch-wasserlöslichen Extrakten aus dem Tierkörper (s. Abs. Typhus-Coligruppe) eingehende Versuche über die wachstumsfördernde Wirkung auf Streptokokken angestellt. Er ließ sich dabei von dem Gesichtspunkt leiten, „dadurch die Eigenschaften der sekundär im Körper entstehenden, vorläufig noch nicht chemisch definierbaren Spaltprodukte näher kennenzulernen“. Damit sollte der injektionsfreundigen Zeit gezeigt werden, daß mit dem Einspritzen von Eiweißkörpern nicht immer günstige Wirkungen

zu erzielen sein werden. Die Keime können durch derartige von Weichardt als „Wuchsstoffe“ gekennzeichnete Eiweißspaltprodukte angeregt werden, so daß man das Gegenteil dessen erreicht, was man erreichen wollte.

Streptokokken wurden zu derartigen Versuchen als dem Körper besonders angepaßte Infektionserreger benutzt. Der Tierkörper wurde, um die Wuchsstoffe anzureichern, einer mehrstündigen Autolyse bei 37° oder einer mehrstündigen Milchsäureeinwirkung im Eisschrank unterworfen. Durch diese Eingriffe, die physiologischen und pathologischen Vorgängen nahestehen, sollten die Auszüge reicher an Wuchsstoffen werden; nur die milchsäuren Auszüge waren biuretpositiv. In folgender Tabelle, die aus den zahlreichen Arbeiten (3, 4, 5, 6) Weichardts zusammengestellt ist, soll eine Übersicht über derartige Versuche gegeben sein.

| Verdünnung der Extrakte in 5 ccm Normosal, mit 1% Glycerin, 1% Natr. asparaginicum (C- u. N-Quelle). . . . . | Zahl der Kolonien |
|--|-------------------|
| 0,2 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> (Autolyse 37°) . . . . .   | 1 116 006         |
| 0,2 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> (Organe frisch) . . . . .  | 28 000            |
| Normosal allein . . . . .  | 200               |
| 0,2 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> (Milchsäurebehandlung) . . . . .   | 1 140 464         |
| 0,2 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> (Organe frisch) . . . . .  | 119 189           |
| Normosal allein . . . . .  | 226 264           |
| 0,2 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> (Auszug aus Friedländer-Mäusen) . . . . .                                  | 299 385           |
| 0,2 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> (Auszug aus gesunden Mäusen). . . . .                                      | 39 050            |
| Normosal allein . . . . .  | steril            |

In weiteren Versuchen wurden bemerkenswerte Aufschlüsse über die Abhängigkeit des Wachstums von dem Gehalt der Kulturflüssigkeit an Auszugstoffen gewonnen.

Normosal + 1% Glycerin (C-Quelle) + 1% Natr. asp. (N-Quelle) dazu alkoholisch-wässrige Auszugstoffe.

| Prozentgehalt | Bakterienzahl |
|---------------|---------------|
| 10,00         | steril        |
| 7,00          | 5 041 028     |
| 5,00          | 10 484 392    |
| 1,00          | 6 934 372     |
| 0,10          | 3 703 854     |
| 0,01          | 278 000       |
| Kontrolle     | 12 800        |

Wir sehen also ähnlich wie in den Versuchen von Kligler eine Abhängigkeit der Keimzahl von der Menge der zugesetzten Wuchsstoffe, allerdings mit dem Unterschied, daß selbst in der Verdünnung 1:10 000 noch ein 20 mal so starkes Wachstum als in den Kontrollen festgestellt werden konnte.

Die interessanten Ergebnisse Weichardts regen zu einem Vergleiche mit den Feststellungen von Vansteenberge, Lloyd, Wyon u. a. an. Demnach scheint, daß auch hier Aminosäuren eine ausschlaggebende Rolle spielen. Die alkoholisch-wässrigen Auszüge geben nämlich die Ninhydrinreaktion, enthalten also Aminosäuren. Da der Zusatz von 1% Natr. asp. schon an sich für manche Stämme der in ihrem biologischen Verhalten so unterschiedlichen Streptokokkenart ein Grenzwert sein wird, ist es verständlich, daß nur geringe

Mengen der Auszugsstoffe derart große Ausschläge verursachen können. Andererseits ist anzunehmen, daß in den Auszügen auch andere Aminosäuren vorhanden sind, deren Werte für Wachstum und Vermehrung der Streptokokken tiefer liegen als die des Asparagins. Man versteht also auch auf dieser Basis die Ergebnisse der zuletzt aufgeführten Tabelle.

Die Darstellung der Auszüge selbst ist aus Versuchen mit Vitaminen bei höheren Tieren und Pflanzen zwar bekannt, jedoch gelang es uns längere Zeit nicht, mit Auszügen aus Tierkörpern gleichmäßige Ergebnisse zu erhalten, so daß hier die gewonnenen Erfahrungen kurz niedergelegt seien.

Kaninchen werden entblutet. Nach Entfernung der Eingeweide wird die Bauchhöhle mit toluoldurchtränkter Watte ausgelegt und das Tier nach Einwickeln in Papier 24 Stunden bei 37° der Autolyse unterworfen. Mit der Fleischhacke wird der Tierkörper zerkleinert und dann samt Knochen durch eine Fleischmaschine getrieben. Der so aufgeschlossene Tierkörper wird mit der 3fachen Gewichtsmenge Alkohol (96%) am Rückflußkühler bis zum Sieden des Alkohols erhitzt und 20 Min. kochend gehalten. Das noch heiße Filtrat wird im Faust-Heim bei ca. 45° zur Trockne eingedunstet, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und zentrifugiert. Das Zentrifugieren ist zur Darstellung der Extrakte unbedingt nötig. Die zuerst im strömenden Dampf sterilisierten Auszüge ergaben keine gleichmäßigen Resultate. Wir gingen deshalb dazu über, die Extrakte keimfrei zu filtrieren. Dies war jedoch erst dann möglich, als das Fett durch Zentrifugieren entfernt war. Die keimfreie Filtration durch Berkefeldfilter gibt auch keine gleichmäßigen Ergebnisse, anscheinend deshalb, weil die Kerzen immer mehr Stickstoff adsorbieren. Durch das Kieselgurweichfilter nach Heim-Knorr, später durch Kieselgur auf Ganzglasfilter nach Knorr, wurden diese Versuchsfehler ausgeschaltet. Der Stickstoffgehalt im Filtrat entspricht praktisch dem des unfiltrierten Auszuges (Knorr). Schließlich zeigten die einzelnen Extrakte nur noch Schwankungen im Stickstoffgehalt zwischen 9–9,7%, was wohl mit dem Alter der Tiere in Zusammenhang stehen mag. Die Extrakte werden nach der Entfettung noch durch ein Papierfilter geschickt und mit  $\frac{1}{10}$ n-NaOH bis zum Lackmusblaupunkt neutralisiert. Nach Einengung im Faust-Heim bei ca. 45° bis zur Trockne Aufbewahren im Exsiccator über Chlorcalcium. In Chloroform und Äther dürfen bei guter Darstellung keine Stoffe der Auszüge löslich sein. In einer Reihe von Versuchen haben wir dann die Extrakte auf Eiweißkörper und Abbauprodukte mit stets negativem Ergebnis (ausgenommen die Ninhydrinreaktion) untersucht. Die oft positive Millonsche Probe wird wahrscheinlich auch auf Benzolderivate zurückzuführen sein. Um einen Einblick in die Abbaufähigkeit unseres Präparates durch Pepsin oder Trypsin zu erhalten, untersuchten wir es mit Hilfe der Sørensenschen Formoltitrierung. Gleichzeitig wurden die Ergebnisse mit denen, die man durch gewöhnliche Gerbsäurefällung erhält, verglichen. Es ergab sich, daß weder durch Pepsin noch Pankreatin ein nennenswerter Abbau statthatte. Kohlehydrate konnten ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Um Reizwirkungen durch geringe Alkoholmengen auszuschließen, wurde stets die Jodoformprobe gemacht. Antigene Eigenschaften besaßen die Extraktauszüge nicht.

Die Auszüge sind stark hygroscopisch, was sich beim Abwägen unangenehm bemerkbar macht. Analysenergebnis: Aschengehalt 20,8%, Phosphor organisch gebunden 0,84%, anorganisch gebunden 0,17%. Die Asche ist in Wasser leicht und vollständig löslich, qualitativ nachweisbar, Na, Cl, PO<sub>4</sub>. Im Trockenschrank bei 110° trat ein Gewichtsverlust von 20,2% ein. (Diese und weitere Ergebnisse sind niedergelegt in der Inaug.-Diss. von I. v. Soden.)

Schon in seinen ersten Arbeiten erklärt sich Weichardt mit dem Ausdruck „Vitamin“ nicht einverstanden, da „er das Denken nach einer ganz bestimmten einseitigen Richtung festlegt und noch dazu die Vorgänge mit einem Schleier des Geheimnisvollen umgibt“. Dagegen möchte Weichardt mit „Wuchsstoffen“ nicht hypothetisch von Bakterien produzierte Substanzen mit sog. Vitamineigenschaften bezeichnen, sondern wachstumsfördernde Stoffe, die wir aus dem Körper unter den verschiedensten Bedingungen gewinnen.

In diesem Punkte hat Weichardt später (1922) weitere Aufschlüsse gewonnen, da auch aus Friedländer-Kulturen in gleicher Weise wirksame Auszüge für Streptokokken erhalten werden konnten.

| Normosal + 1%<br>Glycerin + 1% Natr.<br>asp. dazu: | Koloniezahl bei<br>Friedländer-<br>Kulturauszug. | Koloniezahl bei<br>Auszug steriler<br>Agarplatten. | Kontrolle<br>ohne<br>Auszug. |
|--|--|--|------------------------------|
| 0,2‰ Auszug  | 1 068 556  | 10 000   | steril                       |
| 0,2‰ Auszug  | 121 884  | steril   |                              |

In späteren Versuchen haben wir dann (Diss. Seebach) die Beeinflussung von Fermentfunktionen der Streptokokken durch die Auszüge festzustellen versucht, und verhältnismäßig geringe Streptokokkenzahlen trotz erheblicher Säuerung gefunden, so daß eine stärkere Beeinflussung der Zuckerzersetzung infolge einseitiger Anregung der Fermente erfolgt sein mußte.

McLeod und Wyon (1921) untersuchten die fördernde Wirkung von Auszügen von Leber, Niere, Eigelb, Hefe, Muskel, Kleie und Milch auf Strepto- und Pneumokokken. Der Vitamingedanke ließ sich insoweit aufrechterhalten, als sehr kleine Mengen wirksam waren. Milch- und Kleieauszug waren allerdings unwirksam. Der Vitamin B-reiche Hefeauszug hatte nur wenig mehr wachstumsfördernde Kraft als ein Vitamin B-armer Muskelauszug. Durch diese und andere Ergebnisse kamen die Autoren zum Schluß, daß Vitamin B nichts mit der Wachstumsförderung für Streptokokken zu tun hat. Noch deutlicher ließ sich dies in den Versuchen mit Pneumokokken zeigen, wo ein B-reicher Hefeauszug überhaupt unwirksam blieb. Für Streptokokken waren Hefeauszüge nach kunstgerechter Entfernung der B-haltigen Fraktion noch gut wirksam. Die fördernde Eigenschaft gewisser Auszüge hat somit keine direkte Beziehung zu dem bekannten Vitamingehalt der ausgezogenen Stoffe.

Wyon und McLeod (1923) haben weiterhin den Einfluß von Aminosäuren ähnlich wie Vansteenberghe auf das Wachstum von Pneumo- und Streptokokken untersucht. Für Pneumokokken liegt der Grenzwert bei Glutaminsäure bei 1,9‰, der entsprechende Wert bei einem Streptokokkus für Glycin bei 0,96‰.

Freedmann und Funk (1922) konnten zunächst die Angaben von Mueller bestätigen, wonach mit Kohle gekochte Fleischbrühe im Gegensatz zu gewöhnlicher Fleischbrühe kein Streptokokkenwachstum ergab. Weiterhin wurden Versuche unternommen, auf dem Wege der fraktionierten Adsorption, ähnlich wie bei der schon besprochenen Trennung des Vitamin D von B, die wachstumsfördernden Stoffe rein zu gewinnen.

Autolytierte Hefe wird filtriert. Das Filtrat wird durch Kochen von den koagulierbaren Eiweißkörpern gereinigt und dann 3 Stunden mit 50 g Fullererde im Liter geschüttelt. Nach Filtration zeigt das Filtrat keinerlei Verlust an wachstumsfördernden Stoffen für Streptokokken. Nun wird es mit 100 g Fullererde im Liter versetzt und erneut geschüttelt. Nach Filtration sind im Filtrat für Streptokokken praktisch keine wachstumsfördernden Stoffe mehr vorhanden. Hefezellen wurden aber noch deutlich gefördert. Erst nach nochmaligem Schütteln des letzten Filtrates mit 100 g Fullererde auf den Liter hat das Filtrat keinerlei wachstumsfördernde Eigenschaften für Streptokokken und Hefe.

Aus den einzelnen Fraktionen wurden die fördernden Stoffe nach Seidell weiter zu reinigen versucht.



Die Fullererde mit den an ihr adsorbierten vitaminähnlichen Stoffen wurde 2—3 Min. mit der 1½fachen Menge einer 10proz. Lösung von Baryt bei 60° geschüttelt. Nach Filtration und Waschen des Rückstandes wurde das Filtrat mit 20proz. Schwefelsäure schnell neutralisiert. Nach Entfernung von BaSO<sub>4</sub> wird im Vakuum eingengt, das Filtrat auf seine ursprüngliche Menge gebracht, auf  $p_H$  7,4 eingestellt und sterilisiert.

Der Barytauszug der Fullererde vom ersten Schütteln zeigte noch beträchtliche Förderung von Hefe- und Streptokokkenwachstum. Er enthält fast die Gesamtmenge Vitamin B aus autolyzierter Hefe und einen kleinen Teil des Vitamin D.

Der gleiche Auszug aus der Fullererde nach dem zweiten Schütteln hatte auf Hefezellen unveränderte, auf Streptokokken nur wenig veränderte Wirksamkeit, dagegen war durch Taubenversuch das Fehlen von Vitamin B festzustellen. Der Auszug nach dem dritten Schütteln aus Fullererde war für Hefe und Bakterien wirkungslos.

Die an Kohle adsorbierten Stoffe, die in gleicher Weise durch fraktionierte Adsorption wie in den Versuchen mit Fullererde gewonnen waren, wurden nach Eddy, Stevenson, Johnson und Heft durch Erhitzen mit 10 Gewichtsteilen Eisessig auf einem Wasserbad während 3 Stunden ausgezogen.

Die Aufschwemmung wurde filtriert, im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand im Wasser gelöst, die Lösung neuerdings verdampft. Das Verfahren wurde mehrmals wiederholt, um die Säure zu entfernen. Die letzten Säurespuren wurden mit NaOH neutralisiert. Dann wurde auf das ursprüngliche Volumen des Hefeautolysates aufgefüllt, auf  $p_H$  7,4 eingestellt und sterilisiert. Der Essigsäureauszug aus der 1. Fraktion gestattete noch reges Hefe- und Streptokokkenwachstum. Aus der 2. Fraktion konnten ebenfalls noch wachstumsfördernde Stoffe ausgezogen werden. Aber durch Zusatz der 3. Fraktion war keine Anregung mehr zu erreichen.

In gleicher Weise wie mit Hefeautolysaten gingen nun die Autoren mit gewöhnlicher Brühe aus Rinderherz vor. Fullererde war ähnlich wirksam wie bei den oben geschilderten Versuchen, aber Kohle entfernte bei der 2. Fraktion, wenn die Brühe mit 2% geschüttelt wurde, alle wachstumsfördernden Stoffe für Hefe und Streptokokken.

Somit sind in Rinderherzbrühe die wachstumsfördernden Stoffe in geringerer Menge als in autolyzierter Hefe vorhanden.

Nach Ansicht von Freedmann und Funk sind die aus Rinderherz, Pepton, autolyzierter Hefe und anderen Stoffen ausziehbaren wachstumsfördernden Substanzen zu den Vitaminen vom wasserlöslichen Typ B zu rechnen. Sie sind jedoch nicht identisch mit dem in der Fraktion ebenfalls nachweisbaren Vitamin B, sondern gleich oder ähnlich dem Vitamin D.

In Rinderherzbrühe ist auch noch ein zweiter wirksamer Stoff anwesend, der zum Wachstum der Streptokokken und anderer hämolytischer Bakterien notwendig ist. Der Stoff scheint mit Hämoglobin vergesellschaftet zu sein.

In einer weiteren, ebenfalls bei den Hefearbeiten schon kurz angedeuteten Arbeit suchten die gleichen Autoren (1922) die Wirkung von Proteinhydrolysaten auf Streptokokkenwachstum festzustellen. Die fördernde Wirkung von Proteinhydrolysaten mußte auf unreine Präparate zurückgeführt werden, eine Handelsgelatine gab z. B. gutes Wachstum vor der Reinigung, nach der Reinigung überhaupt kein Wachstum mehr.

Ayers und Mudge (1922) teilen Versuche über Vitamin B und A in ihrer Beziehung zum Streptokokkenwachstum mit. Sie benutzten nur einen Streptokokkenstamm, der in Peptonwasser erst nach Zusatz von Brühe wuchs.

Die Versuche mit alkoholisch (95%) -wässrigen und nicht vorbehandelten Hefeautolysaten ergaben, daß Vitamin B für den Streptokokkus nicht wachstumsfördernd war. Auch ein durch fraktionierte Präcipitation nach Osborne und Wakemann gewonnenes Vitamin B aus autolysierter Hefe zeigte keine bessere Wachstumsförderung als eine sicher Vitamin B-freie Fraktion. Die schon erwähnte Methode nach Seidell wurde ebenfalls versucht, ohne daß der für die Streptokokken wachstumsfördernde Stoff im Gegensatz zum Vitamin B entfernt werden konnte.

Ganz auffallend sind nun die Versuche mit Fetten und Ölen.

Zu einer Lösung von 10 g autolysierter Hefe in 1000 dest. Wasser wurde 1% Difcopepton gegeben und auf  $p_H$  7,4 eingestellt. Zu je 50 ccm dieser Lösung wurden 0,5 ccm des zu prüfenden Fettes oder Öles gegeben und unter Druck 30 Min. sterilisiert. Butterfett, Lebertran, Olivenöl, weißes Mineralöl (das kaum fettlösliches A enthalten konnte), Okrasamenöl, Vaseline und sogar festes Paraffin waren nicht nur in der ursprünglichen Verdünnung 1:100, sondern sogar bis 1:50 000 deutlich wachstumsfördernd. Auch Emulsionen von Fetten und Ölen, die einige Tage gestanden hatten und dann zum Grundnährmittel gegeben wurden, zeigten erstaunliche Förderung. Nur in Hefepeptonlösung, nicht in Peptonlösung allein war die Erscheinung der Förderung durch Fette und Öle festzustellen. Es scheint somit auch in diesem Falle ein akzessorischer Stoff zur Wachstumsanregung nicht ausgereicht zu haben. Die Art der Förderung durch die Fette und Öle ist bei der ganzen Art des Versuches ziemlich problematisch. Die Wirkung anaerober Verhältnisse, auf die ich schon früher hingewiesen habe, wurde mit Hilfe der Methylenblauprobe ausgeschlossen.

Hosoya und Kuroya (1923) kamen zum Ergebnis, daß Choleravibrionen, Milzbrand, Coli und Pyocyaneuskeime in mehr als 70 Generationen in einem eiweißfreien Nährmittel während 14 Monaten wachsen konnten, während „hämolytische Streptokokken“ und Pneumokokken stets zum Wachstum das Vitamin von Tsukiy (1922) benötigten.

Auf 1 kg Reiskleie gießt man 3 l Wasser und extrahiert sie ungefähr 2 Stunden lang auf dem Wasserbad und filtriert. Das Filtrat läßt man auf dem Wasserbad zum Sirup einkochen, fügt ihm 75% Alkohol zu und entfernt den in größter Menge entstehenden Niederschlag. Hierauf vertreibt man den Alkohol, entfernt das Fett und Lipoid mittels Äthers, löst den Rest in Wasser und fügt Bleiessig unter Vermeidung eines Überschusses hinzu. Den entstehenden Niederschlag nimmt man heraus, gießt zu dem Filtrat verdünnte Schwefelsäure und beseitigt das Bleisulfat. Hierauf fügt man ihm in 5% Verhältnis Schwefelsäure und konzentrierte Phosphorwolframsäurelösung hinzu und sammelt den entstehenden Niederschlag, der mit 5 proz. Schwefelsäurelösung gut ausgewaschen wird. Darauf zersetzt man ihn mit Baryt und sammelt das Filtrat. Nach Beseitigung des Bariums säuert man mit Salpetersäure und fügt Silbernitrat hinzu. Den entstandenen Niederschlag entfernt man und macht das Filtrat mit Barytwasser schwach alkalisch, wodurch sich ein Niederschlag bildet. Den Niederschlag löst man in verdünnter Schwefelsäure und entzieht ihm das Silber mit Schwefelwasserstoff. Nach Beseitigung der Schwefelsäure erhält man eine fast neutrale Flüssigkeit. Diese säuert man mit Salpetersäure an, dampft sie auf dem Wasserbad ein und trocknet. Dann extrahiert man den Rückstand mit 10 proz. Silbernitratlösung. Wenn man dem Filtrat ammoniakalische Silbernitratlösung vorsichtig hinzufügt, so entsteht ein flockiger Niederschlag. Diesen löst man in verdünnter Schwefelsäure und fällt mittels Schwefelwasserstoffs (oder Salzsäure) das Silber heraus. Nach der Einengung der fast neutralen Lösung gießt man die 10fache Menge ihres Volumens absoluten Alkohol hinzu, wodurch sich ein Niederschlag bildet, der mit der Zentrifuge gesammelt wird. Man wäscht ihn zuerst mit absolutem Alkohol und dann mit Äther, trocknet im Exsiccator und erhält ein grauweißes Pulver.

Von diesem genügen 5–6 mg, um eine antineuritische Wirkung bei Hühnern, die an Polyneuritis leiden, hervorzurufen. Aus 4 kg Reiskleie kann man 0,3–0,5 kg von diesem Pulver darstellen.

Es ist fraglich, ob dieser Stoff mit Vitamin B oder D gleich ist. Er wird jedoch eher zum Vitamin D zu rechnen sein, da er nach 2stündiger Einwirkung von 3,5 Atm. Druck und 140° in neutraler Lösung noch wirksam war. Andererseits ist er Alkalien und Adsorptionsversuchen gegenüber empfindlicher als Vitamin D. Entsprechend seiner Vitaminnatur zeigte der Stoff in sehr geringen Mengen Wachstumsförderung. In Brühekulturen genügte Zusatz von 0,00025 g, bei Zuchten in eiweißfreien Lösungen war nur noch 0,0005 g förderlich.

#### 4. Die hämophilen Bakterien.

In diesem Absatz soll versucht werden zu zeigen, wie sich der Vitamingedanke beim Arbeiten mit diesen Keimen so weit entwickelt hat, daß kaum noch Zweifel bestehen dürften, daß es sich um akzessorische Stoffe handelt. Nach Möglichkeit soll die geschichtliche Entwicklung auch hier berücksichtigt werden.

Zur Gruppe der hämophilen Keime gehören der Pfeiffersche Influenzabacillus und das von ihm bis jetzt nicht unterscheidbare Koch-Weekssche Bacterium, die hämolytischen Influenzabacillen (Pritschet und Stillmann) und der Bacillus haemoglobinophilus canis Friedberger. Nur diese Arten entsprechen nach meiner Ansicht der Definition:

„Hämophil“ sind Bakterien, die auf den gebräuchlichen Nahrungsmitteln nur dann gedeihen, wenn in ihnen Blut in irgendeiner Form enthalten ist. Bisher hat man darunter auch solche Keime gerechnet, die in den ersten Zuchten vom Körper weg diesen Anspruch erwiesen, später aber doch auf blutfreien Nahrungsmitteln wuchsen. Nach unseren neuerlichen Erfahrungen können wir unter hämophilen Keimen nur diejenigen verstehen, die in allen Fortzuchten Blutbestandteile unbedingt beanspruchen, allerdings mit der Einschränkung, daß die zum Wachstum erforderlichen Blutbestandteile durch V- oder X-Stoffe oder beide zusammen ersetzt werden können.

Andere Arten, die vielleicht dieser Definition bei entsprechender Untersuchung genügen würden, sind auf ihren Bedarf an akzessorischen Stoffen meines Wissens nicht untersucht worden. Um die Bezeichnung der akzessorischen Stoffe als V- und X-Körper, die sich bei dieser Gruppe als wirksam erwiesen, vorwegzunehmen, verweise ich zunächst auf meine Ausführungen im letzten Band der Ergebnisse S. 360. Mit kurzen Worten ist V ein akzessorischer Stoff, der in der Natur weit verbreitet ist und Ähnlichkeit mit dem Vitamin C hat (Knorr 1924, 5, 6, Kollath 1925, 1, 2), X ein Körper, der vielleicht katalytische Funktionen besitzt (Fildes u. a.), im Gegensatz zu V ziemlich hitzebeständig ist, aber trotzdem in seiner Wirkung vitaminähnlich ist und sich schon aus didaktischen Gründen in diesem Absatz in bezug auf seine Wirkungen nicht vernachlässigen läßt.

Weichardt (9) ist mit dieser Benennung nicht einverstanden, da „eine chemische Charakterisierung derartiger Produkte einer unklaren Nomenklatur, wie sie vor allem in der amerikanischen Literatur gebräuchlich ist, vorgezogen werden muß“. Ebenso wie Kollath möchte ich die Bezeichnung V und X (nach Thjötta und Avery) beibehalten wissen, da sie allgemein in das Schrifttum übergegangen ist. Andere bisher in Bakterienversuchen wirksame Fraktionen, z. B. die abiureten

Wuchsstoffe, sind durch die Bezeichnung der Löslichkeit und dem damit gegebenen Hinweis auf Abwesenheit von gewissen chemischen Gruppen sicherlich besser gekennzeichnet. Dies kann aber darüber nicht hinwegtäuschen, daß es sich auch hier um chemisch nicht bestimmbare Gemische handelt, die sogar in dem wesentlichen Stickstoffgehalt recht beträchtliche Schwankungen aufweisen können.

a) **Das Ammenwachstum und seine Bedeutung für die Entwicklung des Vitamingedankens.** Schon bald nach der Entdeckung des Influenzabacillus hat Grassberger (1897) die Beobachtung gemacht, daß dieser Keim in der Umgebung von Staphylokokkenkolonien besonders üppig gedeiht. Auch nach Ausschneiden der Kolonien trat die Erscheinung auf. Sie war jedoch an die gleichzeitige Anwesenheit von Spuren von Blut oder Hämoglobin gebunden, gleichgültig war es dagegen, ob Blut oder Hämoglobin durch Kochen verändert war. Gab Grassberger 15 Min. lang gedämpfte Zuchten von Staph. pyogenes aureus zu den Platten, dann trat die Erscheinung nicht regelmäßig auf. Daraus schloß Grassberger, daß die fraglichen wachstumsfördernden Stoffe der Staphylokokken durch kürzeres Sterilisieren nicht verändert wurden.

Wir sehen aus diesen Ausführungen, wie der Vorgang des Ammenwachstums schon durch die erste Arbeit annähernd bekannt wurde. Der Influenzabacillus benötigt sonach zum Wachstum 2 Stoffe, den später von Thjötta und Avery mit X bezeichneten Körper aus Blut oder Blutabkömmlingen, der längere Erhitzung verträgt, und einen gegen Erhitzung bedeutend empfindlicheren V-Körper, der auch durch die sog. Ammen geliefert werden kann.

Zunächst soll nur die akzessorische Wirkung der Ammen erörtert werden. Was man sonst bis 1923 über das Ammenwachstum wußte, habe ich auf S. 362 bis 371 im Band 6 dieser Ergebnisse berichtet und darf auf diese Ausführungen verweisen.

Die richtige Erkenntnis der akzessorischen Bedeutung des V-Stoffes und mit einer gewissen Einschränkung auch des X-Körpers ist nur bei besonders sorgfältiger Technik möglich. Infolge Mangel an bestimmten Vorschriften tritt hier besonders die Erscheinung zutage, daß mehrere Forscher angeblich das gleiche getan haben, aber verschiedene Ergebnisse gebucht wurden.

Zunächst können die Versuche unregelmäßig ausfallen, wenn man Stämme hat, die wir mit Fildes als Außenseiter bezeichnet haben. Wenn gleich die hämophilen Keime zu den Arten gehören, die in ihren Nährmittelansprüchen auch im Laufe vieler Generationen vom Körper weg sich nicht wesentlich verändern, beobachtet man doch hier und da Stämme, die aus der Art zu schlagen scheinen. Wir glauben „Rückschläge zu einfacheren Ernährungsbedingungen“ feststellen zu können. Züchtet man solche auf gewöhnlichem Fleischwasseragar angegangene Außenseiter nicht in mehreren Passagen weiter, dann kommt man leicht zu falschen Schlüssen. Die vermeintlichen einfacheren Ernährungsbedingungen genügen nämlich immer weniger, das Wachstum nimmt ab und bleibt schließlich aus. Stämme, die so aus der Art zu schlagen scheinen, sind nicht häufig und werden bei sorgfältiger Beobachtung leicht entdeckt. Die Erscheinung ist wohl darauf zurückzuführen, daß die hämophilen genau so wie andere Arten Reservestoffe aufspeichern und Nährmittelbestandteile (wie V und X) an ihre Leiber adsorbieren. Manche Stämme mögen besonders hierzu

neigen, so daß selbst Waschen der Keime anfänglich nicht hilft und erst die Züchtung in Passagen Aufschluß gibt. Alle unsere geglückten Züchtungen auf gewöhnlichem Fleischwasseragar waren so zu erklären.

Auch die Beurteilung der durch die Ammen erzeugten Kolonien in den Oberflächenaussaaten ist wesentlich. Das Ammenwachstum tritt in zwei Formen auf: Die Ammen sind mit den Influenzakeimen gemischt, und es erscheinen also Mischkolonien, oder die Influenzokolonien entstehen in der Umgebung der Ammen als reine Kolonien (Knorr, 3). Der Unterschied zeigt sich darin, daß in Mischkolonien die Ammen nicht nur den V-Körper spenden, sondern bei dem steten Zerfall von Bacillenleibern auch kalorisch zu bewertende Stoffe liefern. Das ist bei den reinen Kolonien, die in einem Umkreis von 1 cm um die Ammen wachsen, nur in unvergleichlich geringerem Maße möglich. Höchstens in die allernächste Umgebung der Amme können noch kalorisch wirkende Bakterienzerfallsprodukte durch Diffusion gelangen. Auf einem Wasseragar mit Spuren von X tritt fast stets nur das Ammenwachstum in derartigen Mischkolonien auf. Es fehlen ja die nötigen Stoffe im Nährmittel zur Erzeugung reiner Influenzokolonien in der Umgebung der Ammen! An dieser Stelle möchte ich auf die ausführliche Arbeit von Kollath (1925) verweisen, die während der Korrektur erschien und deshalb nicht in allen Fällen eingefügt werden konnte. Nur die Form der Mischkolonie kann nach Kollath mit „Ammenwachstum“ (Neisser) bezeichnet werden, für die in der Umgebung der Ammenkolonien auftretenden Influenzokolonien ist die Bezeichnung „Riesenwachstum“ (Grassberger) angezeigt.

Zu den Ammenversuchen mit Wasseragar gehören auch die Versuche Kollaths über den sog. Kannibalismus.

Streicht man eine Influenzakultur auf einem solchen Wasseragar aus, dann sieht man häufig im Anfang des ersten Ausstriches, also an Stellen der größten Dichtigkeit eine deutliche Zunahme der aufgebrauchten Menge. Man sieht jedoch keine Koloniebildung, und die Kulturen sehen mehr schleimig aus.

Kollath glaubt, daß man solche Stellen nicht als aufgebrauchtes Material ansprechen kann, sondern daß es sich hier um eine Vermehrung handelt, die darauf beruht, daß die Bakterien nicht die im Nährboden vorhandenen Stoffe zum Aufbau ihres Körpers verwenden, sondern dazu die toten Bakterienleiber benutzen. Die Influenzabacillen nehmen dann die Körpersubstanz ihrer Artgenossen zum Aufbau, ebenso wie sie im Fleischwasseragar die Stoffe des Fleischwassers benutzen (Kannibalismus).

Die so gegensätzlichen Befunde über die Bedeutung der wachstumsfördernden Stoffe der Ammen im Symbioseversuch sind weiterhin durch die unzulängliche Prüfung der Nährmittel auf Blutfreiheit bedingt gewesen. Nur so kann man sich denken, daß die Möglichkeit der Züchtung in Symbiose auf hämoglobinfreien Nährböden als sicher bewiesene Tatsache hingestellt wurde. Wenn sich auch Kollath der Ansicht von Knorr und Gehlen (1), daß das Influenzawachstum ein feineres Reagens auf die Anwesenheit fördernder Stoffe sei, als der Nachweis mit Hilfe der Benzidinprobe angeschlossen hat, darf man doch nicht übersehen, daß die Benzidinprobe in bakteriologischen Nährmitteln überhaupt nur eine sehr unzuverlässige Probe ist (Knorr und Gehlen 1924) und man aus dem negativen Ausfall der Proben keinen Schluß auf die Abwesenheit von Blut-

spuren ziehen kann. So sehen wir uns zur Frage gedrängt, ob schließlich die Ammen nicht auch den X-Körper liefern können.

Die positive Benzidinreaktion, die die meisten Keimarten geben, ist noch kein Beweis dafür, daß auch der in ihnen wirksame Stoff des Blutes enthalten ist. Es geben nämlich auch andere eisenhaltige Verbindungen diese Reaktion, die sich Davis (3), Fildes (1) u. a. im Versuch als völlig wirkungslos erwiesen haben. Mit einem Schlage hätte jedoch das ganze Ammenwachstum ein anderes Aussehen erhalten können, wenn die von E. Fischer in vielen Arbeiten nachgewiesene Hämatoporphyrinbildung durch Hefen und Pflanzen aufrechterhalten worden wäre. Leider scheint der Nachweis dieser Verbindung auf Verunreinigung der Hefe mit Läusen zu beruhen.

Wenn man alle diese Ausführungen beobachtet, wird man das Ammenwachstum in reiner Form (= Riesenwachstum), um Enttäuschungen zu vermeiden, nur bei völliger Trennung der Ammen von den Influenzabacillen darstellen, um so mehr als der wirksame Ammenstoff in hohem Grade diffundiert (Grassberger, Meunier, Ghon und v. Preyß, Luerssen, Allen, Knorr, Gehlen).

Allen hat, anscheinend ohne besondere Absicht, die Ammen in Agar impft und Mischplatten gegossen. Die Influenzabazillen wurden auf der Oberfläche der Mischplatten ausgestrichen. Auch hier kommen natürlich noch Mischkolonien vor. Ganz vermieden wird dies durch die Anordnung nach Knorr.

Die Ammenkeime werden in Agarnährmitteln aufgeschwemmt und Platten gegossen. Nach Erkalten und Trocknen wird auf diese Agarschicht Fleischwasseragar oder ein anderer zu prüfender Nährboden aufgegossen, der nach Erstarren mit den Influenzabacillen beimpft wird.

Danach ergibt sich:

Dauerndes Ammenwachstum reiner Influenzokolonien ist möglich:

| auf Fleischwasseragar |       | auf Wasseragar |       |
|-----------------------|-------|----------------|-------|
| ohne X                | mit X | ohne X         | mit X |
| nein                  | ja    | nein           | nein  |

Die Deutung der Ammenversuche wird weiter dadurch erschwert, daß sehr häufig Degenerations- und Involutionsformen auftreten. Darauf hat schon Grassberger aufmerksam gemacht (1899). Später hat dies Kalkbrenner beobachtet, und auch ich (7) habe extreme Fadenbildung und Kugelbildung des gleichen Stammes je nach Wirkungsmöglichkeit der Ammenstoffe abgebildet. Es gelang im Modellammenversuch nur durch Zwischenschaltung von Pergamentpapier zwischen Levinthal- und Wasseragar derartige Formen zu erzeugen. Läßt man die Pergamentschicht weg, dann tritt dauerndes Wachstum normaler Formen ein. Wir können also nur dann eine normale Form erwarten, wenn die Verteilung der V- und X-Körper im Nährmittel so ist, daß die kalorische Nahrung gut verwertet werden kann.

Fassen wir zusammen, so ergibt sich: Das Ammenwachstum tritt nur auf, wenn der Agar neben Nährstoffen auch den sog. X-Körper enthält. Dadurch ist die akzessorische Bedeutung der Ammenstoffe ziemlich sichergestellt. Eine optimale Ammenwirkung ist von der Verteilung der V- und X-Stoffe abhängig.

Schon Grassberger und Meunier haben nun beobachtet, daß auf einem optimalen Kochblutagar, dem damaligen Voges - Agar, keine Wachstumssteigerung durch Ammen zu erzielen ist. Wolf hat 1920 das gleiche auf dem ebenfalls optimalen Levinthal-Agar festgestellt. Williams und Povitzki beobachteten sogar auf dem optimalen Schokoladeblutagar Hemmung durch die Ammen. Wir besitzen somit in der fehlenden oder vorhandenen Ammenwirkung einen Indicator für die Güte eines Influenzanährbodens (K n o r r, 8).

Wie kann man sich diese Beobachtungen klarmachen?

Am einfachsten ist es natürlich, in dem Ammenwachstum und der Hitze-wirkung gleiche Prozesse zu sehen, die den für das Influenzawachstum nötigen Blutabkömmling erzeugen, so daß letzten Endes doch nur eine akzessorische Substanz nötig wäre (Grassberger, Meunier). Wenn es aber nur darauf ankäme, dann dürfte nach Zusatz gewaschener und 30 Min. bei 60° erhitzter Blutkörperchen (um Serumwirkungen auszuschließen) zu optimalem Levinthal-Agar das Wachstum nicht vermindert oder aufgehoben werden. Die für das I. B-Wachstum nötigen Stoffe werden ja durch das Kochen schon gebildet.

I. 0,5; 1,0; 2,0 ccm gewaschene Hammelblutkörperchen wurden zu je 30 ccm 45° warmem, fertigen, optimalen Levinthal - Agar gegeben mit dem Erfolg, daß das Wachstum gegenüber den Kontrollen (++++) bei 7 Koch - Weeks - Bacillen und 2 Influenzabacillens-tämmen abnahm (+ bis -), wenn die Menge der zugesetzten Hammelblutkörperchen zu-nahm. Das Ergebnis änderte sich nicht, wenn der Levinthal - Agar heißer als 45° (bis 80° wurde geprüft) war, auch war es gleich, ob die Hammelblutkörperchen hämolysiert oder nicht hämolysiert zugegeben wurden.

Gibt man zu diesem „geschwächten“ Levinthal-Agar wieder Ammen, so tritt deutliches Ammenwachstum auf, das auf dem Levinthal - Agar vor seiner „Schwächung“ nicht zu erzielen war. Da man die gleiche Wirkung auch durch Kochen herbeiführen kann, glaubte ich gezeigt zu haben, was Levinthal schon vermutet hatte, daß das Verhältnis V zu X durch beide Vorgänge, Ammen-wachstum und Kochen, so reguliert werden kann, daß die Ausnützung der Nähr-stoffe gewährleistet ist. Verallgemeinern kann man aber nicht, da Zusatz von Taubenblut zu Levinthal-Agar nach wie vor optimales Wachstum und Fehlen von Ammenwachstum zeigte. Im Taubenblut ist also anscheinend dieses günstige Verhältnis schon gegeben.

Geht man von diesen Beobachtungen aus, dann erklärt sich auch die Be-obachtung von Williams und Povitzki, daß die Ammen auf einem opti-malen Nährboden hemmen. Sie liefern V mehr als gut ist und stören da-durch das Gleichgewicht. Im Fleischwasseragar, der nur Spuren X enthält, kann stets das diffundierende V in seinem wirksamen Verhältnis zu X dargestellt werden. Wir sehen nämlich, wie im Umkreise einer Amme das Ammenwachstum verschieden stark auftritt und an der Peripherie allmählich schwindet.

Rivers hat zeigen wollen, daß es nur eine chemische Veränderung des Blutes sei, die das Ammenwachstum erzeugt. In vielen Versuchen mit Säuren und Laugen zeigte sich aber schließlich doch, daß eine rein chemische Erklärung nicht ausreicht, sondern daß Bakterienwirkungen im Spiele sind. Es nimmt natürlich nicht Wunder, daß man an rein chemische Vorgänge gedacht hat. Fleming konnte zeigen, daß durch Einwirkung starker Säuren auf Blut ein

ebenso optimaler Influenzaagar herzustellen war wie durch Kochen. Aber mit dem Ammenwachstum ist dieser Versuch schon deswegen nicht vergleichbar, weil auf 1 Teil Blut 1 Teil  $n\text{-H}_2\text{SO}_4$  kam.

Wenn es Davis (1921) gelang, durch Zersetzung oder Verdauung des Blutes durch Bakterien üppiges Wachstum der Influenzabacillen zu erzielen, so ist in diesem Versuch nicht die Bildung eines V-Stoffes durch die Keime auszuschließen. Die Vorstellung, daß V durch die Ammen geliefert wird, erfährt auch keine Einschränkung durch die oben gezeigte Möglichkeit des Ammenwachstums auf einem optimalen Nährboden nach Zusatz nicht erhitzten Blutes. Wir wissen, daß X in viel größerer Menge im Blute vorhanden ist als V [Thjötta und Avery (1)], durch Zugabe von Ammen (V) wird also das Verhältnis zu X wieder gebessert.

Daneben habe ich stets die Ansicht vertreten, daß die durch Hitze erzielbare Aufspaltung des Hämoglobins auch durch Ammen möglich sein kann. Ich neige zu der Ansicht um so mehr, als Fildes (1) annimmt, daß frisches Hämoglobin hemmend wirken könnte. Es ist jedoch nicht möglich, einen derartigen Versuch mit Influenzabacillen auszuführen, da Hämoglobin bei der Bebrütung ziemlich rasch in nicht hemmendes Methämoglobin umgewandelt wird.

Die Beziehungen zwischen Ammenwachstum (= Mischkolonie) und Tätigkeit der Ammen erörtert neuerdings Kollath. Auf einem 2proz. Fleischwasseragar ohne Pepton, der in Verdünnung 1 : 200 000 Ferrumoxyd. ammoniat. enthielt, erschienen, auch nach Zusatz von V-haltigem Kartoffelwasser, keine Mischkolonien. Beimpfung mit Luftkokken gestattet aber „intrakoloniales“ Wachstum der Influenzabacillen. Kollath glaubt dem Ergebnis entnehmen zu können, daß das Eisen durch bakterielle Tätigkeit in einen Zustand überführt werden kann, der der Zusammensetzung des X entspricht.

Wenn das Ammenwachstum mit dem Vorgang beim Kochen verglichen werden könnte, wäre das nur insofern denkbar, als die Ammen aus den unerhitzten Blutspuren den V-Körper freimachen könnten. Angenommen, die Ammen hätten diese Fähigkeit, dann müßte in dem Kontrollversuch auf dem gleichen kurz gekochten Nährmittel genau so starkes Wachstum ohne Ammen eintreten. Dies ist aber nicht der Fall.

So ergibt sich zusammenfassend, daß die Ammenwirkung durch den Aufbau und die Abgabe eines vitaminähnlichen Körpers am besten erklärt werden kann. Wirkungen auf den X-Körper sind möglich, aber nicht sicher nachgewiesen.

**b) Die Versuche über den sog. V (= vitaminähnlichen) -Körper beim Wachstum der Hämophilien.** Die Bedeutung der beiden Stoffe V und X für das Influenzabacillenwachstum hat eine wesentliche Erweiterung durch die Feststellung von Davis (1917, 1921) erfahren, daß auch sterile Stückchen von Pflanzen und Geweben Ammenwirkung erzeugen können, wenn der sog. X-Faktor vorhanden ist. Erhitzt man aber diese Gewebe oder ihre Auszüge zu lange, dann hört die Ammenwirkung auf. Also auch hier die gleichen Verhältnisse wie bei den ersten Versuchen Grassbergers mit Bakterien.

Nun haben zweifellos auch die Bakterien (Ammen-V-Stoffe) ähnliche oder gleiche Wirkungen wie die in Blutkörperchen, Pflanzen und Geweben enthaltenen Körper.



## Influenzabacillenwachstum auf:

|   |     |
|---|-----|
| Nähragar und autoklav. Blut . . . . .                           | —   |
| „ „ „ „ und B. coli . . . . .                                   | +++ |
| „ „ „ „ „ „ „ „ Kulturfiltrat . . . . .                         | +++ |
| „ „ „ „ „ „ „ „ „ 30 Min. 60° . . . . .                         | +++ |
| „ „ „ „ „ „ „ „ „ 15 „ 100° . . . . .                           | +++ |
| „ „ „ „ „ „ „ „ „ 30 „ Autoklav . . . . .                       | —   |
| „ „ Karotten- oder Kartoffelsaftfiltrat . . . . .               | —   |
| „ „ „ „ „ „ „ „ „ und Blut 30 Min. Autoklav . . . . .           | +++ |
| „ „ „ „ „ „ „ „ „ 30 Min. Autoklav und<br>Blut 30 Min. Autoklav | —   |
| „ „ Meerschweinchenherzmuskel gewaschen . . . . .               | —   |
| „ „ „ „ „ „ „ „ „ und Blut 30 Min. Autoklav . . . . .           | +++ |
| „ „ „ „ „ „ „ „ „ 30 Min. Autoklav und<br>Blut 30 Min. Autoklav | —   |

Bei diesen Versuchen konnten alle möglichen Keimarten und Organe ohne Änderung des Ergebnisses verwendet werden.

Im Anschluß an die Versuche mit Herzmuskel müssen die Arbeiten von Agulhon und Legroux (1918), Legroux und Mesnard (1920) besprochen werden, während die Versuche Kliglers (1919) mit Influenzabacillen keine größere Bedeutung haben.

Blutauszug A: Defibriertes Blut wird mit der 4fachen Menge Alkohol gefällt, 30 Min. in Berührung gelassen, dann Abfiltrieren des Alkohols. Wiederaufnahme des Filtrerrückstandes mit der gleichen Menge NaCl-Lösung bei gewöhnlicher Temperatur oder bei 80°. 1 Stunde in der Schüttelmaschine gelassen, filtrieren. Das Filtrat ist farblos und enthält die für Influenzabacillen vitaminähnlichen Stoffe.

Blutauszug B: Defibriertes Blut mit der 4fachen Menge physiol. NaCl-Lösung versetzen, 15 Min. im Wasserbad auf 80° unter häufigen Bewegungen erhitzen, filtrieren, das leicht braune Filtrat ist wirksamer als Auszug A.

Die Auszüge wurden nun zu dem gewöhnlichen Nährmittel in 5—10, später 0,5—0,0005% gegeben, worauf sich ein üppiges Wachstum der Influenzabacillen einstellte. Die Eigenschaft der vitaminähnlichen Stoffe wird nur kurz gekennzeichnet: schlecht alkohol-, gut wasserlöslich. Sie verlieren ihre Wirksamkeit nach 15 Min. bei 90°, nach Zusatz zu Traubenzuckerbrühe erst bei 100°. Keimfreie Filtrate sind leicht zu gewinnen. Die Stoffe diffundieren durch Pergament und Kollodium, sind sehr empfindlich gegen Alkali (vernichtet bei 1 Min. 80°) und kaum gegen Säure. Noch nach 10 Monaten waren bei Luftzutritt aufbewahrte wässrige Auszüge wirksam (Temperatur 16—18°).

Die Auszüge sind an sich keine Nährmittel. Die Influenzabacillen gedeihen erst dann, wenn sie zu Peptonbrühe zugesetzt wurden. Die fördernden Stoffe fanden sich im entbluteten Muskel nie und waren in Ascites- und Serumflüssigkeit nur in starker Verdünnung nachweisbar. Zieht man bei 80° Nieren-, Herz- und Leberbrei aus, so wird selbst nach Organwaschung noch ein wirksamer Auszug erhalten. Die Organauszüge waren, 5 Min. bei 100° belassen, um  $\frac{1}{4}$  in ihrer fördernden Wirkung geschwächt.

Die Auszüge fördern nicht nur das Wachstum, sondern verlängern auch die Lebensdauer. Gibt man zu einem Nährmittel gleiche Teile Leberauszug, so beträgt die Lebensdauer von Influenzabacillen mehr als 100 Tage.

Die Ergebnisse dieser Autoren fanden nur wenig Beachtung. Wir können auch aus diesen Versuchen schließen, daß die eigentlichen Nährstoffe nur dann

ausgenützt werden können, wenn X und V vorhanden ist. Die Organwaschung genügt nicht, um die geringen Spuren X zu entfernen. Wohl aber hier und da die Muskelwaschung. So kommt es, daß Organauszüge im Gegensatz zu Muskelauszügen (nur V-haltig) Wachstum anregen.

Die Arbeit von Thjötta (1921) brachte nur eine Bestätigung der Feststellung von Davis (1917), wonach auch die Bakterien den V-Körper bilden. Die weitere Arbeit von Thjötta und Avery (1921) erweitert dann die von Davis erhobenen Befunde über die Ergänzung des nun als X bezeichneten eisenhaltigen Katalysators des Blutfarbstoffes durch ein vitaminähnliches Prinzip V, das in der belebten Natur weit verbreitet ist, wie schon Davis festgestellt hatte. V und X kommen in den roten Blutkörperchen vor. Ihre Widerstandsfähigkeit gegen Hitze wurde entsprechend früheren Angaben (Grassberger, Davis) mit 10 Min. Kochen für V, Beständigkeit gegen Erhitzung 30 Min. im Autoklaven bei 120° für X angegeben. Es nimmt nicht wunder, daß Damon (1923) die ersten Ergebnisse von Thjötta nicht bestätigen konnte, da auch Thjötta später wahrscheinlich wegen der nicht einwandfreien Technik keinen großen Wert auf seine ersten Befunde legte. Es hängt eben ganz vom X-Gehalte der Brühe ab, ob Zusätze von V-Stoffen wachstumsfördernd wirken. Das hatte Thjötta (1921) noch nicht erkannt. Damon hat dies trotz der in der Zwischenzeit erschienenen Arbeit von Davis und Thjötta und Avery nicht beachtet. Seine Mißerfolge sind dadurch verständlich. Auch die Versuche selbst hat Damon nicht so durchgeführt, wie es gerade beim Arbeiten mit Influenzabacillen nötig ist. Es sei z. B. nur erwähnt, daß die mit Bakterienauszügen versetzte Brühe wohl nach 24 Stunden im Ausstrich Influenzabacillen erkennen ließ, aber züchterisch auf Blutagar kein Wachstum zu erhalten war! Auch Damon wendet sich dagegen, daß die für Bakterien als wachstumsfördernd erkannten Stoffe in die Klasse der sog. Vitamine eingereiht werden. Der Tierversuch sei der einzige Beweis für die An- oder Abwesenheit derartiger Stoffe, fügt aber bei, „den es bisher gibt“, und läßt damit für die Zukunft die Nachweismöglichkeit einer Vitaminfraktion mit Hilfe von Bakterien offen.

Terada (1922) hat dann gezeigt, daß der wachstumsfördernde Stoff nicht Hämoglobin sein kann. Zum Verständnis der Arbeiten Teradas müssen wir vorausschicken, daß er nur einen wachstumsfördernden Stoff kennt. Dieser Stoff ist nach seinen Untersuchungen ebenfalls nur in den roten Blutkörperchen vorhanden und kann durch ihre Membran nicht diffundieren. Die Zellen müssen erst aufgeschlossen werden, damit der Stoff wirksam sein kann. Im Gegensatz zu Agulhon und Legroux soll der Stoff gegen Alkali widerstandsfähiger sein als gegen Säuren und bei 20 Min. langer Erhitzung auf 100° nicht abgeschwächt werden. Der wachstumsfördernde Stoff konnte nun (siehe Legroux und Mesnard 1920) nur bei Anwesenheit von Eiweißkörpern das Wachstum der Influenzabacillen anregen. Da aber eine verhältnismäßig kleine Menge wirksam war, ist der „Stoff“ vermutlich nicht als Nährstoff, sondern als „Ernährungsreizstoff“ anzusehen.

An dieser Stelle darf ich einige Bemerkungen über die chemische Natur des V-Körpers einschieben. Tokunaga glaubt, daß nur der eiweißhaltige Bestandteil des Blutes der wirksame sei. Nach Olsen (1920) ist Wachstum auf globinhaltigem Blutfarbstoff ohne Symbiose, auf globinfreiem jedoch nur in Sym-

biose möglich. Kalkbrenner (1921) berichtete, daß der wirksame thermolabile Stoff alkoholunlöslich sei und eine eiweißartige Verbindung sein müsse. Terada nimmt nun an, daß die eiweißartige Natur des wachstumsfördernden Stoffes vorgetäuscht sei, weil der Stoff durch die Eiweißkörper adsorbiert und mitgerissen werde. Eine Reindarstellung ohne Eiweiß sei bis jetzt noch nicht erzielt worden. Wir haben deshalb geglaubt, daß die Anwesenheit von V der Biuretreaktion ebenso parallel gehe wie die von X der Benzidinreaktion. Im Herbst 1924 konnten die Arbeiten von Agulhon und Legroux, Legroux-Mesnard zum ersten Male eingesehen werden, die aber auch nur von einer gewissen Alkohollöslichkeit der „substance active“ berichteten. Die Ansicht, daß es doch eine Vitamin C-ähnliche Fraktion sei, an der der V-Körper hänge, war um die gleiche Zeit feststehend. C ist aber alkohollöslich. Es ist deshalb ohne weiteres einzusehen, daß alkoholisch-wässrige Auszüge aus Organen usw., die ja biuretfrei sind, dem V-Körper entsprechen können (Weichardt-Riedmüller 1925) und für sie sinngemäß das gleiche gilt, was Knorr früher für den V-Körper als besonders bezeichnend beschrieben hatte (Serumwirkung u. a.).

Thjötta und Avery (1921) bereicherten unsere Kenntnis über das Wesen der akzessorischen Stoffe beim Influenzabacillenwachstum beträchtlich. Die Feststellungen von Davis (1917), daß Pflanzengewebe den wirksamen V-Stoff mit akzessorischer Bedeutung enthalte, ergänzten sie durch den Nachweis des X-Körpers in Pflanzen, so daß pflanzliches Gewebe allein Influenzabacillenwachstum unterhalten kann. Die Autoren ließen sich dabei von der Beobachtung leiten, daß ein auffallender Parallelismus zwischen der positiven Benzidinreaktion bei Blutderivaten und wachstumsfördernden Eigenschaften bestehe (Olse n); die Sorge um die gleichzeitige Anwesenheit des V-Körpers war dabei unnötig, da dieser Stoff nach den Arbeiten von Davis, Thjötta u. a. in jeder Pflanze vorkommt. Die Autoren benützten zunächst sterile Kartoffelstücke, da sie starke Benzidinreaktion gaben, als Zusatz zu gewöhnlicher Nährbrühe und zu eiweißfreien Lösungen. Aber es genügte auch Zusatz unerhitzter Kartoffel zu einer Flüssigkeit, die nur Na- und K-Phosphat enthielt. Das Wachstum war „fortgesetzt“ zu erzielen. Benützt wurden alte Kartoffeln.

Die Nachprüfung dieser Versuche ergab zunächst eine Bestätigung. Es konnten Koch-Weeks- und Influenzabacillen in 5 dann freiwillig unterbrochenen Passagen gezüchtet werden (Knorr 1923). Aus äußeren Gründen mußten die immerhin im Beginn mühevollen Untersuchungen aufgegeben werden und als sie später im April 1923 wieder begonnen wurden, wollte eine Fortführung über 7 Generationen hinaus nicht gelingen, obwohl alte Kartoffeln nach der Vorschrift von Thjötta und Avery (2) benützt worden waren. Aber gerade die nicht näher beschriebenen „fortgesetzten“ Untersuchungen mußten auf geraume Zeit ausgedehnt werden, wenn man wirklich ein Gedeihen der Keime in einem hämoglobinfreien Nährmittel behaupten wollte. Wir glaubten besonders hohe Anforderungen stellen zu müssen, weniger wegen des Einwandes der Mitübertragung von Blutderivaten aus der Ausgangskultur als wegen der Befürchtung, daß hier für das Zustandekommen des Wachstums wesentliche Stoffe in den Bakterienzellen aufgespeichert sein könnten.

Es gelang in der Tat, die Keime in über 100 Passagen während  $1\frac{1}{4}$  Jahren weiterzuführen, so daß wir damit den Beweis erbracht hatten,

daß Wachstum nicht nur ohne Hämoglobin, sondern auch ohne Blutabkömmlinge möglich sei (Knorr 1924, 5, Knorr und Gehlen 1925, 3). Es müssen also in der Kartoffel sowohl V- und X-Stoffe als auch Nährstoffe für die Influenzabacillen vorhanden sein. Daß dies der Fall ist, haben wir durch die Zuchten in gewöhnlicher Kochsalzlösung mit Zusatz frischer Kartoffelstückchen gezeigt.

In weiteren Versuchen wurden dann systematisch die Eigenschaften des Vitamin C in Bakterienversuchen geprüft. Zu den eiweißfreien Lösungen wurden nur Stückchen aus dem Kartoffelinnern zugesetzt, da hier im Gegensatz zu der zellreicheren, meist Vitamin B-haltigen Außenschicht, entsprechend den Ansichten über die Topographie der Vitamine, besonders C vorhanden sein mußte. Zunächst ergab sich ein wesentlicher Unterschied in dem Gehalt an wachstumsfördernden Stoffen zwischen alten und neuen Kartoffeln. Entsprechend sind nach Wieland überwinterter Kartoffeln ärmer an Vitamin C als frische, während nach Osborne und Mendel ein Unterschied im B-Vitamingehalt zwischen alten und neuen Kartoffeln nicht feststellbar ist.

Weitere Versuche zeigten, daß die lebende Kartoffelzelle nichts mit dem Zustandekommen des Wachstums zu tun hat, daß aber Eingriffe, wie Trocknen und Erhitzen, feuchte Aufbewahrung, Zertrümmerung der Zellen sich ähnlich in den Wachstumsversuchen mit Influenzabacillen bemerkbar machten, wie wir auch in Tierversuchen durch alle möglichen Ausfallserscheinungen die Wirkung derartiger Eingriffe feststellen können (Bezssonoff, Chick-Rodes, Funk, Fürst, Delf, Hess-Unger, Givens-Cohen, Holst-Frölich, Givens-McClugage).

Schon Davis (1917) wies darauf hin, daß die Erscheinung der Förderung nicht an eine Pflanzenart gebunden sei. Thjötta und Avery fanden sogar Bananen, die die Benzidinreaktion nicht gaben, wachstumsfördernd. Nun gilt zweifellos für die Pflanzen das gleiche wie für bakteriologische Nährmittel, so daß auch hier der negative Ausfall der Benzidinprobe keine sichere Gewähr für das Fehlen des X- (Peroxydase?-) Körpers geben kann. Fildes (1922), der die Peroxydasetheorie für den X-Körper vertritt<sup>1)</sup>, hat so in unserem Sinne recht mit der Behauptung, daß die Peroxydasetheorie durch die geglückten Wachstumsversuche mit benzidinnegativem Bananengewebe nicht erschüttert werde. Dies ist jedoch nicht deshalb der Fall, weil Fildes bei seinen Bananen die Benzidinreaktion fand, sondern deshalb, weil das Influenzabacillenwachstum für die Anwesenheit von V- und X-Körpern ein feinerer Indicator ist als die Benzidinprobe. So waren in unseren Versuchen die sehr gut wachstumsfördernden Bananen stets benzidinnegativ (Knorr u. Gehlen, 3).

Ganz nach der Vitaminseite sind auch die Versuche von Tinti (1923) eingestellt. Er arbeitete mit 3 Vitaminen in gleicher Versuchsanordnung wie Davis.

Vitamin A aus Lebertran: In eine Lösung von Gummi arabicum in dest. Wasser wird im Verhältnis 1:10 Lebertran gegeben und geschüttelt, bis eine gleichmäßige Emulsion erfolgt ist.

<sup>1)</sup> Die wachstumsfördernde Eigenschaft des Blutpigments (X-Körper) und die gleiche des Pflanzengewebes ist an das Peroxydaseencym geknüpft, seine Funktion besteht in der beschleunigten Übertragung des Sauerstoffes auf die Keime. Kollath nimmt an, daß der X-haltige dem Blutfarbstoff und den Pflanzen gemeinsame Körper an Eisen gebunden sei. Pfeiffer glaubt, daß das Eisen im Leben des Influenzabacillus eine ähnliche Rolle spielt, wie bei den sog. Eisenbakterien.

Vitamin B aus Hirnsaft: Das zerkleinerte Meerschweinchengehirn wird gewaschen und mit 50 ccm dest. Wasser versetzt, Schütteln, Papierfiltration, keimfreie Filtration.

Vitamin C aus Citronensaft: Filtrierter Citronensaft wird mit 10 proz. Sodalösung auf  $p_H$  7,2 eingestellt.

|                  |   |     |
|------------------|---|-----|
| Nähragar und A — | Wachstum auf X-haltigem Nähragar und 1% A | +   |
| „ „ B —          | „ „ „ „ 5% B                              | +++ |
| „ „ C —          | „ „ „ „ 2% C                              | +++ |

Die Versuche Tintis sind infolge der Beimpfung direkt vom Blutagar weg nicht eindeutig ausgefallen. Alle Vitamine würden nämlich 1stündige Erhitzung auf 100° vertragen. Dies ist bei Citronensaft sicherlich nicht der Fall. Tinti hat V mitübertragen, das mit dem noch im Agar vorhandene V der Vitamine die Wirkung auf das Influenzabacillenwachstum erzielt haben mag. Immerhin geht aus der Arbeit Tintis die Bedeutung der beiden Stoffe X und V hervor. Tinti nimmt an, daß die wirksamen Stoffe zu den Vitaminen gehören, da sie 1. nicht hitzebeständig sind; 2. in so geringer Menge wirken, daß es schwer fällt, hier eine Nährstoffwirkung anzunehmen, zumal der Agar reich an C- und N-Quellen in allen möglichen Zusammensetzungen ist; 3. in so verschiedenen Stoffen wie Citronensaft und Hirnsaft gefunden werden, daß es gezwungen erscheint, die gleichen begünstigenden Nährstoffe in beiden Säften anzunehmen.

Kollath (1925, 1) hat im Gegensatz zu Thjötta und Avery und uns kein Wachstum der Influenzabacillen in eiweißfreier Flüssigkeit nach Zusatz von sterilen rohen Kartoffelstückchen erhalten, wohl aber in Traubenzuckerbrühe. Im übrigen ist Kollath in den Punkten, die er geprüft hat, zu denselben Ergebnissen gekommen wie wir: Alte Kartoffeln sind weniger geeignet, der wachstumsfördernde Stoff ist innerhalb der Zellen widerstandsfähiger; hat er die Zellen verlassen, so wird er infolge der einsetzenden Oxydation vernichtet.

Kollath versuchte dann einen festen Vitaminagar herzustellen durch getrennten Zusatz von V und X.

Gewaschene Pferdeblutkörperchen werden hämolysiert und soweit mit dest. Wasser verdünnt, daß 0,01 ccm zu 10 ccm Agar gefügt, gerade noch, nach 2 Min. Kochen, mit schwacher Vergrößerung erkennbare Kolonien lieferte (X-Quelle). Frische Kartoffeln werden steril zerkleinert, mit der doppelten Menge dest. Wasser versetzt und 5 Min. gekocht. Der Auszug ist in den ersten Tagen schwach, später stärker wirksam. Im Anfang gibt er allein kein Wachstum, sondern nur nach Zusatz einer allein ebenfalls unwirksamen Blutmenge aus der X-Quelle. Nach 5—6 Wochen gestattete er aber allein Wachstum.

Gab man nun eine an sich wirkungslose Blutmenge zu dem Kartoffelwasser, so wurde es „aktiviert“. Auch Kollath kam zu dem Schlusse, daß außer den akzessorischen Stoffen noch organische Nährstoffe vorhanden sein müssen, um Wachstum der Influenzabacillen zu erhalten. Diese organischen Nährstoffe sind nicht im Kartoffelwasser enthalten, denn Zusatz von X und von Kartoffelwasser zu Wasseragar, selbst Peptonwasseragar, gestattete nicht die Spur Wachstum. Wir sehen also ein ganz gegensätzliches Verhalten der in Agar und in eiweißfreie Lösungen gebrachten Nährstoffe. Während dort die Nährstoffe nicht ausgenutzt werden können, ist hier, wie wir wohl durch unsere monatelangen Passagen in eiweißfreier Lösung bewiesen haben werden, die Nährstoffmenge durchaus genügend.

Zusammenfassend erkennen wir die Ammenversuche als die Grundlage, um den V- und X-Körper in ihrer akzessorischen Bedeutung für das Influenza-

bacillenwachstum zu erfassen. Man hat gelernt, schließlich ganz auf die lebenden Ammen zu verzichten, und hat den in gleicher Weise wirkenden Ammenstoff (V-Körper) in Auszügen pflanzlichen und tierischen Ursprungs gesucht und gefunden. Die Forschung blieb dabei nicht stehen, erkannte auch die gleichzeitige Anwesenheit des in so geringen Mengen wirksamen X in manchen Pflanzen oder Pflanzenteilen und, nicht genug damit, wurden darin auch die nötigen Nährstoffe für die Influenzabacillen gefunden, so daß schließlich die schwer züchtbaren, anspruchsvollen, empfindlichen Influenzabacillen üppig und dauernd in einem gepufferten destillierten Wasser mit einem Stückchen Kartoffel gedeihen konnten. Allerdings sind sie immer noch „Feinschmecker“, als typische Parasiten, die nur im lebenden Körper fortdauern, worauf Pfeiffer schon im Jahre 1893 hingewiesen hat. Sie beanspruchen eine ganz empfindliche „Vitaminfraktion“, die in ihren Eigenschaften dem in Tierversuchen wirksamen Vitamin C ähnlich ist.

c) Die Unterscheidung der Arten in der hämophilen Gruppe auf Grund ihrer Ansprüche an akzessorische Faktoren. Im ersten Absatz wurde die Zweckmäßigkeit des Vitamingedankens für die Versuche mit Ammen besprochen, im zweiten Absatz der Fortschritt bis zur Auffindung eines in den Bakterienversuchen wirksamen Vitamin C ähnlichen Stoffes verfolgt, im letzten Absatz soll dargelegt werden, daß die Erkenntnisse und Ansichten über das Wesen und die Wirkung der akzessorischen Stoffe keine unfruchtbaren Theorien sind.

Davis (1921) hat das Ammenwachstum zur Unterscheidung der Arten in der hämophilen Gruppe herangezogen und festgestellt, daß der Influenzabacillus durch Influenzabacillen nicht beeinflußt wird. Auch das sog. Koch-Weekssche Bacterium zeigte keine Ammeneigenschaften für den Influenzabacillus. Andere Arten, die man bisher als hämophil ansah, wie *Bac. pertussis*, *Morax-Axenfeld* und *Ducry*, förderten dagegen Influenzabacillen (Koch-Weekssche Keime), wurden aber weder durch diese Arten noch durch andere Ammen gefördert. Rivers und Leuschner (1921) fanden die Erscheinung des Ammenwachstums auch bei den sog. hämolytischen Influenzabacillen in der gleichen Weise wie bei den Influenzabacillen. Es sei hier gleich vorweggenommen, daß es sich bei den hämolytischen Influenzabacillen nicht um eine ähnliche „Artunterscheidung“ wie bei „hämolytischen“ Streptokokken handelt, sondern daß hier tatsächlich der Artbegriff berechtigt und eindeutig ist.

Kristensen (1922) kam bei Koch-Weeksschen Keimen zu dem gleichen Ergebnis wie Davis, fand aber, daß der *Bac. hämoglobinophilus canis* Ammenwirkung hat, also den V-Körper synthetisieren kann (Fildes 1923). Mit 60 Koch-Weeks und 7 Influenzastämmen kam ich 1923 zu dem gleichen Ergebnis wie Davis.

Ammenwirkung ist vorhanden:

| bei               | durch   | Ergebnis |
|-------------------|---|----------|
| Influenzabacillen | 1. Influenzabacillen  | nein     |
| „                 | 2. Koch-Weeks-Bacillen  | nein     |
| „                 | 3. <i>Bac. pertussis</i> , <i>Morax-Axenfeld</i> , <i>Ducry</i> | ja       |
| „                 | 4. Hämolyt. Influenzabacillen                                   | nein     |
| „                 | 5. <i>Bac. hämogl. canis</i>                                    | ja       |
| „                 | 6. die meisten Keimarten  | ja       |

| bei                                   | durch   | Ergebnis |
|---------------------------------------|---------|----------|
| Koch-Weeks-Bacillen                   | 1, 2, 4 | nein     |
| Koch-Weeks-Bacillen                   | 3, 5, 6 | ja       |
| Bac. pertussis, Morax-Axenfeld, Ducry | 1—6     | nein     |
| Bac. hämogl. canis                    | 1—6     | nein     |
| Hämolyt. Influenzabacillen            | 1, 2, 4 | nein     |
| Hämolyt. Influenzabacillen            | 3, 5, 6 | ja       |

Auch in anderer Richtung wurde die Unterscheidung mit Erfolg ausgeführt. Rivers (1922) und Bayne-Jones (1923), Fildes (1924) haben bei Prüfung einer Anzahl hämophiler Arten die gesonderte Anwendung des X-(Hämatin) und V-(Hefeauszug)Stoffes benützt, um auf diesem Wege eine Trennung dieser Arten zu ermöglichen.

| Art:  | benötigt:   |                |
|---|-------------|----------------|
|   | X (Hämatin) | V (Hefeauszug) |
| Influenzabacillen . . . . .                   | ja          | ja             |
| Bac. parainfluenzae („Katzenstämme“). . . . . | nein        | ja             |
| Bac. hämoglob. canis. . . . .                 | ja          | nein           |
| Bac. pertussis (Laboratoriumsstamm) . . . . . | nein        | nein           |
| Hämolyt. Influenzabacillen . . . . .          | nein        | ja             |
| Koch-Weeks-Bacillen . . . . .                 | ja          | ja             |

Die Ergebnisse von Tinti (1923) stehen im Widerspruch mit dieser Aufzeichnung. Der Bac. hämogl. canis wächst nach Tinti bei Zugabe von 0,005% Hämoglobin zum Nähragar und nach 30 Min. langer Erhitzung eines 5proz. Kaninchenblutagars auf 100° nicht, dagegen ist nach Zusatz von Karotten- und Citronensaft Wachstum zu erzielen. Da Citronensaft nicht X-haltig ist, brauchte der Keim also V. Die Ergebnisse für Influenzabacillen stimmen mit der Aufzeichnung überein. Bac. pertussis ist dagegen nach Tinti nicht auf Blutagar (15 Min. bei 120°) zu züchten, gedeiht aber nach Zugabe von Zitronen- und Karottensaft zu einem X-haltigen Agar. Er wäre also doch V-bedürftig. Eingehende Untersuchungen über Bac. pertussis liegen nicht vor. Es besteht die Möglichkeit, daß hier ähnliche Unterschiede vorhanden sind wie bei frischen und alten Meningokokkenstämmen.

Auf anderem Wege habe ich 1924/25 dann die Unterscheidung durchgeführt.

Terada hatte festgestellt, daß Pferde-, in einigen Versuchen auch Kaninchen- und Meerschweinchenserum im aktiven Zustande, den wachstumsfördernden Stoff für Influenzabacillen, wenn er die roten Blutkörperchen verlassen hat, vernichtet.

Dann habe ich beobachtet, daß diese angeblich fermentative Wirkung des Serums nur den V-Körper betrifft. Damit war ein Weg gegeben, den V-Stoff aus Gemischen mit X auszuscheiden oder allein, z. B. in Citronensaft, zu beseitigen (2, 5, 6, 8, 9).

1,0 aktives Hammelserum gemischt mit 1 ccm Citronensaft 1:1 mit Sodalösung bis Lackmusblaupunkt alk. Die Mischungen werden nach der angegebenen Zeit inaktiviert und zu je 20,0 1/2 Stunde bei 120° im Autoklaven gehaltenen 5proz. Blutagar bei 45° gegeben.

|          | 37° Wachstum |   | Blutagar | allein                    | Wachstum |    |
|----------|--------------|---|----------|---------------------------|----------|----|
| 0 Stunde | 37°          | + | „        | und 1,0 alk. Citronensaft | „        | ++ |
| 1/2 „    | 37°          | + | „        | „ 1,0 akt. Serum          | „        | —  |
| 1 „      | 37°          | ± |          |                           |          |    |
| 2 „      | 37°          | ± |          |                           |          |    |
| 4 „      | 37°          | — |          |                           |          |    |

Der Reihe nach wirkten auf den V-Körper am stärksten: Hammel, Kaninchen, Meerschweinchen, Pferd, Ratte, Mensch, Taube, Katze.

Schwierigkeiten bereitete nun die Ausschaltung des X-Körpers, ohne gleichzeitig den V-Körper zu entfernen. In Adsorptionsversuchen ergab sich jedoch, daß gewöhnlicher Levinthalagar, der 5 Min. bei 50° mit 1% Knochenkohle geschüttelt wurde, nur mehr den V-Körper enthielt. Dies entspricht wiederum dem Ergebnis bei den Kartoffelversuchen, daß eine Vitamin C-ähnliche Fraktion als V-Stoff wirksam sein müsse, da Vitamin C von Knochenkohle nur schwer adsorbiert wird.

| Levinthalagar enthaltend:            | X     |                          | V                        |
|--------------------------------------|-------|--------------------------|--------------------------|
|                                      | mit V | ohne V<br>(Serumwirkung) | ohne X<br>(Knochenkohle) |
| Influenzabacillen . . . . .          | +     | —                        | —                        |
| Koch-Weeks-Bacillen . . . . .        | +     | —                        | —                        |
| Bac. hämog. canis . . . . .          | +     | +                        | —                        |
| Hämolyt. Influenzabacillen . . . . . | +     | —                        | +                        |

Dieses auf ganz anderem Wege gewonnene Ergebnis stimmt mit der Tabelle von Rivers und Bayne-Jones und Fildes völlig überein und beweist, wie eindeutig hier mit V und X gerechnet werden kann.

Schon früher (8) hatte ich die Frage nach der Gleichheit der Ammen mit den Blut-V-Körpern unter Zugrundelegung der Serumwirkung auf den V-Körper aufgeworfen. Es wurde versucht, die Wirkung des Serums auf beide V-Körper zu untersuchen. Es gelang nun, den Ammen V-Körper durch Serum auszuschalten, aber nicht so, daß man überhaupt kein Ammenwachstum mehr beobachtet hätte. Ammenwachstum hebt die ausschaltende Serumwirkung auf den V-Körper nicht auf (Davis), sondern verringert sie nur entsprechend der V-Lieferung durch die Amme. War aber andererseits im Levinthalagar der X-Körper völlig adsorbiert, dann durfte hier keine Ammenwirkung für Influenza- und Koch-Weeks-Bacillen mehr eintreten: Auf dem Knochenkohle-Levinthalagar ist Ammenwachstum nicht vorhanden. Hämolytische Influenzabacillen zeigen aber Ammenwachstum, da sie den X-Körper nicht bedürfen (9).

Stimmte die Rechnung weiter, dann mußte durch die Serumwirkung in Knochenkohle-Levinthalagar auch der noch vorhandene V-Körper ausgeschaltet werden können. Dies gelang ebenfalls, so daß auf dem mit aktivem Serum behandelten Knochenkohle-Levinthalagar auch hämolytische Influenzabacillen nicht mehr wuchsen (9).

Es erübrigt sich noch, am Schlusse dieses Absatzes darauf hinzuweisen, daß der Annahme, der V-Stoff sei „vitaminartiger“ Natur, nichts im Wege stünde. Auch die Bedeutung des X-Körpers als ein ähnlich wirkender Stoff wäre nicht widerlegt, wenn Jakoby und Frankenthal nicht behauptet hätten, daß die vielfach von anderen und uns gekennzeichneten V- und X-Stoffe durch Aminosäuren des Hämoglobins, Histidin und Leuzin ersetzt werden könnten. Chemisch definierte Vitamine sind bisher nicht bekannt. Die Forscher sehen auch in ihren Feststellungen einen Fortschritt auf dem Vitamingebiet, welcher in eine Reihe mit der grundlegenden Entdeckung von Hopkins über die Bedeutung des Tryptophan für die tierische Ernährung gestellt werden kann.



Wir [Gehlen (1923), Knorr und Gehlen (1925, 2)] haben diese Versuche eingehend nachgeprüft und erweitert, indem wir nicht nur mit Influenza- bzw. Koch-Weeks-Stämmen gearbeitet haben, sondern auch die hämolytischen Influenzabacillen und den *Bac. hämogl. canis* einbezogen und die etwaige Bedeutung des Histidinhydrochlorids als V- oder X-Stoff untersuchten. Es gelang nie, auf 1,2–1,5proz. Nähragar, der zwischen  $p_H$  7,2–7,6 eingestellt war, nach Zusatz von Histidinhydrochlorid bis zu 1,0% (die Autoren benützten 0,1proz. Zusätze), Influenza-Koch-Weeks-hämolytische Influenza-Bacillen und *Bac. hämogl. canis*, zum Wachstum zu bringen, wenn die zu derartigen Versuchen erforderlichen Kochsalzaufschwemmungen zur Aussaat benützt wurden. Das Histidinhydrochlorid gab selbst in gereinigtem Zustande (Schmelzpunkt 251) noch die Benzidinprobe. So nimmt es nicht wunder, daß man in Ammenversuchen hie und da die Wirkung des X-Körpers zu erkennen glaubte. Die Versuche wurden jedoch mit Nähragar angestellt, auf dem auch eine Spur Ammenwachstum mit einem Influenzastamm festzustellen war. Die Ergänzungsversuche des X-haltigen Histidinagars mit V-haltigem Citronensaft schlugen fehl. Wir konnten somit nicht einmal behaupten, daß durch Histidin der X-Körper vertreten werden könne, zumal man sicher bei einem entsprechend den Anforderungen der Vitaminelehre gereinigten Histidin die Benzidinprobe vermissen wird. Der nur auf X angewiesene *Bacillus hämogl. canis* kam entsprechend in keinem Versuch zum Wachstum, weil der X-Körper auch in ungereinigtem Histidinhydrochlorid in zu geringer Menge vorhanden war.

Zusammenfassend darf man wohl behaupten, daß die Entwicklung des Vitamingedankens bei den hämophilen Keimen schon zu beachtenswerten Ergebnissen geführt hat, die weit über die theoretische Bedeutung der Frage hinausgehen. Zur Unterscheidung der Arten kann man das Ammenwachstum, Hämatin- und Hämatinhefenährmittel, Knochenkohle-Levinthalagar und endlich die den V-Körper ausschaltende Wirkung mancher aktiver Sera benützen. Der Knochenkohle-Levinthalagar eignet sich auch zur Elektivzüchtung von hämolytischen Influenzabacillen bei gleichzeitiger Anwesenheit nicht hämolytischer Influenzabacillen. Die differentialdiagnostische Bedeutung der Versuche mit akzessorischen Stoffen ist in der hämophilen Gruppe um so wichtiger, als sich die Arten morphologisch, serologisch und durch ihre chemischen Leistungen nicht oder nicht sicher unterscheiden lassen. Auch vorläufig mehr ernährungstheoretische Versuche haben bei diesen Arten zu bemerkenswerten Resultaten geführt. Wenn so die Erkennung einer bestimmten „Vitaminfraktion“ mit Hilfe der hämophilen Keime noch nicht sicher möglich ist, so kann doch nicht verkannt werden, daß gerade mit Hilfe dieser Keime das Ziel nicht unerreichbar zu sein scheint. Gelingt es aber, hier sichere Unterlagen zu schaffen, dann ist der bakteriologisch-hygienischen Forschung ein neues Feld eröffnet.

### 5. Diphtheriebacillen.

Die Untersuchungen über den Diphtheriebacillus sind besonders deshalb wertvoll, weil wir hier den Einfluß eines akzessorischen Stoffes auf eine quantitativ faßbare Teilfunktion des Keimes, die Giftbildung, neben der Wachstumsanregung feststellen können.

Gleich der erste Autor, Bunker (1919), hat die Abhängigkeit der Giftbildung und des Wachstums von Stoffen mit akzessorischer Bedeutung nachgeprüft.

Wittepepton wurde in folgende Auszüge zerlegt: 1. Wasserunlöslich; 2. wasserlöslich, aber unlöslich in 50 proz. Alkohol; 3. löslich in 50 proz. Alkohol, aber unlöslich in 80 proz.; 4. löslich in 80 proz. Alkohol.

Auszug 3 regte besonders die Toxinbildung, Auszug 4 das Wachstum an. Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß die Reaktion des Nährmittels nicht die Toxinbildung beherrscht. Sie ist allein abhängig von dem Auszug 3; neben diesen Stoffen von akzessorischer Bedeutung müssen natürlich auch Nährstoffe vorhanden sein.

Im gleichen Jahre kamen auch Davis und Ferry zum Schluß, daß Stoffe von akzessorischer Bedeutung in der Biologie des Diphtheriebacillus eine wesentliche Rolle spielen. Zunächst wurde versucht, den Keim auf einem eiweißfreien Nährmittel von optimaler H-Ionenkonzentration nach Zugabe von Aminosäuren und Mineralsalzen zu züchten. Die Versuche mißlangten auch nach Zusatz von Kreatin und Kreatinin, von Xanthin und Hypoxanthin; mit einem Schlage änderten sich die Verhältnisse als 0,5% Fleischbrühe zugegeben wurde. Es trat üppige Vermehrung ein. Die Toxinbildung lag aber immer noch darnieder und begann erst bei Zusatz von 10% Fleischbrühe. Bei der weiteren Verfolgung des Einflusses von Aminosäuren auf die Toxinbildung und Vermehrung zeigte sich, daß ein gewöhnlicher Fleischaufguß erst nach Zusatz von Cystin Wachstum und Giftbildung (d. l. m. 0,0075 ccm) gestattete. Gab man statt Cystin Tryptophan, dann wurde das Wachstum stärker als die Toxinbildung angeregt (d. l. m. 0,01 ccm). Ähnliche Ergebnisse mit Glutaminsäurehydrochlorid und Natriumasparaginat. Mäßiges Wachstum und praktisch keine Toxinbildung wurde durch Zugabe von Leuzin, Tyrosin oder Histidinhydrochlorid erhalten. Der wässrige Auszug aus Rindfleisch war durch Pepton oder Liebigs Fleischextrakt nicht zu ersetzen.

Die Verfasser glauben aus diesen Versuchen schließen zu können, daß zum Wachstum und insbesondere zur Toxinbildung außer den Stoffen mit Vitamineigenschaften auch ganz bestimmte Aminosäuren nötig sind.

1921 hat dann Leichtentritt auf die wachstumsanregenden Stoffe in vegetabilischen Auszügen hingewiesen. Nähragar mit 1,66% Citronensaftzusatz gestattete ebenso schnelles und üppiges Wachstum wie der Löfflersche Nährboden bei Züchtung vom Körper weg. Schon nach 8 Stunden Bebrütung waren die Diphtheriebacillen nach Form und Färbung bezeichnend.

Leichtentritt und Zielaskowski haben in besonders eingehenden Untersuchungen die im Citronensaft für die Bacillen enthaltenen wachstumsfördernden Stoffe durch physikalische, chemische und kolloidchemische Einwirkungen auszuschalten versucht. Nachstehende Tabellen mögen die Ergebnisse wiedergeben.

Kontrollaussaaten auf Ascitesagar und Agarplatten zeigten nicht die Spur Wachstum.

Die Autoren hatten ferner die Menge des zuzusetzenden Saftes austitriert und den Zusatz von 1,66% als am besten wirkend beibehalten. Die oligodynamische Wirkung der akzessorischen Stoffe besteht nicht zu Recht; nicht das Minimum, sondern das Optimum dieser Stoffe ist für den wir-

| Ergebnis nach<br>20 Std. abgelesen. | Saurer frischer<br>Citronensaft, 1 Std.<br>im Autoklav erhitzt,<br>dann alkalisiert. | Saurer frischer<br>Citronensaft mit HCl<br>1 Std. im Autoklav<br>erhitzt, dann<br>alkalisiert. | Saurer frischer<br>Citronensaft mit<br>NaOH alkalisiert,<br>1 Std. im Autoklav<br>erhitzt. | Saurer frischer<br>Citronensaft<br>alkalisiert. |
|-------------------------------------|--|--|--|---|
| Versuch I.                          |  |  |  |   |
| Citronensaft—0,5                    | +++  | +++ bis +++++  | ++   | +++   |
| Zusatz . . . . 1,0                  | +++  | +++++  | ++   | +++   |
| Versuch II.                         |  |  |  |   |
| Citronensaft—0,7                    | ++ bis ++++  | ++ bis ++++  | ++   | +++   |
| Zusatz . . . . 1,2                  | +++  | ++ bis ++++  | ++   | +++   |

kungsvollen Effekt auszutitrieren. Das Optimum war nie ein Maximum; es war gleichgültig, ob 0,5 oder 1,0 ccm zugesetzt wurden. Diese Ausführungen sind wesentlich. Wir haben schon in den ersten Anfängen des Vitamingedankens in der Bakteriologie die Bedeutung der Verteilung akzessorischer Stoffe oder Auszüge kennengelernt.

Auch die Bestrahlung mit ultraviolettem Licht und Röntgenstrahlen war wirkungslos. Der wachstumsfördernde Stoff blieb erhalten. Das gleiche Ergebnis wurde nach Lüftung mit gleichzeitigem Kochen des Saftes erhalten. Der saure Citronensaft wurde endlich 4 Tage lang in offener Schale im Brutschrank aufgehoben, ohne in seiner Wirksamkeit auf das Bakterienwachstum geschwächt zu sein. Den ausführlichen Adsorptionsversuchen ist zu entnehmen:

- A-Talkum: Citronensaft, sauer, 12 Stunden kalt ads., alkalisiert, filtriert.  
 B- „ „ alkalisch, 12 Stunden kalt ads., filtriert.  
 C- „ „ sauer gekocht (das Adsorbens wird während des Aufwallens der Flüssigkeit hinzugefügt, wobei längeres Kochen vermieden wird, ads., alkalisiert, filtriert.  
 D- „ „ alkalisch, gekocht, ads., filtriert.  
 E-Kohle: „ „ behandelt wie A.  
 F- „ „ „ „ B.  
 G- „ „ „ „ C.  
 H- „ „ „ „ D.

Kohle und Talkum waren imstande, teilweise den das Bakterienwachstum begünstigenden Stoff aus dem Citronensaft zu adsorbieren. Die Adsorption an Talkum war bei alkalischer Reaktion in der Kälte, und saurer Reaktion und Adsorption in der Hitze am besten. Kohle war bei alkalischer Reaktion und Adsorption in der Hitze am wirkungsvollsten. Endlich wurde noch festgestellt, daß der größte Teil des bakterienwachstumsfördernden Stoffes aus Citronensaft unabhängig von der sauren Reaktion dialysiert.

Ebenso eingehend verglichen Leichtentritt und Zielaskowski in einer weiteren Arbeit 1922 die wachstumsfördernden Stoffe für Diphtheriebacillen mit ihren Wirkungen auf das Meerschweinchen, das beste Versuchstier für Vitamin C (Holst und Frölich).

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß im Citronensaft neben dem antiskorbutischen C noch ein wachstumsfördernder Stoff für die Diphtheriebacillen vorhanden ist. Der Skorbutausbruch ließ sich durch Citronensaft, der Bakterienwachstum förderte, nicht verhindern.

| Citronensaft wurde verändert durch                     | und wirkte im   |                               |
|--|---|-------------------------------|
|  | Bakterienversuch  | Meerschweinchenversuch        |
| Hitze (z. T. im Autoklaven)                            | ja  | nicht prompt, schließl. nicht |
| Ultraviolettes Licht . . .                             | ja  | ja (nach Zilva)               |
| Röntgenbestrahlung . . .                               | ja  |                               |
| Lüftung . . . . .                                      | ja  | ja (nach Zilva)               |
| Lüftung und Hitze . . .                                | ja  | schwach                       |
| Adsorption . . . . .                                   | schwach { (bei nicht gedeihen-<br>dem Säugling schwach) | nein                          |
| Dialyse { Dialysat . . . . .<br>Hülseninhalt . . . . . | schwach { (50% der Wirkung geht<br>verloren)            | nein                          |
| Stehenlassen „Altern“ . .                              | ja  | nein                          |

Die für die Minimalernährung pathogener Keime so bedeutungsvollen Untersuchungen von Braun und Cahn - Bronner haben dann Leichtenritt und Zielauskowski dahin ergänzt, daß sie unter diesen einfachen und übersichtlichen Ernährungsbedingungen die wachstumsfördernde Wirkung des Citronensaftes beobachteten. Braun und Cahn - Bronner war ein Wachstum auf dem Milchsäure-Ammoniaknährboden selbst nach Zusatz von Traubenzucker und Tryptophan nicht gelungen. Den Autoren gelang es nun, durch Zusätze von 0,1, 0,4 und 0,6 ccm alk. Citronensaft zu je 10 ccm der synthetischen Nährlösung Wachstum der Diphtheriebacillen zu erhalten. Es zeigte sich, daß eine Optimumwirkung bei 0,6 ccm Citronensaftzusatz eintrat. Nach Überschreitung dieses Optimums konnte durch die Steigerung der Menge keine Verbesserung des Wachstums erzielt werden.

Weichardt und seine Mitarbeiter (1922/25) haben sich ebenfalls in vielen eingehenden Arbeiten (3, 5, 9) mit der anregenden Wirkung abiureter alkoholisch-wässriger Auszüge aus dem Tierkörper auf Wachstum und Giftbildung der Diphtheriebacillen beschäftigt. Das Gesamtergebnis ist ein ähnliches wie wir es aus den Versuchen von Davis und Ferry kennen. Die Untersuchungen sind jedoch technisch besser durchgeführt und deshalb die Ergebnisse genauer. Einige Beispiele mögen dies erläutern:

| Lösung      | Keimzahl<br>(Versuch 1, 2, 3) | Lösung                                 | Keimzahl<br>(Versuch 1, 2, 3) | Lösung                             | Keimzahl<br>(Versuch 1, 2, 3) |
|-------------|-------------------------------|--|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| 1% Na asp.  | 1 6 020                       | Kontrolle                              | 1 steril                      | Kontrolle                          | 1 steril                      |
| 1% Glycerin | 2 steril                      |  | 2 „                           |                                    | 2 74                          |
| in Tyrode   | 3 12                          |  | 3 „                           |                                    | 3 5                           |
| 0,03% Extr. | 1 11 000                      | 0,2% Extr.<br>aus frischen<br>Organen  | 1 118                         | 0,2% ge-<br>wöhnlicher<br>Extrakt  | 1 steril                      |
| 1% Glycerin | 2 steril                      |  | 2 10                          |                                    | 2 55                          |
| in Tyrode   | 3 130                         |  | 3 5                           |                                    | 3 3 377                       |
| 0,03% Extr. | 1 106 561                     | desgl. aus<br>autolysierten<br>Organen | 1 1159 000                    | desgl.<br>aus Milch-<br>säureorgan | 1 30                          |
| 1% Na asp.  | 2 1183 200                    |  | 2 103 439                     |                                    | 2 10 890                      |
| 1% Glycerin | 3 132 000                     |  | 3 21 473                      |                                    | 3 112 480                     |
| in Tyrode   |                               |  |                               |                                    |                               |

Klar geht aus Reihe 1 hervor, daß geringe Mengen der Auszüge, die als Nährstoffe nicht in Betracht kommen können, imstande sind, die Fermentfunktionen der Di-Stämme derartig anzuregen, daß sie Natr. aspar. als N-Quelle verwenden,

während es ohne die Extrakte nicht ausgenützt werden kann. Auf die Kohlenstoffquelle hat der Extrakt keinen Einfluß.

Aus der zweiten Reihe ist die Vermehrung der wachstumsfördernden Stoffe durch die sog. „Autolyse“ der Organe ersichtlich.

In der dritten Reihe sehen wir wie die Milchsäurebehandlung eine ähnliche Wirkung hat wie die „Autolyse“.

Auch Weichardt betont, daß die „Aktivierung an eine optimale Verteilung der wirksamen Spaltprodukte im System gebunden ist“. Der Beweis geht aus folgenden „Konzentrationsversuchen“ hervor.

| Stamm<br>Nr. | Wachstumsergebnis |                |                 | Kontrolle<br>ohne<br>Extrakt |
|--------------|-------------------|----------------|-----------------|------------------------------|
|              | I<br>Extr. 0,1%   | II<br>Extr. 1% | III<br>Extr. 3% |                              |
| 1            | 35 000            | 80 000         | 30 000          | —                            |
| 3            | 181 000           | 1 500 000      | 435 000         | —                            |
| 6            | 6 919 000         | 15 410 000     | 13 270 000      | —                            |
| 7            | 1 312 000         | 5 167 000      | 3 101 000       | —                            |
| 8            | 618 000           | 842 000        | 712 000         | —                            |

Von besonderer Bedeutung war die einseitige Beeinflussung des Wachstums bei Abnahme der Toxinbildung (Feststellungsversuch nach Römer, Ausfall in der Tabelle gekennzeichnet durch Kreuze).

| Stamm-Nr. | Bouillon   | Extrakt    |
|-----------|------------|------------|
| 5         | 50 900 000 | 66 350 000 |
|           | +++        | ++         |
| 7         | 1 516 000  | 28 950 000 |
|           | +++        | ++         |
| 8         | 5 560 000  | 55 000 000 |
|           | +++        | ++         |

Zusammenfassend ergibt sich, daß die Diphtheriebacillen in ihrem Wachstum und ihrer Toxinbildung entweder zwei verschiedene Stoffe von akzessorischer Bedeutung benötigen oder, was mir wahrscheinlicher erscheint, einen akzessorischen Stoff für Wachstum- und Toxinbildung und eine verschiedene Verteilung der Aminosäuren. Wenn also z. B. in den oben angeführten „Konzentrationsversuchen“ 1% Extraktzusatz mehr wachstumsfördernd wirkt als 3, so wäre die Toxinbildung in beiden Fällen quantitativ durch die d. l. m. zu vergleichen. Ich könnte mir nach den praktischen und theoretischen Studien der Vitaminarbeiten in der Bakteriologie wohl vorstellen, daß bei 1% die optimale Verteilung der für das Wachstum in Frage kommenden Aminosäuren erreicht ist (Vansteenberghe). Darüber hinaus wirken sie zwar wachstumshemmend, trotzdem könnte nun die von einer gewissen Aminosäurenverteilung abhängige Toxinbildung in Erscheinung treten. Durch diese Überlegungen wird aber nichts an der Tatsache geändert, daß auch bei den Diphtheriebacillen der Vitamingedanke deutlich zum Ausdruck kommt: Nährstoffe (Aminosäuren), die allein kein Wachstum unterhalten können, „Vitaminfraktionen“, die auch keine Vermehrung gestatten, sind in entsprechender Weise vereint, ein Nährmittel für die Diphtheriebacillen.

### 6. Typhus-Coli-Gruppe.

Bei diesem Abschnitt müssen wir uns noch mehr wie bei anderen Arten (Meningokokken, Streptokokken, Diphtheriebacillen) hinsichtlich der Versuchstechnik und Versuchsbewertung umstellen. Die Arten dieser Gruppe können in gewissen synthetischen, eiweißfreien Nährmitteln dauernd wachsen (Braun und Cahn-Bronner, Hosoya und Kuroya, Robertson u. a.). Vitaminähnliche Stoffe scheinen nicht lebensnotwendig zu sein. Natürlich kann man einwenden, daß die benützten Chemikalien nicht rein im Sinne der Vitaminlehre waren und Nachprüfungen mit genügend gereinigten Stoffen zu einem anderen Ergebnis führen würden. Man darf aber annehmen, daß die Autoren, die in den letzten Jahren in dieser Richtung gearbeitet haben, die Reinigung ihrer Chemikalien im Sinne von Funk und Freedmann vornahmen. Es soll hier nur gezeigt werden, welche Wirkungen akzessorische Stoffe auf die anfängliche Vermehrung haben.

1920 hatte Weichardt in seinen ersten Versuchen über die „Reizwirkungen“ der alkohol-wasserlöslichen Auszüge auf „junges Bakterienwachstum“ festgestellt, daß Typhusbacillen sich bei Zusatz der Auszüge bereits nach 6 Stunden beträchtlich gegenüber den Kontrollen vermehrt hatten.

Leichtentritt und Zielaskowski prüften dann 1923, ob auf dem einfachen Nährmittel von Braun und Cahn-Bronner eine Steigerung des Wachstums und der Beweglichkeit durch Zusatz von Citronensaft festzustellen war: Die Versuche mit Paratyphusbacillen und *Bact. coli* fielen alle ziemlich gleichmäßig aus. Nach Citronensaftzusatz trat Wachstum stärker und schneller ein, die Paratyphusbacillen waren im Gegensatz zu den Kontrollen sehr gut beweglich und morphologisch gegenüber Brühekultur nicht verändert. Keime aus den einfachen Nährmitteln zeigten dagegen Degenerations- und Involutionsformen.

Hosoya und Kuroya (1923) haben mit *Coli*-, Typhus-, Paratyphus- und Shigabacillen ähnliche Ergebnisse erhalten. In Fränkelscher Lösung mit Zusatz von gewissen Aminosäuren konnten alle diese Arten in 70 Generationen 14 Monate lang ohne Zusatz akzessorischer Stoffe gezüchtet werden. Durch Zusatz geringer Mengen der Vitaminfraktion von Tsukiye (s. S. 674) wird das Wachstum im Vergleich zu den Kontrollen so erheblich verstärkt, daß die Autoren „eine Anregung“ annahmen. So übertraf die Zahl der Zellen im Versuch mit *Bact. coli* schon nach 10 Stunden die der Kontrolllösung nach 48 Stunden.

Besonders eingehende Untersuchungen nach verschiedenen Richtungen hat Davidsohn (1924) mit *Bact. coli* angestellt. Auf Grund seiner besonders stark einsetzenden Wachstumsbeschleunigung nach Zusatz von Gemüsepreßsäften war dieser Keim als am besten geeignet befunden worden. Als Grundnährmittel diente in den Versuchen von Davidsohn gewöhnliche „vitaminarme“ Brühe.

Die Messung der Wachstumsbeschleunigung geschah zunächst durch das Plattenzählverfahren. Durch Zusatz geringer Mengen verschiedener Obst- und Gemüsepreßsäfte erfährt das Bakterienwachstum eine starke, in den Zählplatten deutlich nachweisbare Beschleunigung. Der Gipfel der Beschleunigung, die als Vitaminwirkung aufgefaßt wird, liegt bei etwa 6 Stunden Wachstums-

dauer. Der fördernde Faktor beschleunigt nur im Anfang das Wachstum. Dieser Vorsprung wird später gegenüber den Kontrollen wieder ausgeglichen.

Neben anderen Verfahren zur Messung der Wachstumsbeschleunigung eignete sich auch Zentrifugieren und Vergleich der Sedimentmenge. Die Bestimmung der Keimzahl durch die Trübungsmessung erwies sich gleichfalls als bequem und hinreichend genau.

Schließlich wurde auch versucht, ob nicht eine der chemisch faßbaren Fermentfunktionen als Indicator für die Wachstumsförderung benützt werden kann. Mit der Säure- und Gasbildung kam man nicht zum Ziele, da bei *Bact. coli* (d. h. wohl bei dem benützten Stamm) eine bestimmte Abhängigkeit zwischen Bakterienwachstum, Säuerung oder Gärung nicht festzustellen war. Gute Erfolge gab die Messung des Reduktionsvermögens, wobei sich Nitroanthrachinon (Bieling) dem Methylenblau überlegen erwies.

Die Messung der Vitaminwirkung geschah schließlich wie folgt:

Mit einer Brühereihe wird der sog. Verdopplungswert des zu prüfenden vitaminhaltigen Saftes bestimmt. Es wird diejenige Saftmenge ermittelt, die bei einer Impfmenge von etwa 350 Millionen Keimen in 10 ccm Brühe innerhalb 4 Stunden die Bakterienmenge im Vergleich zum Wachstum in der Kontrolle zu verdoppeln vermochte. Diese Saftmenge beträgt z. B. bei einer Trockensubstanz von 8,66% 0,064 ccm. Der Verdopplungswert entspricht dann einer Trockensubstanz von 0,0055 g. Die dem Verdopplungswert entsprechende Menge des Saftes wird als Volumwert bezeichnet.

Um zu einem zahlenmäßigen Ausdruck für die relative Wirksamkeit der untersuchten Säfte zu kommen, wurde geprüft, ob die Verdopplungswerte bezeichnend für die Wirksamkeit der Säfte waren. Es ergab sich, daß der Verdopplungswert ohne weiteres als Kennzeichen der Wirksamkeit des Saftes betrachtet werden konnte. Folgende Tabelle gibt über die für verschiedene Säfte in der kurz angedeuteten Weise bestimmten und berechneten Werte Auskunft:

| Nr. | Saft   | Verdopplungs-<br>wert (Volumen-<br>wert in ccm) | Trockensubstanz<br><br>% | Verdopplungs-<br>wert in mg<br>(Trocken-<br>substanzwert) | Relative Wirk-<br>samkeit berechnet<br>nach den Trocken-<br>substanzwerten<br>und bezogen auf<br>Nr. 1 = 100 |
|-----|--|---|--------------------------|---|--|
| 1   | Apfelsinensaft 1 . . .   | 0,061   | 6,10                     | 3,7   | 100  |
|     | „ 2 . . .  | 0,044   | 5,33                     | 2,3   | 161  |
|     | „ 2 bei<br>leicht alkalischer Re-<br>aktion ( $p_H$ 7,9) . . . | 0,060   | 5,33                     | 3,2   | 116  |
|     | Apfelsinensaft 3 . . .   | 0,064   | 8,66                     | 5,5   | 67   |
|     | Tomatensaft . . . . .  | 0,078   | 6,42                     | 5,0   | 74   |
|     | Blumenkohl . . . . .   | 0,115   | 0,73                     | 7,7   | 48   |
|     | Mohrrübensaft Rubio.   | 0,008   | 68,00                    | 5,4   | 69   |

Die Beeinflussung der bakterienfördernden Wirkung durch physikalische, chemische und kolloidchemische Eingriffe ergab, daß Erhitzung im Wasserbad bei  $100^\circ \frac{1}{2}$ —1 Stunde und im Autoklaven bei  $130^\circ$  1 Stunde die Wirksamkeit nicht schwächt. Dagegen führt die Erhitzung bei alkalischer Reaktion zu einer erheblichen, mit dem Alkalitätsgrad steigenden Schwächung der Wachstumsförderung. Säfte, die bis 10 Wochen im Zimmer gestanden hatten, zeigten keine verminderte Wirksamkeit. Auch ein Einfluß der Oxydation auf den wachstumsanregenden Stoff war nicht nachzuweisen. Ätherextrakte hatten keinerlei wachstumsfördernde Wirkung. Die Säfte können

ohne Einbuße an Wirksamkeit durch die de Haënschen Membranfilter geschickt werden. Eine Adsorption der wirksamen Stoffe durch Kaolin konnte nicht ermittelt werden.

Davidsohn kommt zum Schluß, „das bakterienwachstumsfördernde Vitamin kann auf Grund der experimentellen Untersuchungen dahin charakterisiert werden, daß seine biologische Wirkung in der Beschleunigung des Wachstums verschiedener Bakterienarten besteht“. Davidsohn glaubt, daß die bakterienwachstumsfördernde Wirkung auf einen Stoff zurückzuführen ist, der als identisch mit dem bakterienwachstumsfördernden Faktor des Citronensaftes von Leichtenritt und Zielaskowski angesehen werden kann. Beim Vergleich dieses Stoffes mit anderen bisher bekannten Vitaminfraktionen ergibt sich, daß das von Davidsohn studierte wachstumsfördernde Prinzip mit dem „Bios von Wildiers“ sowohl in seinen Eigenschaften als in seinen Wirkungen verwandt ist. Das antiskorbutische und antineuritische Vitamin haben sicherlich mit dem beim *Bact. coli* wachstumsbeschleunigenden Stoff nichts zu tun. Wenn Davidsohn annimmt, „daß die der Wachstumswirkung auf Bakterien, Hefe, Tier und Mensch zugrunde liegenden Prinzipien als untereinander verwandte Angehörige des B-Vitaminskomplexes zu betrachten seien,“ so mag dies hier zum Vergleich mit anderen Ergebnissen angeführt sein.

Wenn wir alle Vitaminstudien bei der Typhus-Coligruppe überblicken, so ist zweifellos eine anfängliche Wachstumsförderung dieser Arten ersichtlich. Auch der Eintritt dieser Wachstumsförderung wird von allen Autoren auf die 6.—10. Stunde nach der Beimpfung verlegt. Besonders die Begründung von Davidsohn, daß z. B. das Volumen von 0,044 ccm Apfelsinensaft einer Menge von 0,0023 g Apfelsinentrockensubstanz entspricht, wovon die wachstumsfördernde Substanz vermutlich wiederum nur einen Bruchteil ausmachen wird, zeigt, daß hier die akzessorische Natur des wirksamen Stoffes nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen ist. Immerhin bedürfen die Untersuchungen mit ganz anspruchslosen Keimen noch mancher Ergänzung, um hier von vornherein unspezifische Reizwirkungen auszuschließen. Vitaminwirkung und unspezifische Reizwirkung können so ähnlich sein, daß erst Versuche mit chemisch definierten Körpern, die in den entsprechenden Säften enthalten sind, erfolglos angestellt sein müssen, um hier eine Vitaminwirkung ohne weiteres annehmen zu können.

### 7. Erwägungen über die Versuche mit Bakterien.

Da bei den verschiedenen Absätzen eine Zusammenfassung gegeben wurde, darf hier von einer ins einzelne gehenden Hauptzusammenfassung über die Vitaminversuche bei Bakterien abgesehen werden. Es geht aus allen Versuchen eindeutig hervor, daß wir heute nicht ein wirksames Prinzip für die Bakterien annehmen können, sondern nur unter Annahme mehrerer Vitaminfraktionen selbst zum gleichen Zweck, z. B. zur Bakterienvermehrung, auskommen können.

Manches Ergebnis mag auf die kombinierte Wirkung eines akzessorischen Stoffes mit einer chemisch faßbaren Nährstoffquelle zurückzuführen sein. Soweit wie Wyon (1923) kann man aber nicht gehen, daß man die wachstumsfördernde Wirkung von Blut, tierischen Organen und Hefeextrakten für die Bakterien ganz allgemein auf Ursachen zurückgeführt, die zwar von Bedeutung sein mögen, aber allein ebensowenig ausschlaggebend sind, wie Auszüge mit akzessorischer



Wirkung. W y o n weist zunächst auf die Katalase hin. Zusatz von Blut und anderen nativen Säften und Stoffen soll durch die Zerstörung des von vielen Bakterien gebildeten, für sie giftigen Peroxyds wachstumsfördernd wirken. Dem ist entgegenzuhalten, daß Keime wie z. B. *Bact. dysenteriae* Shiga - Kruse, obwohl sie Peroxyd bilden, und selbst keine, wenigstens nicht nachweisbare Mengen, Katalase haben [K n o r r (2 a), M c L e o d and G o r d o n], doch auf katalasefreien Nährmitteln gut und dauernd gedeihen. Auch die Wachstumsförderung durch Ausschaltung hemmender Stoffe erscheint noch recht theoretisch. So soll Knochenkohle (ebenso wie Blutzugabe) deshalb wachstumsfördernd für Meningokokken wirken, weil sie die hemmenden Stoffe adsorbiert. Es scheint, daß W y o n sich zu sehr auf den Nachweis der wachstumsfördernden Wirkung von Vitamin B eingestellt hat und nach dem negativen Ergebnis, das übrigens mit allen Arbeiten, wie wir gesehen haben, übereinstimmt, dazu neigt, zu schnelle Schlüsse zu ziehen. W y o n hat auch nur mit Staphylokokken, der Typhus-Coligruppe, gewöhnlichen Saprophyten, Streptokokken und Hefe gearbeitet. Dabei soll nicht verkannt werden, daß ebensooft zu voreilig von Vitaminwirkungen gesprochen wird. Bei der Züchtung der Anaerobien in gewöhnlicher Brühe nach Zusatz von Gewebestückchen, pflanzlicher und tierischer Herkunft, wurde auch von verschiedenen Seiten angenommen, daß es sich hier um die Wirkung von Vitaminen, abgesehen von der reduzierenden Eigenschaft, handelt.

Douglas, Fleming und Colebrook (1917) haben nun gezeigt, daß irgendein poröser, lebloser Gegenstand die Brühe für das Wachstum ebenso geeignet macht, wie z. B. Vegetabilienzusatz. Daraus darf man jedoch nicht wieder ohne weiteres schließen, daß auch die geglückte Züchtung der Influenzabacillen in eiweißfreier Lösung mit Kartoffelstückchen auf eine mechanische Wirkung zurückzuführen sei. Uns ist es nicht gelungen, nach Zusatz von Asbestwolle, Knochenkohle oder anderen Stoffen mit großen Oberflächen, Wachstum der Influenzabacillen zu erhalten. Ich glaube auch nicht, daß die wachstumsfördernde Wirkung von Kartoffelstückchen in gewöhnlicher Pufferlösung auf die *Spirochaeta pallida* (Weiß und Wilkes - Weiß 1924) etwa auf die Reduktion der Sauerstoffspannung und den porösen Stoff allein, zurückzuführen ist. Die Wirkung von Pflanzengewebe auf das Wachstum von Anaerobien ist viel verwickelter als man gewöhnlich annimmt. Avery und Morgan (1924) glauben, daß die fördernde Wirkung der Pflanzengewebe in einem Oxydations- und Reduktionssystem beruht, wodurch wachstumsfördernde Stoffe gebildet und wachstumshemmende zerstört werden.

Ferner soll das Pflanzenparenchym die Bildung von Bakteriennestern ermöglichen, wodurch den Keimen besonders günstige Lebensbedingungen gewährt sind. Bei Influenzabacillen fand sich derartige Nesterbildung nicht, obwohl unsere Pflanzenstückchen von berufener Seite (Priv.-Doz. Dr. M. A. Busch) untersucht wurden.

Daß neben akzessorischen Stoffen Faktoren aller möglichen Art für das Wachstum ausschlaggebend sind, braucht nicht besonders betont zu werden. Die Bedeutung der Feuchtigkeit für Meningo- und Gonokokken, des Agarprozentgehalts bei der hämophilen Gruppe und vor allem der Reaktion darf nie vernachlässigt werden. Alle unsere gebräuchlichen Nährböden für pathogene Keime scheinen viel zu wenig die Verhältnisse im Körper nachzuahmen, sie sind

zu starr. Man kann gut verstehen, daß Hitchens in einem 0,1 proz. Agarnährmittel mit Pepton, Traubenzucker, Fleischauszug und verschiedenen Salzen selbst Gono- und Meningokokken züchten konnte. Immerhin bedarf die Angabe, daß frisch gezüchtete Stämme ebensogut wuchsen wie Laboratoriumsstämme noch der Bestätigung.

Überblickt man die auf den Vitaminbedarf geprüften Arten, so fällt gegenüber der Bearbeitung anderer Probleme auf, daß nur wenige Arten ausreichend untersucht wurden. Es gibt jedoch noch sehr geeignete Gattungen. Es sei an die Gattung *Fusobakterium* (K. B. Lehmann) erinnert, deren Arten Ansprüche an die Nahrungsmittel stellten, die mit Vitaminwirkungen vergleichbar waren [Knorr (1)]. *Fusobakterium Plauti-Vincenti* verlangte kleine Mengen unveränderten Serums, sobald der Gelzustand begann — das Serum konnte noch durchsichtig und halbflüssig sein —, waren die wachstumsfördernden Stoffe nicht mehr vorhanden. *Fusobacterium nucleatum* gedieh dagegen noch nach Zusatz eben gelatinös gewordenen Serums und *Fusobacterium polymorphum* beanspruchte nur halbstarres Serum. Es ist möglich, daß hier ebenso übersichtliche Verhältnisse, wie bei der Unterscheidung der Arten innerhalb der hämophilien Gruppe, vorliegen.

Sehr aussichtsreich erscheint auch die Erforschung des Vitaminbedarfs bei den nitrifizierenden Bakterien (Murray 1923). Vignes berichtet, daß die nitrifizierenden Bakterien ohne einen vitaminähnlichen Stoff, der von anaeroben Bodenbakterien gebildet wird, nicht leben können. Bakterienhaltiger, selbst bei 120° sterilisierter Torf ist deshalb ein ausgezeichnetes Nahrungsmittel für derartige Keime. Nicht bakterienhaltiger Torf erlaubt keine Kultur. Auch alkoholische Auszüge aus Torf mit Wasser aufgenommen und gebräuchlichen Nahrungsmitteln zugefügt, begünstigen die Kultur des *Azotobakter*.

Beispiele aus der botanischen und medizinischen Bakteriologie ließen sich noch mehr bringen. Das Arbeitsgebiet ist also sehr weit und lohnt der Mühe auch dann, wenn sich herausstellen würde, was man vorläufig nicht annehmen kann, daß der Vitamingedanke in der Bakteriologie nicht aufrechtzuerhalten ist.

### Schlußwort.

Wir gewinnen aus der Übersicht zunächst die wesentliche Erkenntnis, daß die Entwicklung des Vitamingedankens in der Bakteriologie dazu geführt hat, echte Parasiten, die in ihren Ansprüchen an das Nahrungsmittel niemals auf akzessorische Stoffe verzichten (wie Influenzabacillen, vielleicht auch Gonokokken), von weniger anspruchsvollen Keimen zu trennen. Diese weniger anspruchsvollen Keimarten zerfallen in 2 Gruppen: die eine Gruppe ist zunächst vom Körper weg auf die Zufuhr vitaminähnlicher Stoffe angewiesen (Meningokokken, Diphtheriebacillen, gewisse Streptokokkenarten, Pneumokokken), macht sich aber bei dauernder Züchtung auf künstlichen Nahrungsmitteln immer mehr unabhängig von der „Vitaminzufuhr“. Die andere Gruppe dagegen gedeiht ohne weiteres auf einfachen synthetischen Nahrungsmitteln Jahre hindurch (Typhus-Coligruppe, *Pyocyaneus*, *Proteus*, sog. Saprophyten). Die Bedeutung des akzessorischen Stoffes kommt bei der 2. Gruppe nur dadurch zum Ausdruck, daß nach „Vitaminzufuhr“ die Lebensvorgänge schneller und stärker ablaufen. Allerdings

werden hier die Grenzen zwischen einer gewöhnlichen Reizwirkung und einer akzessorischen Nährstoffwirkung oft schwer erkennbar sein.

Es ist klar, daß die Versuche mit vitaminähnlichen Nährstoffen, vor allem bei ganz strengen Parasiten, zu eindeutigeren Ergebnissen führen mußten. Besonders die hämophile Gruppe wurde auf ihre Abhängigkeit von akzessorischen Stoffen untersucht. Die Gleichmäßigkeit und das Gleichbleiben der Ansprüche macht die hämophilen Arten besonders dazu geeignet, endlich eine Grundlage zu schaffen, wo jeder Fachmann — eine längere Schulung in der Technik und Vertrautsein mit dieser Art vorausgesetzt — das nachprüfen kann, was ein anderer behauptet erhalten zu haben. Bei der ersten Abteilung der 2. Gruppe, den Meningokokken, Diphtheriebacillen usw., werden die Verhältnisse schon schwieriger. Der eine Stamm braucht z. B. 10 Passagen vom Körper weg, bis er seine Ansprüche an das Nährmittel umgestellt hat, beim anderen ist es schon nach der ersten Passage der Fall. Außerdem fehlen bei allen diesen Arten so eingehende Untersuchungen, wie wir sie in der hämophilen Gruppe finden. Solange aber noch „besonders geeignete Stämme“ nötig sind und „die Ergebnisse nur für den geprüften Stamm gelten“ (s. z. B. bei A y e r s und M u d g e), ist man gezwungen, etwas zu glauben, was man nicht mit der Erwartung eines eindeutigen Ergebnisses nachprüfen kann. Man hat niemals ein Ergebnis in Händen, mag es zustimmend oder verneinend sein. Die zweite Abteilung der 2. Gruppe mag natürlich für manche Untersuchungen über akzessorische Stoffe bei Bakterien Aufschlüsse geben. Die Möglichkeit besteht, daß diese Ergebnisse am meisten durch eine subjektive Einstellung bedingt sein können. Z. B. wird eine Trübung im Vergleich zu einer anderen erfahrungsgemäß nicht gleichmäßig beurteilt. Ob aber Wachstum eingetreten ist oder nicht, wird jeder in gleicher Weise beantworten. Es lassen sich natürlich nicht stets in der Biologie derartige objektive Versuche anstellen. Man sollte aber wenigstens in der Lage sein, Schlüsse, die man aus nicht rein objektiver Beobachtung herleitet, durch Versuche mit stets klaren Ergebnissen zu ergänzen. Daß dies möglich ist, glaube ich bei der hämophilen Gruppe dargelegt zu haben.

Die Übersicht hatte das Ziel, das Aneinandervorbei-Reden und -Arbeiten auf diesem Gebiete einzudämmen. Zu diesem Zwecke habe ich versucht, die ausländische Literatur zu erschließen und das gesamte Schrifttum einigermaßen übersichtlich zu ordnen. Um den Streit um Worte zu vermeiden, habe ich Ansichten und Theorien nahezu wörtlich gebracht, die Benennung der Stoffe möglichst variiert und versucht, den vereinheitlichenden Vitamingedanken in der Bakteriologie einzuführen. Sollte die Arbeit darüber hinaus Anregung in dieser oder jener Richtung bieten, so hätte sie vollends ihren Zweck erfüllt. Wohl bewußt bin ich mir, daß diese erstmalige Zusammenfassung eines Gebietes mit derartig vielen Grenzgebieten, die wiederum Wissenschaften für sich sind, nicht erschöpfend und jede Arbeitsrichtung befriedigend ausfallen konnte. Besonders bei der Besprechung der Hefearbeiten mußte ich den Stoff so beschränken, daß nur das für den Bakteriologen Wesentliche aus der Entwicklung des Vitamingedankens ersichtlich ist.

Im nächsten Band wird die zweite und dritte Übersicht: „Hefen und Bakterien als Vitaminquellen“ und „die Bedeutung der Vitaminforschung für die Immunitätslehre“ folgen.

**Literatur.**

- Abderhalden, E. (1): Einige Gedanken über sog. Avitaminosen und Aninkretinosen. *Klin. Wochenschr.* 1924, S. 267.
- (2): Über Vitamine. *Zeitschr. f. angew. Chem.*, Jahrg. 37, S. 656. 1924.
- Allen, R. W.: *Bacillus influenzae* and symbiosis. *Lancet* 1910, S. 1263.
- Agulhon, H. et R. Legroux: Contribution à l'étude des vitamines utilisables à la culture des microorganismes. Application au bacille de l'influenza. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* Bd. 167, S. 597. 1918.
- Amand, A.: Le „Bios“ de Wildiers ne joue pas le rôle d'un contrepoison. *La Cellule* Bd. 20, S. 225. 1902; Bd. 21, S. 324. 1904.
- Avery, O. T. and Morgan, H. J.: Studien über Bakteriernahrung. V. Die Wirkung von Pflanzengewebe auf das Wachstum von Anaerobiern. *Journ. of exp. med.* Bd. 39, S. 289. 1924.
- Ayers, S. H. and C. S. Mudge: The relation of vitamins to the growth of a streptococcus. *Journ. of pathol. a. bacteriol.* Bd. 7, S. 449. 1922.
- Bainbridge: *Journ. of Hyg.* Bd. 11, S. 341. 1911.
- Bezssonoff, N.: Antiscorbutic action of raw potatoes crushed and intact. *Bull. de la soc. scient. d'hyg. aliment.* Bd. 8, S. 622. 1923; *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* Bd. 172, S. 92. 1921.
- Bottomley, W. B.: A bacterial test for plant food accessoris (Auximones). *Proc. of the roy. soc. of med.* Bd. 89 B, S. 102. 1915.
- Braun, H.: Über die Veränderlichkeit der Krankheitserreger unter äußeren Einwirkungen. *Klin. Wochenschr.* 1925, S. 1193.
- Braun, H. und C. E. Cahn - Bronner (1): Über die synthetischen Fähigkeiten pathogener Bakterien und ihr biologisches Verhalten unter einfachen Ernährungsbedingungen, I. Mitteilung. Die Nahrungsbedürfnisse des Paratyphus B-Bacillus; sein Wachstum und seine Eigenschaften beim Aufbau aus einfachen chemischen Verbindungen. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig.* Bd. 86, S. 1. 1921.
- (2): Der Verdunstungsstoffwechsel pathogener Bakterien, I. Mitteilung. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 131, S. 226. 1922.
- (3): Der Verdunstungsstoffwechsel pathogener Bakterien, II. Mitteilung. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 131, S. 272.
- Braun, H. und H. Schäffer: Zur Biologie der Fleckfieberproteusbacillen. Ein Beitrag zur Frage der Wirkungsweise der Desinfektionsmittel und des Hungers auf Bakterien. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 89, S. 339.
- Bunker, I. W.: Studies on the diphtheria bacillus in culture. *Journ. of bacteriol.* Bd. 4, S. 379. 1919.
- Chesney: *Journ. of exp. med.* 1916, S. 387.
- Chick, H. and M. Rodes: Untersuchungen über den antiskorbutischen Wert der rohen Säfte von Wurzelgemüsen. *Lancet* Bd. 2, S. 774. 1918.
- Chrazaszcz, F.: Zur Kenntnis des Hefewachstums in mineralischen Nährlösungen. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 2, Orig.* Bd. 13, S. 144. 1904.
- Cole, S. W. and D. J. Lloyd: The preparation of solid and liquid media for the cultivation of the gonococcus. *Journ. of pathol. a. bacteriol.* Bd. 21, S. 267. 1917.
- Cole, S. W. and Onslow: *Lancet* Bd. 2, S. 9. 1916.
- Cooper, E. A.: The relation of vitamins to lipoids. *Biochem. Journ.* Bd. 8, S. 347. 1913.
- Dakin: *Biochem. Journ.* Bd. 12, S. 290. 1918.
- Damon, S. R.: Some observations on the growth of *Bacillus influenzae*. *Americ. Journ. of Hyg.* Bd. 3, S. 247. 1923.
- Davidsohn, H.: Vitaminstudien. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 150, S. 304. 1924.
- Davis, D. J. (1): Food accessory factors (vitamins) in bacterial culture, with special reference to hemophilic bacilli. *Journ. of infect. dis.* Bd. 21, S. 392. 1917.
- II. (2): *Journ. of infect. dis.* Bd. 23, S. 248. 1918.
- (3): Food accessory factors in bacterial growth; II. Growth of Pfeiffer's bacillus (*B. influenzae*). *Journ. of infect. dis.* Bd. 29, S. 171. 1921.
- IV. (4): „Satellite“ or symbiosis phenomena of Pfeiffer's bacillus (*B. influenzae*). *Journ. of infect. dis.* Bd. 29, S. 178. 1921.

- Davis, L. and S. Ferry: Studies on diphtheria toxin. *Journ. of Bacteriol.* Bd. 4, S. 217. 1919.
- Delf, E. M.: Die Wirkung von Hitze auf den antiskorbutischen akzessorischen Faktor von Gemüse- und Fruchtsäften. *Biochem. Journ.* Bd. 14, S. 211. 1920.
- Devloo, R.: *La Cellule* Bd. 23, S. 36. 1906.
- Dienert, F. et A. Guillard: Milieu à l'eau de levure autolysée pour la culture du bac. coli. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* Bd. 168, S. 256. 1919.
- Douglas, S. R., Fleming, A. and L. Colebrook: On the growth of anaerobic bacilli in fluid media under apparently aerobic conditions. *Lancet* Bd. 2, S. 530. 1917.
- Eddy, W. H. and H. C. Stevenson: Further studies in the measurement of the vitamine content. *Proc. of the soc. for exp. biol. and med.* Bd. 17, S. 52, 122, 218. 1920; *Journ. of biol. chem.* Bd. 43, S. 295. 1920.
- Eddy, W. H., Heft, H. L., Stevenson, H. C. and R. Johnson: Die Hefeprobe als quantitative Messung für Vitamine. *Proc. of the soc. for exp. biol. and med.* Bd. 18, S. 138. 1921.
- Eijkman, C.: Ein Versuch zur Bekämpfung der Beri-Beri. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. 149, S. 187. 1897.
- Emmett, A. D. and M. Stockholm: Water-soluble vitamine. II. The relation of the antineuritic and water-soluble B-vitamines to the yeast growth promoting stimulus. *Journ. of biol. chem.* Bd. 43, S. 287. 1920.
- Euler, H. v. und S. Karlsson: Gärungsbeschleunigung. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 130, S. 550. 1922.
- Fernbach: *Ann. de la Brasserie et de la Distillerie* 1901, S. 510.
- Fildes, P. (1): The nature of the effect of blood-pigment upon the growth of *B. influenzae*. *Brit. journ. of exp. pathol.* Bd. 2, S. 1. 1921.
- (2): Nature of action of potatoes on growth of *Bacillus influenzae*. *Brit. journ. of exp. pathol.* Bd. 3, S. 210. 1922.
- (3): The classification of hemoglobinophilic bacteria, based upon their relation to blood pigment and to the vitamine factor. *Brit. journ. of exp. pathol.* Bd. 4, S. 265. 1923.
- (4): The growth requirements of hemolytic influenza bacilli and the bearing of these upon classification of related organisms. *Brit. journ. of exp. pathol.* Bd. 5, S. 69. 1924.
- Fischer, H. und I. Hilger: Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. 10. Über Blutfarbstoff in der Hefe; Nachweis von Porphyrin in Pflanzen. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 138, S. 288. 1924.
- Fleming, K.: On some simply prepared culture media for bacillus influenzae. *Lancet* Bd. 1, S. 138. 1919.
- Forster, J.: Über die Bedeutung der Aschenbestandteile in der Nahrung. *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 9, S. 297, 369. 1873.
- Freedman, L. and C. Funk (1): The vitamine requirements of certain yeasts and bacteria. *Proc. of the soc. for exp. biol. and med.* Bd. 19, S. 198. 1922.
- (2): Nutritional factors in the growth of yeasts and bacteria. *Journ. of metabolic research* Bd. 1, S. 457, 469. 1922.
- Fürst, V.: Weitere Beiträge zur Ätiologie des experimentellen Skorbutus des Meerschweinchens. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 72, S. 121. 1912.
- Fulmer, E. J. and V. E. Nelson: Water-soluble B and bios in yeast growth. *Journ. of biol. chem.* Bd. 51, S. 77. 1922.
- Fulmer, E. I., Nelson, V. E. and F. F. Sherwood: The nutritional requirements of yeast. I the rôle of vitamins in the growth of yeast. *Journ. of the Americ. chem. soc.* Bd. 43, S. 186, 191. 1921.
- Funk, C. (1): *Die Vitamine*. Wiesbaden: Bergmann, 1913.
- (2): *Die Vitamine. Ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie*. München: Bergmann, 1924.
- Funk, C. and H. E. Dubin: Vitamine requirements of certain yeasts and bacteria. *Journ. of biol. chem.* Bd. 48, S. 431, 437. 1921.
- Funk, C. and L. Freedman: The presence of an yeast growthpromoting vitamine in cane sugars. *Journ. of biol. chem.* Bd. 56, S. 851. 1923.
- Funk, C. und J. B. Paton: Studies on vitamins B and D. *Journ. of metabolic research* Bd. 1, S. 737. 1922.

- Gehlen, W.: Untersuchungen über die wachstumsfördernden Stoffe für Influenza-Bazillen. Inaug.-Diss. Erlangen 1923.
- Givens, M. H. and B. Cohen: The antiscorbutic property of desiccated and cooked vegetables. *Journ. of biol. chem.* Bd. 36, S. 127. 1918.
- Givens, M. and Mc Clugage: Experimentelle Studie über rohe und getrocknete Kartoffeln. *Journ. of biol. chem.* Bd. 42, S. 491. 1920.
- Ghon, A. und W. v. Preyß: Studien zur Biologie des Influenzabacillus. *Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig.* Bd. 32, S. 90. 1902; Bd. 35, S. 531. 1904.
- Gordon, M. H., Hine, T. G. M. and M. Flack: Experimental study of the cultural requirements of the meningococcus. *Brit. med. journ.* Bd. 2, S. 678. 1916.
- Goy, P. (1): Akzessorische Faktoren für das Wachstum niederer Pflanzen. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* Bd. 172, S. 242. 1921.
- (2): Bakterienphysiologie und akzessorischer Wachstumsfaktor. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* Bd. 174, S. 1579. 1922.
- Graßberger, R.: Verhalten von Influenzabacillen in Mischkulturen. *Wien. klin. Wochenschr.* 1897, S. 485.
- Henneberg, W.: Abnorme Zellformen von Brennereihefen. *Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 2, Orig.* Bd. 13, S. 150. 1904.
- Heß, A. and L. Unger (1): Skorbut der Meerschweinchen. Versuche über die Wirkung des Zusatzes von Früchten und Gemüse zur Diät. *Journ. of biol. chem.* Bd. 35, S. 487. 1918.
- (2): Die zerstörende Wirkung von Oxydation auf antiskorbutisches Vitamin. *Proc. of the soc. for the exp. biol.* Bd. 18, S. 143. 1921.
- Hitchens, A. Parker: Advantages of culture mediums containing small percentages of agar. *Journ. of infect. dis.* Bd. 29, S. 391. 1921.
- Hofmeister, F. (1): Qualitative Unterernährung. I. Mitteilung. Die Rattenberi-beri. *Klin. Wochenschr.* 1922. S. 522.
- (2): Studien über qualitative Unterernährung. I. Mitteilung. Die Rattenberi-beri. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 128, S. 540. 1922.
- Holst, A. and F. Frölich (1): Experimental studies relating to ship-beri-beri und scurvy. *Journ. of hyg.* Bd. 7, S. 634. 1907.
- (2): Über experimentellen Skorbut. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 72, S. 1. 1912.
- Hopkins, F. G. (1): Feeding experiments illustrating the importance of accessory factors in normal dietaries. *Journ. of physiol.* Bd. 44, S. 423. 1912.
- (2): *Analyst.* Bd. 31, S. 395. 1906.
- Hosoya, S. and M. Kuroya: Water-soluble vitamine and bacterial growth. *Scientific reports from the Government Institute for Infectious diseases the Tokyo Imperial University* Bd. 2, S. 233. 1923. II. Mitteilung. With special reference to the chemical and physical properties of „Vitamine“ essential for the growth of hemolytic streptococci. *Ibid.* S. 265.
- Ide, M. (1): Über Wildiers Bios. *Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 2, Orig.* Bd. 18, S. 193. 1907.
- (2): The „Bios“ of Wildiers and the cultivation of yeast. *Journ. of biol. chem.* Bd. 46, S. 521. 1921.
- Jacoby, M. und K. Frankenthal: Die Bedeutung der Hämoglobinaminosäuren für die Züchtung der Influenzabacillen. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 122, S. 100. 1921.
- Jenkins, C. E.: The serum constituents useful in the cultivation of the gonococcus. A method of sterilising serum; the relative merits of serum and muscle extract. *Journ. of pathol. a. bacteriol.* Bd. 27, S. 145. 1924.
- Kalkbrenner: Beiträge zur Biologie des Influenzabacillus. *Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig.* Bd. 87, S. 277. 1921.
- Kligler, I. J. (1): Yeast autolysate as a culture medium for bacteria. *Journ. of pathol. a. bacteriol.* Bd. 4, S. 183. 1919.
- (2): Growth accessory substances for pathogenic bacteria in animal tissues. *Journ. of exp. med.* Bd. 30, S. 31. 1919.
- Knorr, M. (1): Über die fusospirilläre Symbiose, die Gattung *Fusobacterium* (K. B. Lehmann) und *Spirillum sputigenum*. II. Mitteilung. *Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig.* Bd. 89, S. 4. 1922.

- Knorr, M. (2): Untersuchungen über den Erreger der ägyptischen Augenentzündung (Koch-Weeks Bacterium) und seine Beziehungen zum Influenzabacterium. Habilitationsschrift. Erlangen 1923.
- (2a): Die Katalasereaktion zur sofortigen Unterscheidung von echter und Pseudoruhr. Münch. med. Wochenschr. 1923, S. 1381.
- (3): Das Koch-Weekssche Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus. Weichardts Ergebn. d. Hyg., Bakteriol., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 6, S. 350. 1924.
- (4): Ärztlicher Bezirksverein Erlangen. Ref. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 27, S. 1287.
- (5): Physik. Med. Sozietät, Erlangen 17. VII. 1924, 16. XII. 1924. Ref. Klin. Wochenschr. 1924, S. 1836 u. 1925, S. 425.
- (6): Arbeiten über Koch-Weeks- und Influenzabacillen. Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 2.
- (7): Untersuchungen über einen Erreger der ägyptischen Augenentzündung (Koch-Weeks Bacterium) und seine Beziehungen zum Pfeifferschen Influenzabacillus. I. Mitteilung. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 92, S. 371. 1924.
- (8): III. Mitteilung. Ansprüche an Nährböden. Ibid. Bd. 92, S. 385. 1924.
- (9): III. Mitteilung. Weitere Untersuchungen über die Wirkung von Körperflüssigkeiten und Adsorbentien auf die wachstumsfördernden Stoffe der roten Blutkörperchen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 94, S. 161. 1925.
- Knorr, M. und W. Gehlen (1): Die Leistungsfähigkeit der Benzidinprobe zum Nachweis der Blutperoxydasen in bakteriologischen Nährmitteln. Arch. f. Hyg. Bd. 94, S. 136. 1924.
- (2): IV. Mitteilung. Histidinhydrochloridnährmittel zur Züchtung hämophiler Keime. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 94, S. 321. 1925.
- (3): V. Mitteilung. Das Wachstum hämophiler Keime in pflanzlichen Nährmitteln; zugleich ein Beitrag zur Frage des Vitaminbedarfs der Bakterien. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 95, S. 295. 1925.
- Kollath, W. (1): Vitaminähnliche Substanzen in ihrer Wirkung auf das Wachstum der Influenzabacillen (Bac. Pfeiffer). I. Mitteilung. Herstellung eines festen vitaminhaltigen Nährbodens und Verhalten der vitaminhaltigen Substanz in diesem. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 93, S. 506. 1924.
- (2): II. Mitteilung. Die Wachstumsbeeinflussung der Influenzabacillen durch fremde Bakterien und ihre Zusammenhänge mit der Biologie des Influenzabacillus. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 95, S. 158. 1925.
- Kossowitz, Al.: Zeitschr. f. landwirtschaftl. Versuchswesen Österreichs Bd. 6, S. 27 u. 731. 1903.
- Kramer: Medicina castrensis, 1720.
- Krieger: Amerikanische Bierbrauer., Jahrg. 1901, S. 712.
- Kristensen, M.: Investigations into the occurrence and classification of the haemoglobinophilic bacteria. Kopenhagen: Levin und Muunsgard 1922.
- Kurono, K.: Significance of oryzanin for the nutrition of fermentative organisms. Journ. Coll. Agr. Univers. Tokyo Bd. 5, S. 305. 1915.
- Lampitt, L. H.: Nitrogen metabolism in *Saccharomyces cerevisiae*. Biochem. Journ. Bd. 13, S. 457. 1919.
- Legroux, R. et I. Mesnard: Vitamines pour la culture des bactéries. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 170, S. 901. 1920.
- Leichtentritt, B.: Die Bedeutung akzessorischer Nährstoffe für das Bakterienwachstum. Berlin. klin. Wochenschr. 1921, S. 631.
- Leichtentritt und Zielaskowski (1): Untersuchungen über den wachstumsfördernden Faktor des Citronensaftes. I. Auf welche Weise läßt sich der wachstumsfördernde Faktor in dem Citronensaft für Bakterien durch physikalische, chemische und kolloidchemische Methoden beeinflussen? Biochem. Zeitschr. Bd. 131, S. 499. 1922.
- (2): II. Vergleich zwischen dem Meerschweinchen- und Bakterienplattenversuch. Biochem. Zeitschr. Bd. 131, S. 513. 1922.
- (3): Weitere Untersuchungen über die Bedeutung der akzessorischen Nährstoffe für das Bakterienwachstum. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 26, S. 232. 1923.

- Liebig, J. v.: Über die Gährung und die Quelle der Muskelkraft. *Annalen der Chemie u. Pharmazie* Bd. 153, S. 1. 1870.
- Lloyd, D. J. (1): On vitamines, aminoacids and other chemical factors involved in the growth of the meningococcus. *Journ. of pathol. a. bacteriol.* Bd. 21, S. 113. 1916.
- (2): Über die Wichtigkeit technischer Einzelheiten bei der Herstellung eines durchsichtigen Blutagars zur Züchtung der Meningokokken. *Brit. med. journ.* Bd. 2, S. 143. 1916.
- (3): On the chemical factors involved in the growth of the meningococcus. *Brit. med. journ.* Bd. 1, S. 11. 1917.
- Luerssen, A.: Beiträge zur Biologie der Influenzabacillen. *Diss. Königsberg 1903*, veröffentl. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 35, S. 434. 1904.
- Lunin, N.: Über die Bedeutung der anorganischen Salze für die Ernährung des Tieres. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 5, S. 31. 1881.
- Mac Donald, M. B.: The synthesis of bios by yeast grown in solutions of purified nutrients. *Journ. of biol. chem.* Bd. 56, S. 489. 1923.
- Mac Donald, M. B. and E. V. McCollum (1): The cultivation of yeast in solutions of purified nutrients. *Journ. of biol. chem.* Bd. 45, S. 305. 1921.
- (2): The „Bios“ of Wildiers and the cultivation of yeast. *Journ. of biol. chem.* Bd. 46, S. 525. 1922.
- McLean, H.: A simple method for the preparation of „lecithin“ together with observations on the distribution of phosphatides in the tissues and methods for their purification and extraction. *Biochem. Journ.* Bd. 9, S. 351. 1915.
- McLeod, J. W. and J. Gordon: *Journ. of pathol. and bacteriol.* Bd. 26, S. 326. 1923.
- McLeod and Wyon: The supposed importance of vitamins in promoting bacterial growth. *Journ. of pathol. and bacteriol.* Bd. 24, S. 205. 1921.
- Meunier, H.: Satellitisme des colonies du bacille de Pfeiffer dans les cultures mixtes. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1898, S. 642.
- Mueller, J. H. (1): Observations on bacterial metabolism. *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med.* Bd. 18, S. 14. 1920.
- (2): Growth determining substances in bacteriological culture media. *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med.* Bd. 18, S. 225. 1920.
- (3): Studies on cultural requirements of bacteria. *Journ. of bacteriol.* Bd. 7, S. 309 u. 325. 1922.
- (4): A new sulfur-containing amino-acid isolated from the hydrolytic products of protein. *Journ. of biol. chem.* Bd. 56, S. 158. 1923.
- Murray, E. G. and R. Ayrton: Observations on the growth of meningococci in vitro in relation to virulence. *Journ. of hyg.* Bd. 23, S. 23. 1924.
- Murray, T. J.: Food accessory substances and the nitrite bacteria. *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med.* Bd. 20, S. 301. 1923.
- Nelson, V. E., Fulmer, E. J. and R. Cessna: The nutritional requirements of yeast. III. Synthesis of Vitamin B by yeast. *Journ. of biol. chem.* Bd. 46, S. 77. 1921.
- Osborne and Mendel: Nutritive factor in plant tissue III. Further observation on the distribution of water-soluble vitamin. *Journ. of biol. chem.* Bd. 41, S. 451. 1920.
- Osborne and Wakeman: *Journ. of biol. chem.* Bd. 40, S. 383. 1919.
- Olsen, O.: Untersuchungen über den Pfeifferschen Influenzabacillus während der Grippepandemie 1918—1920. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. 1, Orig.* Bd. 84, S. 497. 1920.
- (2): Über die Bedeutung des Blutes für das Wachstum des Pfeifferschen Influenzabacillus. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig.* Bd. 85, S. 12. 1920.
- Pasteur, M. L. (1): Mémoire sur la fermentation alcoolique. *Ann. de Chimie et de Physique* Bd. 58, 3. Serie, S. 323. 1860.
- (2): Note sur un mémoire de M. Liebig, relatif aux fermentations. *Ann. de Chimie et de Physique* Bd. 25, 4. Serie, S. 145. 1872.
- Pfeiffer, R.: Die Ätiologie der Influenza. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 13, S. 357. 1893.



- Pringsheim, H. H.: Über die sog. „Bios“-Frage und die Gewöhnung der Hefe an gezuckerte Mineralsalzlösungen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 2 Orig. Bd. 16, S. 111. 1906.
- Pritchett and Stillmann: Journ. of exp. med. Bd. 29, S. 259. 1919.
- Reed, G. and I. H. Orr: Einfluß der H-Ionenkonzentration auf die Struktur (Morphologie) der Influenza. Journ. of bacteriol. Bd. 8, S. 103. 1923.
- Rettger, Berman and Sturges: Journ. of bacteriol. Bd. 1, S. 15. Baltimore 1916.
- Rivers, T. M.: Bacillus hämoglobinophilus canis. Journ. of bacteriol. Bd. 7, S. 579. 1922.
- Rivers, T. M. and Leuschner: Hemolytic influenza bacilli. Johns Hopkins hosp. bull. Bd. 32, S. 130. 1921.
- Rivers, T. M. and A. K. Poole: Growth requirements of influenza bacilli. Johns Hopkins hosp. bull. Bd. 32, S. 202. 1921.
- Rivers and Bayne-Jones: Influenza-like bacilli isolated from cats. Journ. of exp. med. Bd. 37, S. 131. 1923.
- Robertson, R. C. (1): Food accessory factors (vitamins) in bacterial growth. Relation of substances formed by *B. coli* to the growth of yeast. Journ. of infect. dis. Bd. 34, S. 395. 1924.
- (2): Food accessory factors (vitamins) in bacterial growth. Growth of several common bacteria in a synthetic medium and relation of substances formed by them to growth of yeast. Journ. of infect. dis. Bd. 35, S. 311. 1924.
- Robertson, R. C. and D. J. Davis: Food accessory factors (vitamines) in bacterial growth. Observations on the ultimate source of accessory growth substances for yeast. Journ. of infect. dis. Bd. 23, S. 153. 1923.
- Rubner, M.: Die Ernährungsphysiologie der Hefezelle bei der alkoholischen Gärung. Leipzig 1913.
- Sazerac, R.: Culture du bacille tuberculeux sur milieu à base de levure autolysée. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 171, S. 278. 1920.
- Seebach, W.: Inaug.-Diss. Erlangen 1923.
- Seidell, A.: Vitamines and nutritional disease. Rep. 325 from United States Publ. Health Rep. Bd. 31, S. 364. 1916.
- Shearer, C. (1): On the presence of an accessory food factor in the nasal secret and its action on the growth of the meningococcus and other pathogenic bacteria. Lancet Bd. 1, S. 56. 1917.
- (2): On the action of spinal fluid in stimulating the growth of the meningococcus. Lancet Bd. 2, S. 714.
- Soden, v. I.: Eiweißfreie alkoholisch-wässrige Extrakte aus dem tierischen Körper und ihr Einfluß auf Biologie und Morphologie von Mikroorganismen. Inaug.-Diss. Erlangen 1922.
- Stapp, W.: Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Lipide für die Ernährung. Biochem. Zeitschr. Bd. 22, S. 452. 1909.
- Souza, G. de P. and E. V. McCollum: A study of the factors which interfere with the use of yeast as test organism for the antineuritic substances. Journ. of biol. chem. Bd. 44 S. 113. 1920.
- Terada, U.: Über denjenigen Bestandteil des Blutes, welcher zum Wachstum des Influenza-bacillus notwendig ist. The Kitasato Arch. of exp. med. Bd. 5, S. 34 u. 62. 1922.
- Thjötta, Th.: Growth of bac. influenzae in hemoglobinfree media. Journ. of exp. med. Bd. 33, S. 763. 1921.
- Thjötta, Th. and T. Avery (1): Studies on bacterial nutrition II. Growth accessory substances in the cultivation of hemophilic bacilli. Journ. of exp. med. Bd. 34, S. 97. 1921.
- (2): Studies on bacterial nutrition III. Plant tissue as a source of growth accessory substances in the cultivation of bacillus influenzae. Journ. of exp. med. Bd. 34, S. 455. 1921.
- Tinti, M.: Einfluß von Vitaminen auf das Wachstum einiger Bakterienarten. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 90, S. 401. 1923.
- Tocunaga: Über die Biologie des Influenzabacillus. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 1357.
- Tsukiye, J.: Beiträge zur Kenntnis des Vitamin (B) nebst Darstellungsmethode. Biochem. Zeitschr. Bd. 131, S. 124. 1922.

- Vansteenberghe, P.: The autolysis of yeast and the influence of proteolysis on the development of yeast and lactic bacteria. *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 31, S. 601. 1917.
- Vedder, E.: Starch agar, a useful culture medium. *Journ. of infect. dis.* Bd. 16, S. 386. 1915.
- Vignes, H.: Les avitaminoses. *Progr. méd.*, Jahrg. 51, S. 497. 1923.
- Walker, E.W. A.: Bacterial products (? accessory factors) in relation to bacterial growth. *Proceed. of the Physiol. Soc.* 56, XLV, 1922.
- Walle, van der: *Biochem. Journ.*, Bd. 16, S. 713, 1922.
- Weichardt, W. (1): Über septikämische Prozesse und ihre Beeinflussung durch leistungssteigernde Maßnahmen. *Münch. med. Wochenschr.* S. 1085, 1920.
- (2): Über die Aktivierung von Zellfunktionen durch leistungssteigernde Maßnahmen. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1921, S. 885.
- (3): Die Aktivierung der Körperzellen und der Infektionserreger. *Klin. Wochenschr.* 1922, S. 1725.
- (4): Die Behandlung der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Referat auf dem Kongreß der Dtsch. Dermatolog. Ges. Hamburg 1921. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis* Bd. 138, S. 160. 1922.
- (5): Die Aktivierung der Infektionserreger. *Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung*, 13. Jahrg. Heft 10, S. 1. 1922.
- (6): Die Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie. *Weichardts Ergebn. d. Hyg., Bakteriol., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie* Bd. 5, S. 275. 1922.
- (7): Über im Körper unter verschiedenen Bedingungen entstehende aktivierende Spaltprodukte. *Klin. Wochenschr.*, 2. Jahrg., S. 2305. 1923; S. 839. 1924.
- (8): Über die theoretischen Grundlagen der Proteinkörpertherapie. *Wiener klin. Wochenschr.* 1924, Nr. 29—30, S. 709.
- (9): Aktivierung von pathogenen Mikroorganismen durch abiurete Körperextrakte. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 104, S. 145. 1925.
- Weichardt, W. und L. Riedmüller: Weitere Studien über die Aktivierung von pathogenen Mikroorganismen durch abiurete Körperextrakte. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig.* Bd. 94, S. 465.
- Weiss, C. und D. Wilkes-Weiss: Study of cultural requirements of *Spirochaeta pallida*. *Journ. of infect. dis.* Bd. 34, S. 212. 1924.
- Wieland: *Klin. Wochenschr.* 1922, S. 607.
- Wildiers, E.: Nouvelle substance indispensable au développement de la levure. *La Cellule* Bd. 18, S. 313. 1901.
- Williams, J. R.: The vitamine requirements of yeast; a simple biological test for vitamine. *Journ. of biol. chem.* Bd. 38, S. 465. 1919.
- Williams, A. and O. R. Povitzki: Growth of *Bac. influenzae* without the presence of hemoglobin. *Journ. of medical research* Bd. 42, S. 405. 1921.
- Windisch: *Wochenschr. f. Brauerei* Bd. 19, S. 527. 1902.
- Wolf, I. E.: Beiträge zur Biologie des Pfeifferschen Influenzabacillus. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig.* Bd. 84, S. 241. 1920.
- Wyon, G. A.: Vitamines and bacterial growth. *Journ. of pathol. a. bacteriol.* Bd. 26, S. 441. 1923.
- Wyon, G. A. and I. W. McLeod: Preliminary note on inhibition of bacterial growth by amino-acids. *Journ. of hyg.* Bd. 21, S. 376. 1923.

# Namenverzeichnis.

Die fettgedruckten Zahlen weisen auf die Literaturverzeichnisse hin, die Zahlen in gewöhnlichem Druck auf die Anführungen im Text.

- Abbatucci**, S. 323, 324, **471**.  
**Abderhalden**, E. **581**, 619, **634**, 642, 659, **700**.  
**Abe**, N. 393, **526**.  
**Abel** 443.  
 — R. 386, **520**.  
**Abels** **581**.  
**Abolenski** **582**.  
**Abrami** 189, 201, 206, 211, 213, 219, **228**.  
**Achalme** 65, **106**.  
**Ackerman**, E. B. A. **581**.  
**Acton** 349, **496**.  
**Adelheim**, R. 339, **487**.  
**Adelmann**, E. 362, **508**.  
**Adie**, H. A. 335, **487**.  
**Adil Bey** 19, 20, **122**.  
**Adrien** 361, **506**.  
**Afanahsjeff**, N. **582**.  
**Ager**, L. **222**.  
**Agramonte** 356, 357, 359, 360, 400, **503**, **504**, **505**, **506**.  
**Agulhon**, H. 664, 681, 682, 683, **700**.  
**Aguzzi** **597**, **599**.  
**Ainsworth**, R. B. 393, 399, **526**.  
**Albrecht** **582**.  
 — H. 387, **520**.  
**Alcock** 301, 302, 445, **464**, **466**, **539**.  
**Aldershoff** 56, **106**, 311, **471**.  
**Aldridge** 393, **526**.  
**Alessandrini** 370, **513**.  
**Alessi** 399, 404, **534**, **611**.  
**Alete**, B. **582**.  
**Alexejeff**, A. 328, 331, **481**.  
**Aliberd** 355.  
**Allen**, J. A. 363, **509**.  
 — R. W. 678, **700**.  
**Allmers** 443.  
**Altmann** 618, **638**.  
**Alvares**, D. 337, **487**.  
 — M. G. de A. **482**.  
**Amand** 60, **106**.  
 — A. 647, 650, 651, 655, **700**.  
**Amass** **513**.  
**Andersen** **571**.  
 — C. W. 571, **582**.  
**Anderson** 69, 70, **106**, 244, 283, **292**, **293**, 368, 371, 372, 374, 393, **511**, **514**, **526**.  
 — Ch. 339, 340, 343, **492**.  
 — J. F. 417, **538**.  
**Andraud**, F. 185, 211, **222**.  
**André**, Ch. 407, **538**.  
**Andrejev** **582**.  
**Andrianapolit** **582**.  
**Angelici** **582**.  
**Angeloff**, St. **582**.  
 v. Angerer 231, 232, **292**.  
**Annett** 301, 302, 317, **471**, **477**, **478**.  
**Antoine** 79, **106**.  
**Antonini** **582**.  
**Aoki**, Z. 577, **601**.  
**Aoyama** 431.  
**Apelt** 617, **638**.  
**Aragão** 19, 21, 39, 48, 50, 56, 104, **106**, **126**, **182**.  
**Aravandinos** 337, 361, **487**, **506**.  
**Archangelsky**, P. **582**.  
**Archibald** 443.  
 — R. G. 328, 342, 360, 364, **464**, **481**, **487**, **506**.  
**Arefin** **607**.  
**Aréjula** 358, **504**.  
**Aristoteles** 543.  
**Arkwright**, J. A. 374, 377, 410, **514**, **518**.  
**Armitage** 289, **292**.  
**Arms** **582**.  
**Armstrong**, C. 360, **506**.  
**Arndt** 68, **106**, 151, **176**, **582**, **584**.  
**Arning**, E. 400, **534**.  
**Arnold**, 76, 77, 80, **116**.  
**Arpad**, Julius **582**.  
**Artaus**, J. **582**.  
**Aruch** 578.  
**Arzt** 155, **176**.  
 — L. **582**.  
**Ascher** **106**.  
**Ascoli** 216, **222**, 617.  
**Ashburn** 33, 34, **106**, 302, **465**.  
 — P. M. 360, **506**.  
**Atkin** 410, **514**, **518**.  
**Aubert** 358, 407, **505**, **538**.  
**Auché** 396, **531**.  
**Aujezky**, A. **582**.  
**Austen**, E. E. 330, 393, **477**, **478**, **481**, **526**.  
**Austrian**, Ch. R. 406, 432, 434, 446, **537**.  
**Avari** **484**.  
**Avery**, T. 667, 675, 676, 680, 682, 683, 684, 685, **705**.  
 — O. T. 697, **700**.  
**Ayama**, Keiji **534**.  
**Awati**, P. R. 336, **487**.  
**Axenfeld** 364.  
**Aycock** 368, **511**.  
**Ayers**, S. H. 673, 699, **700**.  
**Aygar** **501**.  
**Ayrton**, J. 427, **541**.  
 — R. 664, **704**.  
**Babault** 319, **471**.  
**Babes** 7, 73, 76, **106**, 401, 556, 560, 578, **582**.  
**Babor** **582**.  
**Bacalogliu** **607**.  
**Bach**, V. **582**.  
**Bachmann** 31, 33, 34, **106**, 149, **176**.  
**Bacot** 410, **538**.  
 — A. 373, 377, **514**, **518**.  
 — A. W. 379, 380, 383, 387, 390, **520**, **526**.  
**Baginsky** 389, **526**.  
**Bahn Müller** **583**.  
**Bahr** 302, 303, 304, 317, **465**, **471**.  
 — P. H. 355, 396, 397, **502**, **531**.  
**Baehr** 373, **516**.  
**Bainbridge** 648, **700**.  
**Baiskay** R. 61, **106**.  
**Baix** **127**.  
**Balfour**, A. 338, 354, 358, 387, **465**, **487**, **498**, **504**.  
**Balser** **636**.  
**Bambauer** 549, **583**.  
**Bancroft** 299, **465**.  
 —, E. 355, **502**.

- Banerjee 343, **487**.  
 Bang, B. **583**.  
 Baqué, B. 347, **496**.  
 v. Baer 299.  
 Barber 314, 317, 319, 322,  
 395, **471, 530**.  
 Barclay, A. H. 330, **481**.  
 Bareto **504**.  
 Baretto **465**.  
 Barikin 395, **530**.  
 Barikine, O. 35, 36, **106, 176**.  
 — W. 35, 36, **106, 136, 176**.  
 Barlow **222**.  
 Baermann 443, **538**.  
 Barnewitz 429, **538**.  
 Barret-Heggs, T. 386, **520**.  
 Bars 583.  
 Bartolucci **583**.  
 Baruchello 558, **583**.  
 Barzilai-Vivaldi 325, **471**.  
 Bashford, E. F. 377, **518**.  
 Basile, C. 337, 338, 340, 341,  
 343, **487, 488**.  
 Bassett-Smith, P. W. 366,  
**510**.  
 Bassewitz, E. v. 402, **534**.  
 Bassi 40.  
 Bastellino **222**.  
 Bastian 305, **466**.  
 Bastianelli 310, **471, 473**.  
 Bastouil 148, **183**.  
 Baetjer **519**.  
 Bauche **466**.  
 Bauer, A. W. 571, **583**.  
 Baujean 49, 50, **106**.  
 Baumgärtel **583, 625, 634**.  
 Baumgarten 431.  
 — W. **534**.  
 Bäumler **106**.  
 Baur, A. 384, **522**.  
 Bautz 578, **583, 597**.  
 Bauvallet **467**.  
 Bayam **106**.  
 Baylis, H. A. 301, **466**.  
 Bayne-Jones 687, 688, **705**.  
 Bayon, H. 402, **534**.  
 Beauperthuy 308, 356, **471,**  
**504**.  
 Beaurepaire **106**.  
 — Aragao de 346, 349, **496**.  
 Bechhold 624, **634**.  
 Beck 328, **481**.  
 Beck, E. **583**.  
 Becker **106**.  
 — E. R. 341, **488**.  
 Beckwith **113, 175, 178**.  
 Bécclère 149, 156, 158, 161,  
 162, 168, 170, **176**.  
 Beebe **583**.  
 Béguet 349, **498**.  
 Behm 167, **176**.  
 Behring 153, **462**.  
 Beintker **107**.  
 Bela **130**.  
 Béla **583**.  
 Belin 23, 25, 26, 28, 35, 79,  
 84, **107, 154, 176**.  
 — N. **583**.  
 Bélin **111**.  
 Bell 245, 275, **292, 583**.  
 Beller, K. F. **583**.  
 Bellile, P. 361, **506**.  
 Belmondo, 370, 444, **513**.  
 Ben Harel **471**.  
 Bénard 216, **224**.  
 v. Benczúr, J. 356, **502**.  
 Beneden, P. J. van 299, **466**.  
 Benedetti, P. **639**.  
 Beneke 629, **634**.  
 Benewolensky, W. **583**.  
 Bengtson, J. A. 369, **511**.  
 Benjamin 198, 201, **222**.  
 Bensaude 186, **222**.  
 Bentley 316, **471**.  
 Bentmann 319, **471**.  
 Benzler 375, 376, **519**.  
 Bequaert, J. 328, **484, 494**.  
 Berczeller **634**.  
 Berdenis van Berlekom 311,  
**478**.  
 Berdnikow, A. J. 383, **520**.  
 Beresoff, W. F. 391, **526**.  
 Beresow **583**.  
 Beretvás **634**.  
 Berg, van den 61, **107**.  
 Berge, R. 577, **583**.  
 Berger 40, 49.  
 — W. **539**.  
 Berghausen 195, 214, **222**.  
 Bergmann, A. **583**.  
 Berka **583**.  
 Berlese **464**.  
 Bermann 661, **705**.  
 Berndt, E. **583**.  
 Bernhard **466**.  
 Bernhardt 231, **292**.  
 Berns **583**.  
 Berrar, M. **583**.  
 Berry 363, **509**.  
 Bertarelli 105, **107, 401, 534**.  
 — E. 392, **526**.  
 Bertelon le Delbecq 431.  
 Bertels 311, **471**.  
 Berthelon **534**.  
 Bertou **583**.  
 Besançon 229, **292**.  
 Besenbruch **599**.  
 Besredka **107, 172, 176, 189,**  
**222, 394, 433**.  
 Bessau 274, **294**.  
 Bessho 162, **177**.  
 Betegh, L. v. 39, 41, **107**.  
 Betti, G. **222**.  
 Beurman, de 407.  
 Bevan 443, **538, 583**.  
 Bevilacqua, A. 40, **107**.  
 Beyer 357, **505**.  
 Bezssonoff, N. 684, **700**.  
 Bianchedi **583**.  
 Bidault 349, **496**.  
 Bieber 138, 143, **183**.  
 Bieling 161, **177, 178, 211,**  
**222, 234, 239, 240, 246,**  
 252, 254, 260, 274, 277,  
 279, 281, 282, 285, **292,**  
 695.  
 Bierbaum, K. 545, 558, 576,  
**583, 584**.  
 Biermann, Fritz **584**.  
 Bierring, W. 367, **511**.  
 Biffi, U. 366, **510**.  
 Bigger, J. W. **598, 533**.  
 Biglieri 31, 45, 46, 57, **106,**  
**107, 143, 149, 176, 177**.  
 Bignami 309, 310, **471**.  
 Billet 380, **520**.  
 Binder 231, **294**.  
 Birt 334, **488**.  
 — C. 361, 362, **506, 508**.  
 Bishop 419, **539**.  
 — F. C. 360, 369, **506, 511**.  
 Bisset, E. 352, **498**.  
 Bittmann, F. R. 367, **512**.  
 — R. **523**.  
 Bittorf **634**.  
 Bizard 339, **488**.  
 Bizzarri 155, **177**.  
 Blacklock 301, **466**.  
 — B. 331, 333, **485**.  
 — E. 341, **488**.  
 Blagodetelew **584**.  
 Blaie, K. G. 301, **466**.  
 Blaimschein, Fr. **584**.  
 Blaizot 354, 372, 373, **500,**  
**501, 516**.  
 Blake, 233, 244, **292**.  
 Blanc 31, 45, 46, **107, 141,**  
 143, 148, **177, 347, 348,**  
 349, 371, 373, **496, 497,**  
**516**.  
 — G. 354, **486, 501, 509**.  
 — G. R. 354, **499**.  
 Blanchard 307, 327, 344, 356,  
 402, 414, **464, 470, 483,**  
**496, 503**.  
 — M. 352, **499**.  
 Blandford 218, **225**.  
 Blasi, de 61, 79, **107, 218, 222**.  
 Blau **584**.  
 Blaxall 25, 35, 38, 49, 63, 65,  
 66, 74, 78, 79, **107**.  
 Bley 576, 577, **584, 599**.  
 Bleyer 50, 54, **107**.  
 Blicck, de 152, **177**.  
 — L. de 560, 561, 578, **584**.  
 Bloch 393, **528**.  
 Blocklock, B. **466**.  
 Blome **584**.  
 Blue 380, **520**.  
 Blumenthal 578, **597**.  
 — G. **635**.  
 Blunck 106, **107**.  
 Boas 186, 206, **223, 635**.  
 Bobes, S. 73, 76, **106**.  
 Bobrowsky **584**.

- Boeck 402, **534**.  
 Boden **584**.  
 Bodenheimer, F. S. 383, **520**.  
 Bofinger **584**.  
 Bogrow **497**.  
 Böhme 150, **177**.  
 Bohn 37, 40, 42, **108**.  
 Boehncke 396, 397, **531**.  
 Boinet 35, 61, **108**.  
 Böing 9, 12, 14, 17, 60, **108**,  
 406, **538**.  
 — W. 399, **534**.  
 Bókay 367, **511**.  
 Bollinger 37, 40, 41, 43, **108**,  
 220, **223**, 399, **533**, 544.  
 Bondesen 63.  
 Bondi, S. 189, 198, 199, 201,  
 206, 212, 213, 220, **223**.  
 Bongert 400, **533**.  
 — J. 560, **584**.  
 Bonhoff 23, **108**, 231, 236,  
**292**, **584**.  
 Boni **584**.  
 Bonnardièrre 386, **520**.  
 Bonne 356, **503**.  
 — C. 360, **506**.  
 Bonnigal 49, **108**.  
 Bonome, A. 545, 556, 575,  
**584**, **585**.  
 Bonservizi 320, **471**.  
 Bonvicini 41.  
 Borchardt **585**.  
 Borchert, A. 394, **526**.  
 Bordet 565, 571, 616, **635**.  
 Bormans 39, **108**, 392, **526**.  
 Bornemann **497**.  
 Boerner **108**.  
 Borowsky, P. **585**.  
 Borrel 7, 13, 20, 39, 87, 91,  
**108**, 401, **525**, **534**.  
 Bosányi 206, **223**.  
 Bosc 40, **108**, **109**, **585**.  
 Bose 304, **469**.  
 Bosmann, H. **585**.  
 Bossalino **108**.  
 Bottomley, W. B. 642, **700**.  
 Bouffard 64, **109**.  
 Bouguet **498**.  
 Bournet 45, 58.  
 Bourret, G. 401, 403, **534**,  
**535**, **536**.  
 Bourron **500**.  
 Bouvier 317, **473**.  
 Boyce 358, **504**.  
 Boyd 575, **585**.  
 Bozzelli, R. **585**.  
 Brack 362, 363, **508**.  
 Braddock, Ch. S. 311, **471**.  
 Bradford, J. R. 377, **518**.  
 Bradley, B. 360, 369, **506**,  
**511**.  
 Branch 48, 49, **109**.  
 Branden, van den 305, **469**.  
 — F. v. d. **494**.  
 — J. van der 328, **484**.  
 Brasch 376, **518**.  
 Brau 397, **531**.  
 Brauer, L. **531**.  
 Brault, J. **585**.  
 Braun 230, **464**.  
 — H. 644, 645, 692, 694, **700**.  
 Bremen, van 317, **471**.  
 Breger **109**.  
 Breinl, A. 350, 354, 374, 411,  
 413, 419, **466**, **499**, **514**.  
 — F. **518**.  
 Breithor **585**.  
 Brem 442.  
 — W. 218, **223**.  
 Bremser 299.  
 — J. G. **466**.  
 Brenn 446, **531**.  
 Bresslau 311, **471**.  
 Breton **585**.  
 Breum, W. v. **585**.  
 Bridré 40, 42, **109**.  
 Bridwell, J. C. 361, **506**.  
 Briggs 353, **499**.  
 Brinckerhoff, W. R. 400, **534**,  
**535**.  
 Brinitzer 206, **223**.  
 Brinkerhoff 8, 10, 55, **109**,  
**112**, **121**.  
 Brissaud 189, 201, 206, 211,  
 213, 219, **228**.  
 Bristowe 186, 200, 206, 207,  
**223**.  
 Broadbent **131**.  
 Brocq-Rousseu **585**.  
 Bromberger **605**.  
 Brooks 384.  
 — R. St. J. **520**.  
 Broers 56, **106**, **109**.  
 Broughton 445, **539**.  
 Brown 289, **293**.  
 Browne **223**.  
 Browning 189, 193, 196, 197,  
 214, 215, **223**.  
 Brownlee 397, **531**.  
 Bruce 376, 459, **518**.  
 — D. 326, 327, 328, 329, 331,  
 332, **481**, **482**.  
 — Lady **482**.  
 Bruck 565, 575.  
 — C. 617, 620, 634, **635**, **639**.  
 — W. 626, **635**.  
 Brückner 189, **223**.  
 Brues, C. T. 368, **511**, **513**.  
 — Ch. **510**.  
 Brug 302, **466**.  
 Brulé 311, **471**.  
 Brumpt 305, 328, 329, 332,  
 333, 334, 340, 345, 346,  
 349, 351, 353, 354, 355,  
 424, **464**, **466**, **482**, **485**,  
**486**, **496**, **499**, **504**.  
 Brun, M. **585**.  
 Bruno, J. 367, 368, **511**.  
 Brunt 375, **519**.  
 Bubberman, C. 578, **585**.  
 Bubbermans **584**.  
 Buchanan **582**.  
 — H. L. 404, **534**.  
 — R. M. 399, **533**.  
 — W. T. 394, **530**.  
 Buchner 342, **488**.  
 Budd **503**.  
 — W. 355, 363, **502**, **509**.  
 Buen, Sadi de 348, **488**, **498**.  
 Bull 319, 419, 453, **471**, **474**.  
 Bulloch **585**.  
 Bunker, J. W. 690, **700**.  
 Burckhardt **109**, 186, 187,  
 206, **223**.  
 Burg, van der **586**, **592**.  
 Bürger 70, 190, 207, 212, 213,  
 217, **223**, 236, **292**.  
 Burgess 335, **488**.  
 Burkhardt 167, **177**, 231, **292**.  
 Burmeister, F. 188, 189, 190,  
 192, 193, 197, 198, 212,  
 215, 217, 220, **223**.  
 Burnet 31, 32, 39, 45, **46**, **109**,  
 141, 143, **177**, **586**.  
 Burow, W. **586**.  
 Busch, M. A. 697.  
 Buschke **585**.  
 Buss **598**.  
 Busy **585**.  
 Buxbaum **224**.  
 Buxton 391.  
 — P. A. 326, **481**.  
 Byam, W. 364, 376, 377, **464**,  
**518**.  
 Byles **126**.  
 Cabayé **586**.  
 Cadéac 558, **586**.  
 Cadet 355, **502**, **503**.  
 Cadet, G. 382, **520**.  
 Cadham 289, **292**.  
 Cagnetto, C. **586**.  
 Cahn-Bronner, C. E. 644, 645,  
 692, 694, **700**.  
 Calandrucio 306, **466**, **467**.  
 Calinescu **586**.  
 Calkins 8, 10, 11, 12, **109**.  
 Call, M. **586**.  
 Calmette 25, 28, 30, 31, 45,  
 46, 56, 57, 58, 59, 63, 84,  
 85, **109**, 134, 137, 138,  
 140, 141, 149, 150, 158,  
**177**, **525**.  
 Calverley, J. E. G. 393, **529**.  
 Cambessédès **129**.  
 Cameron 245, **293**, 362, 363,  
**508**.  
 Caminopetros 31, 45, 46, **107**,  
 141, 143, 148, **177**, 349,  
**496**.  
 Campbell, A. W. 369, **511**.  
 Camus 32, 35, 36, 46, 56, 58,  
 61, 62, 63, 65, 71, 74, 84,  
**109**, **110**, **132**, 138, 140,  
 148, 149, 150, 158, 162,

- 167, 170, **177**, **179**, **183**,  
221, **223**.  
Canalis **110**.  
Cannata, S. **491**.  
Cantacuzène 201, **223**, 371,  
**514**.  
Cantanei **541**.  
Cantani jun. 234, 235, **292**.  
Cantlie, J. 370, **513**.  
Cao, G. 386, 389, 390, 391,  
394, 400, 406, 425, **520**,  
**527**, **539**.  
Carbajal **510**.  
Cardamatis 344, **488**, **496**.  
Cardi 206, 207, **222**, **223**.  
Carini 19, 20, 21, 26, 48, 49,  
50, 63, 65, 66, 69, 74, **110**.  
— A. 332, **486**.  
Carl **586**.  
— J. 626, **638**.  
Carnot 336, **488**.  
Carnwath 41, **110**.  
Carpano, M. **586**.  
Carpenter 450, 451.  
— D. N. 360, **506**.  
— H. 330, **482**.  
Carrel 28.  
Carrière 38, 40, **110**, **129**, 135.  
Carrion 365, **510**.  
Carrison, A. B. **514**.  
Carrol 357, **504**, **505**, **518**.  
Cartaya, J. T. **507**.  
Carter 314, **471**.  
— H. R. 357, 358, 452, **504**,  
**539**.  
— R. M. 344, **496**.  
Carzoyo, R. **586**.  
Casagrandi 9, 14, 16, 19, 20,  
21, 22, 28, 40, 56, **110**,  
**111**, 150, 154, 155, 157,  
**177**, 218, **223**.  
Casaux, J. 352, **499**.  
Cassirer **222**.  
— R. **223**, **226**.  
Castellani 243, 264, 266, 275,  
276, 302, 363, **464**.  
— A. 327, 355, **482**, **502**.  
Castellino 206, 207, **223**.  
Casten 19.  
Catanei 354, **498**, **499**.  
Cathoire 336, **488**.  
Caton, H. W. **586**.  
Cattani, J. 394, **531**.  
Cavazzani, G. **586**.  
Cecil 233, 244, **292**.  
Celli 308, 312, 320, **471**, **475**.  
— A. 389, 392, 394, 399, 404,  
406, **527**, **534**.  
Cerqueira 349, **496**.  
Cessna, R. 658, **704**.  
Chabrol 216, **224**.  
Chagas, C. 332, 333, **486**.  
Chalier **226**.  
Chalmers, A. J. 302, 355, 363,  
**464**.  
Chalmiers **582**.  
Chalybaeus 25, 35, 40, 61, 75,  
**111**.  
Chambon 13, 145, 150, 156,  
158, 168, **176**, **182**.  
Chanal, L. **464**.  
Chandler, A. C. 360, 361, 458,  
**464**, **506**, **539**.  
Chang chia pin **111**, 155, **177**.  
Chapin, C. V. **111**, **464**, **527**.  
— C. W. 388, **526**.  
Charke 365.  
Charpentier **223**.  
Chatton, E. 338, 340, 347,  
348, 416, **486**, **488**, **496**,  
**539**.  
Chauffard 186, 207, 214, **223**,  
**227**.  
Chaumier 35, 40, 42, 60, 61,  
79, 83, 85, **111**, **182**.  
Chauveau 16, 19, 40, **111**, 150,  
**177**, 544.  
Chauvet, St. 48, 54, **111**.  
Cheinisse, L. 311, **472**.  
Chemeau **586**.  
Chen yü hsiang **111**, 155, **177**.  
Chenau **585**.  
Cherefeddin **111**.  
Chesney 668, **700**.  
Chesny 244, **292**.  
Chevalier, P. **224**.  
Chevallier **227**.  
Chiarutini 186, 187, 192, **223**.  
Chick 380.  
— H. 684, **700**.  
Chiela **520**.  
Chitre, G. D. 383, **524**.  
Choromansky 560, **586**.  
Choroschilow 189, 199, **223**.  
Chovey 444, **538**.  
Chowning 417.  
Chrazaszcz, F. 651, **700**.  
Christensen, A. C. **586**.  
Christiani **586**.  
Christiansen 621, **635**.  
Christophers **117**, 336, 427,  
457, **488**.  
— S. R. 316, 317, 325, **472**, **479**.  
Christy 218, **223**, 305, 350,  
**466**, **499**.  
Chromansky **586**.  
Chun, J. W. H. 400, **533**.  
Chvostek, F. 185, 186, 199,  
200, 206, 220, **223**, **226**.  
Cilento 302, 305, **466**.  
Citron **223**.  
— H. **635**.  
Ciuca 56, **118**, **179**.  
Clapier 355, **502**.  
Clark, P. F. 367, 368, **512**.  
— W. S. 361, **506**.  
Clarke, J. 4, 7, **112**.  
Clegg 403, **536**.  
Cleland, J. B. 360, 368, 369,  
**506**, **511**.  
Cleveland, L. R. 445, **539**.  
Clift, H. L. 402, **534**.  
Cobb, J. O. 404, **534**.  
Cobbold 306, **466**.  
Coca 197, 203, **223**, 242, **292**.  
Cochrane, E. W. W. 392, **527**.  
Coert 19.  
Cohen, B. **586**, 684, **702**.  
Cohendi, M. **530**.  
Cohendy 446.  
Coke, F. **223**.  
Cole, S. W. 662, 665, 666,  
667, **700**.  
Colebrook, L. 697, **701**.  
Colle **586**.  
Collier 353.  
— A. W. **465**.  
Collignon 381, **523**.  
Colman 206, **223**.  
Comby 214, **223**.  
Comény **586**.  
Cominotti, L. **592**.  
Comte 337, 371, 416, **493**, **515**.  
Condrea 30, 31, 32, **112**, 146,  
**177**, **178**.  
Connal 301, 302, 304, **466**.  
Connolly **586**.  
Connor 347, **496**.  
— M. E. 357, 359, **504**.  
Conor **493**, **515**, **516**.  
Conradi 161, **178**, 454, **531**,  
**587**.  
Conseil 31, 32, 45, 46, 58, **109**,  
141, 143, **177**, 371, 372,  
373, **493**, **514**, **515**, **516**.  
— E. 354, **500**.  
Contacuzène **587**.  
Contamin **226**.  
Conte **585**.  
Conté, A. **587**.  
Convent 29, 85, **117**, 158, **179**.  
Cooke 189, 192, 193, 196, 197,  
203, 204, 214, **223**, 283,  
**292**.  
Cooper 242, 243, **294**.  
— E. A. 653, **700**.  
Copeman 38, **112**, 186, 200,  
206, 207, **223**.  
— S. M. 399, **531**.  
Coplans 78, **112**.  
Cordier 311, **476**.  
Coremans **587**.  
Cornillac 358, **504**.  
Cornwall 387, 433, 434, 443,  
**520**.  
— J. W. 335, 336, 394, **488**,  
**489**, **527**.  
Corper 433, 444, **538**, **539**.  
Corrado **587**.  
Corre **588**, **504**.  
Corredor, C. E. 402, **534**.  
Corson 305, **466**, **468**.  
Cortesi 439, **489**.  
Costa, S. **587**.  
Cot 317, **472**.

- Coulomb 168, **176**.  
 Councilman 8, 10, 12, 99, **109**,  
**112**.  
 Courrier 416, **539**.  
 — R. **486**.  
 Courtois-Suffot 214, **223**.  
 Couvy 361, 376, **507**, **518**.  
 — E. 354, **500**.  
 Cowan, J. 396, **531**.  
 Cowdry 9, **112**, 377, **518**.  
 Cox 406.  
 — F. E. 368, **511**.  
 — G. L. 389, 390, 394, **527**.  
 Cozette **112**.  
 Cragg 320, 334, 375, 419, 460,  
**465**, **472**, **514**.  
 — F. W. 353, 383, **499**, **520**.  
 Craig 302, **465**.  
 — C. F. 326, 360, **481**, **506**,  
**507**.  
 Craighead 367.  
 — E. M. **525**.  
 Cramp **587**.  
 Creel, R. H. 384, 385, **520**.  
 Cremona **590**.  
 — P. **587**.  
 Crimi, Pasquale **587**.  
 Cristina, G. Di **491**.  
 Crofton 237, 289, **292**.  
 Crohn **600**.  
 Cross, H. E. 439, **539**.  
 Crosse, W. 360, **507**.  
 Cruickshank 64, 84, **112**, 302,  
 303, **466**.  
 Cruse, Fr. **587**.  
 Cruz, O. 359, **504**.  
 Cuénod, A. **509**.  
 Cuenot **509**.  
 Cummings 334, **489**.  
 Cunningham 64, 84, **112**.  
 Curdt **587**.  
 Currie, D. H. 401, 402, **535**.  
 Czaplewski **130**.  
 Czapski 150, **178**.  
 Czernecki 189, **223**.
- Da Costa**, F. B. 331, 332, **482**.  
 Da Fano 444, **539**.  
 Dahmen, H. 543, 576, 577,  
**587**.  
 Dakin 668, **700**.  
 Dale, J. 393, **527**.  
 Dalla 211, **223**.  
 Dalla Volta **639**.  
 Damon, S. R. 682, **700**.  
 Danek, St. 571, **587**.  
 Daniels 301, 302, **466**.  
 Dansauer 398, **531**.  
 Daranyi, J. v. 623, **635**.  
 Darling 310, 312, 313, 315,  
 316, 322, 345, **472**, **496**.  
 — S. T. 365, 366, 415, 427,  
 428, 429, **510**.  
 Darmag **587**.  
 Datta 211, 219, **223**.
- Davaine, C. 399, **533**.  
 Davalos, J. N. **587**.  
 Davey, J. B. 331, **482**.  
 Davidsohn **112**.  
 — H. 645, 694, 696, **700**.  
 Davies 376, 419, **518**, **539**.  
 — D. S. 380, **520**.  
 Davis, D. J. 657, 658, 678,  
 680, 682, 683, 684, 686,  
 688, **700**, **705**.  
 — L. 690, 692, **701**.  
 Davison, W. 397, 398, **531**.  
 Dawsen **587**.  
 Debenedetti **112**, **126**.  
 Decroit 556.  
 Dedjulin, A. 545, 575, 578,  
**587**, **588**.  
 Degive 61, 62, 65, 83, 84, **112**.  
 Dekester, M. 326, **481**.  
 Delabrosse 185, **223**.  
 Delbecq **534**.  
 Delf, E. M. 684, **701**.  
 Delius 234, **292**.  
 Delmege 362, **508**.  
 Delobel **112**.  
 Demidoff **470**.  
 Denis **588**.  
 Dennie, Ch. 189, 196, 211,  
**223**.  
 Denny 243, 248, **294**.  
 Denzer **516**.  
 Deprez, G. 358, **504**.  
 Dereser 577, **596**.  
 Derloo, R. 650, 652, 653, **701**.  
 Devoto, L. 370, **513**.  
 Dewèvre 404, 407, **535**, **538**.  
 Deysine **588**.  
 Dick **524**, **525**.  
 — Henry 244, **292**.  
 Dickinson 185, 220.  
 — L. **223**.  
 — W. H. **223**.  
 Dickson 244, **294**.  
 — E. 369, **511**.  
 Dienert, F. 653, **701**.  
 Dietrich **516**, **588**.  
 — W. 356, **503**.  
 Dimond **518**.  
 Doane, R. W. **465**.  
 Dobell, C. 350, 443, **499**.  
 Doczewsky, J. 311, **472**.  
 Doflein, F. 334, 415, **465**.  
 Doehle **112**.  
 Dold, H. 617, 632, **635**.  
 Dombrowski **112**.  
 Donath, J. 184, 187, 189, 190,  
 196, 197, 199, 200, 201,  
 202, 204, 211, 217, 220,  
**223**, **226**.  
 Donatien **109**, 349, **497**, **498**.  
 — A. **485**.  
 Doenitz 351, **499**.  
 Donovan, C. 334, 336, **489**.  
 Doens, W. C. A. **588**.  
 Döpner 397, **532**.
- Dopter 274, 275, **292**.  
 Doraschenko **588**.  
 Dorendorf 397, **531**.  
 Dornis 552, **588**.  
 Dornseifen 61, 64, **112**.  
 Doerr 148, **178**, 231, **292**, **503**.  
 — R. 360, 361, 362, 425, 444,  
**508**, **539**.  
 Dorschprung-Zelizo, O. **588**.  
 Dorset 416, **539**, **588**.  
 Does, J. K. T. de **588**.  
 Dostrowsky, A. 346, 349, **496**.  
 Douglas, S. R. 660, 697, **701**.  
 Doyle, L. P. 369, **511**.  
 Dragou 56, **118**, **179**.  
 Drescher **589**.  
 Dressler 185, **223**.  
 Dreyer 66, 67, 69, 82.  
 Drogaschewsky, K. **588**.  
 Dronin **584**.  
 Drouin, V. **588**.  
 Dschumkowski, E. P. **588**.  
 Dubin, H. E. 655, 656, 657,  
**701**.  
 Dubos **602**.  
 Ducry 686.  
 Dudgeon, L. S. 218, **223**, 355,  
 390, 396, 397, **499**, **531**,  
**532**.  
 Dudschenko 384, **520**.  
 Dujardin-Beaumetz, E. 379,  
 385, **520**.  
 Dujarric de la Rivière 275,  
**292**, 376, **518**.  
 Duke, H. L. 328, 329, 330,  
 331, 423, 424, 426, 437,  
 453, **482**.  
 Duncan, F. M. 377, **518**.  
 Dunderdale 301, 303, **466**.  
 Dunn 307, 399, **533**.  
 — L. H. **470**.  
 Duprey 311.  
 Duque, M. 400, 402, **535**.  
 Durand 284, **292**.  
 Durham 218, **225**.  
 Durupt 623, **635**.  
 Dutcher 301, **466**.  
 — R. A. 369, **513**.  
 Dutton 218, **224**, 304, 327,  
 350, 393, **471**, **482**, **499**.  
 — J. E. 301, 302, **466**.  
 Duval 245, 283, 289, 290, 361,  
 404, **507**, **588**.  
 Duvoir 150.  
 Dwal, O. **588**.  
 Dyar 302, 325, 357, 359, **467**,  
**473**, **504**.
- Ealand **465**.  
 Eason 188, 189, 190, 192, 198,  
 201, 214, 219, **224**.  
 Eastwood 274, **292**.  
 Eaton 368, **511**.  
 Eberbeck, E. 545, 546, 547,  
 548, 549, 550, 551, 552,

- 553, 554, 558, 579, **584**,  
588.  
Ebingen **592**.  
Ebstein **112**.  
Eckard, B. 327, 329, 331, **483**.  
Eckards 424.  
Eckert **588**.  
Eckstein, F. 310, 311, **472**.  
Eddy, W. H. 654, 673, **701**.  
Edelmann **588**.  
Edinger, A. **589**.  
Edington 282, 289, **292**.  
Edwards 302, **466**.  
— L. **589**.  
Eggeling 40.  
Ehlers 401, 403, **535**.  
Ehrich **589**.  
Ehrlich 85, **119**, 135, 148,  
153, 174, **178**, 186, 198,  
199, 201, 205, 206, 207,  
214, 218, 220, **224**, 571.  
Eichbaum **589**.  
Eichhorn, A. 560, 578, **581**,  
**601**.  
Eicke **635**.  
Eijkman, C. 642, **701**.  
Einicke **589**.  
v. Einsiedel 62, 86, **112**, 152,  
162, **178**.  
v. Eisler 22, **119**.  
Eisner **129**, 146, **182**.  
Ekkert **607**.  
Eliacheff **112**.  
Elias 616, 617, **635**.  
Elkington, J. S. C. 385, **521**.  
Ellenberger 40.  
Elliot 301, 302, 364, **471**.  
Elliott, J. F. 345, **496**.  
Elmassian 10, **112**.  
Emile-Weil **224**.  
Emin Pascha 308.  
Emmerich 189, 191, 192, 193,  
196, 198, 199, 200, 201,  
203, 204, 205, 206, 212,  
214, 217, 218, 220, 222,  
**226**, **589**.  
Emmett, A. D. 655, **701**.  
Engel 284, **292**.  
Engeland 301, **466**.  
Engelmann **589**.  
Engelsen **589**.  
Engering **292**.  
Enright 433, **539**.  
Entrican 64, **112**.  
Epstein **113**, 618, 628, 630,  
**635**.  
Erdt **589**.  
Ernst **589**.  
Es, van **589**.  
Eschricht 299.  
Escomel, E. 332, **486**.  
Esmarch 206, **224**.  
Esten, U. N. 389, **527**.  
Eugling 323, 325, **472**.  
Euler, H. v. 659, **701**.  
Evans 326, **483**.  
— A. **484**.  
Ewing 8, 12, 13, **113**.  
Eyre 289, **292**, 315.  
— J. W. H. 405, **537**.  
Eysell 325, **467**.  
Fabbri 323, 324, **472**.  
Faber 322, **472**.  
Fahr 96, **113**.  
Faichnie, N. 390, 392, 393,  
394, **527**.  
Falcioni 320, **472**.  
Falke **589**.  
Falleroni 320, **472**.  
Falloise 204, **224**.  
Fantham 327, **485**.  
— H. B. 338, 340, 341, 342,  
350, 354, **489**, **499**.  
Faight **636**.  
Favero **589**.  
Fayet, A. **587**.  
Fearnside 150, **178**.  
Fedder, W. W. **589**.  
Fedorowski **589**.  
Fedtschenko 299, 414, **467**.  
Feigl 221, **224**.  
Feiler **589**.  
Feindel, E. 402, 431, **535**.  
Feist **589**.  
Fejes 189, 194, 200, 215, 217,  
221, **224**.  
Fekese, J. **589**.  
Feldmann 305, **467**.  
Felix 373, **517**, **518**.  
Felke **635**.  
Fermi, Claudio 325, **472**.  
Fernbach **293**, 651, **701**.  
Ferroni 7, **113**.  
Ferry 220, **226**.  
— N. J. **589**.  
— S. 690, 692, **701**.  
Feytaud 311, 320, **472**.  
Fibiger 301, **467**.  
Fichtner 235, **292**.  
Ficker **113**.  
— M. 392, 444, **527**, **539**, **589**.  
Fiedler **119**.  
Fildes, P. 646, 675, 676, 678,  
680, 684, 686, 687, 688,  
**701**.  
Finger **496**.  
Fink, G. H. 345, **496**.  
Finkelstein **590**.  
Finlay 308, 360, **472**.  
— Carlos 356, **504**.  
Finsen 66, 67, 82.  
Finzi **590**.  
Firth 344, **496**.  
— R. H. 392, **527**.  
Fischer 424.  
— Carl **590**.  
— E. 678.  
— H. **701**.  
— Oskar **590**.  
Fischer, W. 327, 328, 329,  
**483**.  
Fisher 63, 64, 74, 79, **113**.  
Fiske 450, 451, **539**.  
Fiske, W. F. 330, **483**.  
Fitch, C. P. **590**.  
— P. **601**.  
Flack, M. 662, 663, 665, **702**.  
Fleckseder 161, **178**.  
Fleischer 220, **224**.  
Fleischner, E. C. **540**.  
Fleming 236, 237, 238, 280,  
**292**.  
— A. 697, **701**.  
— A. M. 331, **483**.  
— K. 679, **701**.  
Flesch **224**.  
Flexner, S. 367, **511**, **512**.  
Flu 218, **224**, 302, 304, 345,  
433, 434, 454, 463, **467**,  
**496**.  
— P. C. 326, 338, 382, 385,  
386, 387, 395, 396, **481**,  
**489**, **521**, **530**, **532**.  
Flügge 350, 394, **499**, **530**.  
Flusser 454, **532**.  
Foà 13, **113**.  
Foix 198, 199, 200, 201, 202,  
207, 211, 221, **224**.  
Foley 351, **479**, **501**, **502**.  
— H. 354, 371, 372, 373, **517**.  
Fontaine **590**.  
Force 49, 50, **113**, **119**, 175,  
**178**.  
Forestier **590**.  
Forgeot **585**.  
Foria, de 361, **507**.  
Fornet 23, 24, 25, 26, 64, 73,  
**113**, 617, **635**.  
Forster, J. 642, **701**.  
Forster, A. 220, 221, **224**.  
Fortis, de 308.  
Foth, E. 40, **113**.  
— H. 544, 560, 561, 562,  
565, 575, **590**.  
Foulerton **590**.  
Fox 345, **496**.  
— C. 387, **521**.  
França, C. 341, **489**.  
Franchetti, A. 370, 451, **513**.  
Franchini, G. 334, 335, 337,  
340, 341, 342, 348, 416,  
**489**, **490**, **491**, **494**, **497**,  
**540**.  
Francis, E. 368, 388, **512**,  
**525**, **526**.  
François **590**.  
Frank 214, **224**.  
— W. **590**.  
Fraenkel, C. 354, **499**.  
Fränkel, E. 24.  
Fraenken, C. 16, 96, **113**.  
Frankenstein 150, 160, **178**.  
Frankenthal, K. 688, **702**.  
Franz **508**, **590**.



- Fraser 399, **532**.  
 — H. 439, **539**.  
 Frederikso **590**.  
 Freedman, L. 655, 656, 657,  
 658, 660, 672, 673, 694,  
**701**.  
 Fremlin 66.  
 Frese **590**.  
 Frey, J. J. 400, **533**.  
 Freyer 35, 56, 63, 71, **113**,  
**130**, 137, 154, **178**.  
 Fricks, L. D. 418, **539**.  
 Friedberger 25, 39, 40, 67,  
 68, 72, 82, **113**, 231, **292**,  
 373, **514**, 675.  
 Friedemann 52, 53, 54, 102,  
**113**, 230, **292**.  
 — U. 616, **635**.  
 Friedmann 207, **226**.  
 Brief 63, **132**.  
 Fritzsche, E. **590**.  
 Fröhlich 150, **178**.  
 Fröhner, E. 543, 546, 559,  
 560, 561, 562, 579, 580,  
 581, **590**, **591**.  
 Froin 197, 198, **224**.  
 Frölich, F. 642, 684, 691, **702**.  
 Fromme 236, **292**, 356, **503**.  
 Frosch 19, 56, **113**, 137, **178**,  
 544.  
 Frost 368, **511**.  
 Frothingham **596**.  
 — L. **591**.  
 Fry 285, **292**, 320, 321.  
 — A. B. 317, **472**.  
 Fuchs, W. 376, **518**.  
 Fujii **114**, 160, 166, 174, **178**.  
 Fukuhara 22, **119**.  
 Fula **635**.  
 Fülleborn 301, 302, 303, 304,  
 305, 315, 320, 327, 443,  
**467**, **468**, **483**.  
 — F. **472**.  
 Fuller **114**.  
 Fulmer, E. J. 655, 656, 658,  
**701**, **704**.  
 Funk **114**.  
 — C. 642, 651, 652, 655, 656,  
 657, 658, 659, 660, 672,  
 673, 684, 694, **701**.  
 Furi, J. **591**.  
 Furlan **591**.  
 Fursenko 577, **591**.  
 Fürst 70, 236, 280, **292**, 406,  
**537**.  
 — V. 684, **701**.  
 Fürstenberg 40.  
 Furtuna **591**.  
 Gabbi 439.  
 — G. 338, 339, **490**.  
 — U. 326, 362, **481**, **508**.  
 Gachet 345, **496**.  
 Gadsgansky **591**.  
 Gaffky **509**.  
 Gaiger, J. H. **591**.  
 Galasso 72, **124**.  
 Gali, G. 198, **224**.  
 Gallagher, G. H. 329, **484**.  
 Galli-Valerio 39, 41, **114**, **125**,  
 306, 311, 325, 341, 366,  
 379, 381, 406, **467**, **472**,  
**490**, **510**, **521**, **527**, **591**.  
 Galtier, V. 558, 578, **591**.  
 Gambier **500**.  
 — A. 352, **499**.  
 Ganon 394, **530**.  
 Gargallo, G. **591**.  
 Garrett 49, 50, 53, **114**.  
 Garrison, P. E. 371, **514**.  
 Garth **591**.  
 Garzia Medina **535**.  
 Gasne **588**.  
 Gast 167, **178**.  
 Gastiaburu **510**.  
 Gastinel 141, 150, 151, 154,  
 155, 157, 158, 159, 160  
 163, 170, **178**, **182**.  
 Gaethgens, W. 577, **601**, **635**.  
 Gauducheau 35, 60, 63, **114**,  
 149, **178**.  
 Gauthier 379, 380, **521**.  
 Gaver, van 311, **472**.  
 Gavioli **493**.  
 Gay 245, 248, 252, 283, **292**,  
 616, **636**.  
 Gehlen, W. 677, 678, 684,  
 689, **703**.  
 Geissler 21, 66, 73, 74, 75,  
 79, 80, **114**.  
 Gendre 311, **472**.  
 Gendron 339, **494**.  
 Gengou 565.  
 Gentry 34, **106**.  
 George, L. 359, **504**.  
 Georges **591**.  
 Georgi 617, 618, 624, 631,  
**639**.  
 Gerber, S. 205, 210, **224**.  
 Gerlach 40, 41, 544, **591**.  
 Gerloczy 103, **114**.  
 Geronimus, L. **591**.  
 Geuns 66.  
 Ghon, A. 387, **520**, 678, **702**.  
 Gibson 150, **178**.  
 Giese, Cl. **592**.  
 Giesker 40.  
 Gilbert 216, **224**, 274, **294**.  
 Gilbricht, E. 577, **592**.  
 Gildemeister 78, 80, 84, 86,  
**114**, **116**, 162, **179**, **592**.  
 Gilks **502**.  
 Gill 312, 316, 324, 456, **473**.  
 — C. A. **499**.  
 — H. **592**.  
 Gilles 355.  
 Giloray, M. **592**.  
 Ginea **607**.  
 Gins 9, 12, 18, 21, 22, 23,  
 24, 25, 26, 28, 30, 32, 35,  
 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44,  
 46, 50, 51, 52, 53, 54, 55,  
 57, 58, 59, 60, 64, 70, 71,  
 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79,  
 80, 81, 85, 86, 94, 97, 102,  
 104, 105, **113**, **114**, **115**,  
 137, 138, 139, 140, 142,  
 143, 146, 147, 148, 149,  
 150, 151, 157, 158, 160,  
 163, 164, 165, 170, **178**.  
 Girardi, P. 207, 212, 213,  
**224**.  
 Girault **490**.  
 Girons, St. 434, **529**, **540**.  
 Giroux, L. **224**.  
 Gittner **608**.  
 Givens, M. 684, **702**.  
 Glaermer **592**.  
 Gläsel **592**.  
 Glaser 390, 391, 410, **527**.  
 — R. W. 340, **490**.  
 Glässner 189, 199, 200, 201,  
 204, 212, 213, 219, **224**.  
 Gleitsmann 354, **499**.  
 Glenny, A. F. **612**.  
 Gloor 618, **636**.  
 Glover 406, **537**.  
 Glynn, E. E. 389, 390, 394,  
 406, **527**.  
 Gminder **115**.  
 Gobert, E. **523**.  
 Godoy 50, **115**.  
 Goldberg **592**.  
 — L. 354, **499**.  
 Goldberger 357, 371, 372, 374,  
**505**, **514**.  
 — L. 371, **513**.  
 Göldi **465**.  
 — E. A. 388, **527**.  
 Goldmann **115**.  
 Goldschmidt 6, 10, **115**.  
 Goldschmied, K. **594**.  
 Goldsmid, J. A. 360, **507**.  
 Goldsmith 48, **115**.  
 Golgi, C. 308, 317, **473**.  
 Golovanoff 444.  
 — M. **530**.  
 Gomes **115**, 307, **470**.  
 Gomez 365, **510**.  
 — E. 401, 403, **535**.  
 Gonder, R. 345, 346, 347, 350,  
 354, **496**, **499**, **500**.  
 Gonzales-Lugo 333, **486**.  
 Gonzales Riconez 307.  
 Gonzalez 383, **525**.  
 Goodall 150, **178**, **592**.  
 Goodhue, E. S. 400, 401, **535**.  
 — W. T. 400, 401, **535**.  
 Gordon 274, **292**, 316, 453,  
**479**, **583**.  
 — J. 697, **704**.  
 — M. H. 662, 665, **702**.  
 — R. M. **503**.  
 Gordsjalkowsky, J. **592**.  
 Gorgas 359, **504**.

- Gorini 13, 19, 70, 89, 93, **115**.  
 Gorini, C. **592**.  
 Gorjaeff, P. **592**.  
 Goerttler 160, 166, 168, **178**.  
 Goetgebuer 311, **473**.  
 Gotschlich 371, 372, **514**.  
 Gottschalk 240, 279, **292**.  
 Goetze 214, 218, 559.  
 Goy, P. 655, 658, 660, **702**.  
 Goyon 317, **473**.  
 Goetze 299.  
 — J. A. E. **467**.  
 Gradojevitch 155, **178**.  
 Grafe 189, 190, 191, 200, 201,  
 203, 204, 205, 206, 219,  
**224**.  
 Gräfe, Fr. **605**.  
 Graham **224**.  
 — G. F. 362, **508**.  
 — H. **360, 507**.  
 Graham-Smith 399, 404, 406,  
**502, 509, 533, 534, 535,**  
**537, 538**.  
 — G. S. 388, 389, 390, 392,  
 394, 399, **527, 532**.  
 Grant, A. R. 424, **539**.  
 Grassberger, R. 676, 677, 678,  
 679, 680, 682, **702**.  
 Grassi 299, 309, 310, 311, 312,  
 313, 316, 319, 320, 322,  
 325, 413, 450, **471, 473,**  
**508**.  
 — B. 300, 306, **467**.  
 Gratia 551.  
 Graetz 230, **292, 636**.  
 Gräub, E. **592**.  
 Greding 51.  
 Greeley **115**.  
 Green 19, 21, 66, 73, **115,**  
**302, 467**.  
 Griesmann, L. **592**.  
 Griffith 274, 275, **292**.  
 Grigorowitsch **592**.  
 Grimm 220, **224**.  
 Gross, H. 311, **473**.  
 Groth 18, 24, 25, 32, 35, 46,  
 54, 55, 66, 70, 71, 73, 76,  
 77, 78, 80, 83, 84, 85, 86,  
 87, **115, 116, 151, 158, 162,**  
**178, 179**.  
 Grover, E. **635**.  
 Gruber 198, 219, **224, 406, 537**.  
 — v. 230, **292**.  
 Grün, E. **638**.  
 Grünberg, K. 415, **539**.  
 Grund 28, 71, 72, **128**.  
 — M. **592**.  
 Grünert 578, **591**.  
 Grünhagen **116**.  
 Grüter **116, 145, 146, 179**.  
 Guardia, de la 62, **116**.  
 Guarnieri 2, 3, 4, 5, 6, 7, 11,  
 13, 19, 87, 88, 89, 90, 91,  
 98, 99, 101, 102, 104, 105,  
**116, 145**.  
 Gubler 54, **116**.  
 Gueidon **498**.  
 Guérin 25, 28, 30, 31, 45, 46,  
 56, 57, 58, 59, 84, 85, **109,**  
**116, 134, 137, 138, 140,**  
**141, 149, 150, 158, 177**.  
 Guggenheimer 197, **224**.  
 Guillemont **588**.  
 Guillerd, A. 653, **701**.  
 Guimarães, A. **515**.  
 Guinard **592**.  
 Guiteras **116, 357, 358, 359,**  
**504**.  
 — J. 360, **507**.  
 Günther 185, 221, **224**.  
 Gupta, B. M. Das 342, 343,  
 430, **490, 491, 492**.  
 Gussenbauer, R. 197, **224**.  
 Guyomarc'h 305, **469**.  
 Haaland 56, **116**.  
 Haan, de 575, **588, 592, 594**.  
 Habersang **591**.  
 Habersohn 185, **224**.  
 Habetin 155, **179**.  
 Hach 29, 30, **116**.  
 Hackie 346.  
 Hadley, F. B. **592**.  
 Hailer 375, **514**.  
 Hajnal, J. **592**.  
 Halberstädter 56, **116**.  
 Halbertsma 61, **116**.  
 Hall **469**.  
 Hallenberger 17, 21, 90, 96,  
**116, 155, 179**.  
 Hallich **592**.  
 Hamburger **583**.  
 Hamer, W. H. 398, **532**.  
 Hamerton **482**.  
 Hamill 346, **496**.  
 Hamilton, A. 392, 393, **528**.  
 Hammerschmidt 166, **179,**  
**276, 293**.  
 — J. 9, **116**.  
 Hanabusa 360, **507**.  
 Haendel 52, 84, 86, **116, 162,**  
**165, 179, 196, 224, 226,**  
**502**.  
 Hankin, E. H. 380, 386, 387,  
**521**.  
 Hannema, L. S. 189, 192, 195,  
 204, 207, 210, **224, 226**.  
 Hannum 245, **293**.  
 Hanschell 318, **473**.  
 Hansen, G. A. 400, 401, 402,  
 403, **535**.  
 Hara 432.  
 — S. **535**.  
 Harbitz 367, **512**.  
 Harde 24, 28, 30, 76, **117,**  
**128, 179**.  
 Hardenburg, W. 325, **473**.  
 Haring 176, **179**.  
 Harley 185, **224**.  
 Harms, B. 338, **490**.  
 Harold 620, 621, **636**.  
 Harris 245, 248, 252, 283, 289,  
 290, **292, 361, 507**.  
 — W. 370, **513**.  
 Harrison 28, 398.  
 — L. **528**.  
 — R. H. **593**.  
 — W. T. 379, **521**.  
 Hart, G. H. **593**.  
 Hartley, J. A. 362, **508**.  
 Hartmann 10, 20, 39, 56, 57,  
**117, 122**.  
 — M. 332, **486**.  
 Hartmann-Keppel 346, 347,  
**496**.  
 Hartnack **593**.  
 Harvard Alumni **512**.  
 Harvey 60, 63, 64, 74, **117,**  
**325, 472**.  
 Harvier 30, 44, **119, 180**.  
 Harzer 356, **503**.  
 Hase, A. 375, **515**.  
 Haslam **593**.  
 Hassal **224**.  
 Haessler, H. **224**.  
 Hata, H. 381, **521**.  
 Hatzwiassiliu **636**.  
 Hauser 41, 56, **117**.  
 Haushalter 404, **536**.  
 Hay 371.  
 Hayem 186, 201, **224**.  
 Hayne 322, **471**.  
 Hayward, E. H. 404, **535**.  
 Hearsey, H. 332, **483**.  
 Heath, L. M. **614**.  
 Hébert 393, **528**.  
 Hecht, H. 617, **636**.  
 Heckenroth 327, 349, **483,**  
**490**.  
 Hecker 200, 356, **503, 593**.  
 Heelsbergen, van 38, 39, 40,  
 41, 42, **117, 149, 152, 177,**  
**179**.  
 Heerwagen 66, **117**.  
 Heft, H. L. 654, 673, **701**.  
 Hegh, E. 330, **481**.  
 Hehir 322, **473**.  
 Heim 400, **533, 671**.  
 Heinemann, H. **636**.  
 Heinze, N. **593**.  
 Heiser 382, 386, 387, **521**.  
 Hellmann 559.  
 Helm 63, **132**.  
 Helmholz, H. F. **539**.  
 Helmoby 432.  
 Henneberg, W. 651, **702**.  
 Henry 206, **224**.  
 Henseval 29, 66, 85, **117, 139,**  
**151, 158, 179**.  
 d'Herelle 81.  
 Hermann 434.  
 — R. **529**.  
 Hermes **527, 528**.  
 Herms 391, 406, **465, 528**.  
 Herold 311, **473**.

- Heron, D. 353, **500**.  
 Herringham 185, 207, **224**.  
 Herrnheiser **593**.  
 Hertel 394, **593**.  
 Hertwig 40, **593**.  
 — R. 6, 10.  
 Hertz 199, 201, 202, 203, 205,  
 208, **224**.  
 Hervieux 364, **511**.  
 Herxheimer 344, **497**.  
 Herzfeld 624, **636**.  
 Herzog 387.  
 — G. **593**.  
 Hess, A. 684, **702**.  
 Hesse 54, 73, **117, 593**.  
 Hetsch, H. 399, **533**.  
 Hewlett, H. T. **532**.  
 Heydon, G. A. M. 318, **473**.  
 Heymann, B. 374, **515**.  
 Heyne **584, 593**.  
 Hidezo-Teyda **593**.  
 Higgins, J. T. D. S. 362, 363,  
**508**.  
 Hilde **593**.  
 Hildebrandt, W. 376, **518**.  
 Hilger, J. **701**.  
 Hillenberg 397, **528, 532**.  
 Hiller 56.  
 Hindle, E. 350, 351, 354, 443,  
**465, 500**.  
 Hine, T. G. M. 662, **702**.  
 Hinzelmann **636**.  
 Hippokrates 543.  
 Hirsch 312, **372, 515**.  
 — C. T. W. 355, **502**.  
 Hirschfeld 202, **224, 617**.  
 Hirst, L. F. 383, 384, 387, **521,**  
**523**.  
 — S. **465**.  
 Hirt, G. **593**.  
 His 375, **519**.  
 Hitchens, A. Parker 698, **702**.  
 Hittmayr 221, **224**.  
 Hitzig 372, **515**.  
 Hlava **179**.  
 Hoare **497**.  
 — C. 415, **539**.  
 — Cecil A. 341, **490**.  
 — Wallis **593**.  
 Hobstetter **593**.  
 Hochsinger 214.  
 Hock **593**.  
 Hodges 305, **467**.  
 't Hoen **593**.  
 Hofer **589**.  
 Hoff 150, **179**.  
 Hoff, Van t' **227**.  
 Hoffmann 50, 104, **117, 150,**  
**179, 359, 504, 593**.  
 — W. H. 334, **486**.  
 Hofmann **116**.  
 — E. 404, **535**.  
 Hofmeister, F. 642, 645, **702**.  
 Hoefnagel, K. **593**.  
 Hohn **636**.  
 Hoke **593**.  
 Hoki 355, **503**.  
 Holcomb **490**.  
 Holker, J. **636**.  
 Hollmann **535**.  
 Hölscher 388.  
 Holst, A. 642, 684, 691, **702**.  
 Holterbach **593**.  
 Holtzendorff **593**.  
 Holzmeister 40, 42.  
 Hone, Fr. S. **539**.  
 Honeij, J. A. 402, 403, **535**.  
 Honl **179**.  
 Hoof, van 450.  
 Hoogkammer, L. J. **593, 594**.  
 Hoover 188, 189, 190, 191,  
 192, 193, 196, 202, 206,  
 220, **224**.  
 Hopkins, F. G. 642, 660, 688,  
**702**.  
 Horrocks, W. H. 392, 405,  
**527, 537**.  
 Horst 50.  
 Hoesen, H. W. 381, **521, 524**.  
 Hosoya, S. 657, 674, 694, **702**.  
 Hossack 381, **521**.  
 Hostalrich 386, **521**.  
 Houghton **595**.  
 Houllon **467**.  
 Houston, J. W. 362, **508**.  
 Hovasse 317, **472**.  
 Howard 302, 357, 359, **467,**  
**504**.  
 — C. W. 368, **512**.  
 — L. O. 320, 325, 388, 389,  
 392, 393, **473, 528**.  
 Howe, L. 363, **509**.  
 Howell 283, **293, 380, 525**.  
 Howlett, F. M. 347, **497, 531**.  
 Hubalek, L. **594**.  
 Hubbard 363, **509**.  
 Huber, F. 331, **485, 594**.  
 Huebener 356, **503**.  
 Hübner, L. **594**.  
 Hübschmann 231, **293, 636**.  
 Hückel 4, 5, 7, 13, 88, 92, **117**.  
 Hufeland 48.  
 Huflage, H. **594**.  
 Huguenin 52, 54, **117**.  
 Huiskamp, W. **636**.  
 Hull **636**.  
 Hümmel, Karl **594**.  
 Hundeshagen 246.  
 — K. **636**.  
 Hüne 79, 80, **128**.  
 Huntemüller 25, **117**.  
 Hunter 419, **539**.  
 — S. J. 370, **513**.  
 — W. 386, 387, **521, 523**.  
 Hunton 245, **293**.  
 Hunziker 49, 50, 52, 53, 54,  
**117, 364, 511**.  
 Huon 35, 45, 58, 60, 61, **106,**  
**108, 117, 132, 139, 149,**  
**179, 183**.  
 Hüppe, Ferd. **594**.  
 Hurler **594**.  
 Hurst 375, **519**.  
 Husband 371, **515**.  
 Husk **516**.  
 Hussain 341, **494**.  
 Hutchins, E. **483**.  
 Hutchinson 74.  
 Hutchison **538**.  
 Hutton 274, **294**.  
 Hutyra 38, 40, 41, 42, **117,**  
 545, 546, 547, 548, 556,  
 562, **594**.  
 Hutzler-Oppenheimer 23.  
 Hylkema 317, 319, **474, 478**.  
 — B. 382, **521**.  
 Hymans van den Bergh 193,  
 194, 195, 199, 200, 202,  
 204, 205, 208, 209, 222,  
**225**.  
 Ibrahim, J. 368, **512**.  
 Ide, M. 650, 652, 653, 654,  
 655, **702**.  
 Ido 355, **503**.  
 Iglesias Garza, T. F. 339, **490**.  
 Ilgner **594**.  
 Illert 80, 86, **118**.  
 — E. **636**.  
 Iltis 311, **474**.  
 Ivento **179**.  
 — A. 385, **522**.  
 Inada 355, **503**.  
 Ingram **501**.  
 — A. 329, **483**.  
 Inoue 189, 194, 203, 205, 207,  
 212, 213, 214, 215, 217,  
 222, **225**.  
 Inowye, S. **129**.  
 Isaac 211, **222**.  
 Isepome, E. **594**.  
 Ishigami 56, **118**.  
 Ishiwara 417.  
 Isnard **594**.  
 Israeli 28, **128**.  
 Issaeff 432, **539**.  
 Ito **503**.  
 Iwanow-Judin, J. **595**.  
 Jacobsthal 24, 70, 71, 162,  
**179, 616, 617, 632, 634,**  
**635, 636**.  
 — E. 197, **225**.  
 Jacoby, M. 688, **702**.  
 Jadassohn 366, **510**.  
 — J. 401, **535**.  
 Jaggi 161, **179**.  
 Jaeggy **515**.  
 Jagić **225**.  
 Jahn **592**.  
 — H. **594**.  
 Jakson, D. D. 389, 393, **528**.  
 James 302, 303, 315, 320,  
 322, 446, **467, 474**.  
 — W. M. **474**.

- Jamieson 312, **474**.  
 Jamot, E. 328, 330, **483**.  
 Jancou 32, **118**.  
 Jancso 312, **474**.  
 Janicki 299, 414, **468**.  
 Janson 66, 151, 168, **179**.  
 Januschke, E. **594**.  
 Janzen 81, **118**.  
 Jarnai, R. **594**.  
 Jausion, H. 326, **481**.  
 Javorski **594**.  
 Jeanselme, M. E. 401, **535**,  
**536**.  
 Jedlicka, F. 189, 215, **225**.  
 Jehle 220, 221, **225**.  
 Jeki **118**, 161, 166, **179**.  
 Jemma, R. 337, **491**.  
 v. Jeney **539**.  
 Jenkel **594**.  
 Jenkins, C. E. 666, 667, **702**.  
 Jenner 37, 40.  
 Jennings, A. 370, **513**.  
 Jensen, W. 560, **594**.  
 Jepsen 363, **509**, **534**.  
 — F. P. **529**.  
 Jerusalemly 337, **491**.  
 Jesionek 214, **225**.  
 Jessen, P. **594**.  
 Jettmar, H. M. 384, 386, **522**.  
 Jewssejenko, S. 557, **595**.  
 Jirnoff **595**.  
 Jochmann 60, 100, **118**, 372,  
**515**.  
 Jodlbauer 67.  
 Joest, E. 547, 548, 557, 558,  
**595**.  
 Johan 93, 103.  
 Johannsen **465**.  
 John **592**, **597**.  
 Johnson 303, 419, **468**, **539**.  
 — R. 654, 673, **701**.  
 Johnston 300, **468**.  
 — J. E. L. 358, **505**.  
 Jolivet 311, **471**.  
 Joly 400, **533**.  
 — P. R. 402, 406, **535**.  
 Jones 324, **474**.  
 — B. 189, 207, 210, 213, 214,  
**225**.  
 — Ch. 189, 207, 210, 213,  
 214, **225**.  
 — Ch. M. **225**.  
 — F. W. C. 393, **528**.  
 Jonesco-Mihaiesti 56, **118**.  
 Jonescu 140, **179**, **595**.  
 Jong, D. A. de 39, 40, 42, **118**,  
 172, **179**, **595**.  
 Jonomura 360, **507**, **508**.  
 Jordan 245, 249, **293**.  
 Jordansky 386, **522**.  
 Jorge 48, 49, 50, 104, **118**.  
 Jörgensen 10.  
 Josefson 368, **512**.  
 Joseph **225**, 234, 281, **292**.  
 Jötten 275, **293**.
- Jouveau-Dubreuil 352, **500**.  
 Joyeux 300, **468**.  
 Juliusberg, M. 39, **118**.  
 Jullien 19, 20, **118**.  
 Jungels 35, **131**.  
 Jungmann, P. 376, **519**.  
 Junker 48.  
 Junot **590**.  
 Jürgens 56, 92, 99, 100, 101,  
 104, **118**, 164, **179**, 372,  
 373, **515**.
- Kadaner 430, **538**.  
 Kadowoki **121**, 176, **180**.  
 Kafka 617, 634, **635**.  
 Kaiser, J. 300, **468**.  
 Kaliski 207, **226**.  
 Kalkbrenner 237, **293**, 646,  
 678, 682, **702**.  
 Kalning 559.  
 Kämmerer 198, **225**, **636**.  
 Kamp, von der 57, **118**.  
 Kandélaki, S. 362, **508**.  
 Kaneko 355, **503**.  
 Kanthock 218, **225**.  
 Kantor 289, **293**.  
 Kapsenberg **636**.  
 Karlinski 350, 410, **500**.  
 — J. **595**.  
 Karlsson, S. 659, **701**.  
 Karvornen 617.  
 Käsewurm **607**.  
 Kassowitz **118**.  
 Kast 220, **225**.  
 Kastle 392, **529**.  
 Kathe **118**.  
 Katsura 433.  
 — S. **528**.  
 Kauder, G. **636**.  
 Kauders 325, **471**.  
 Kaup 622, 633, **636**.  
 Kawabada, K. 402, 404, **536**.  
 Kawakami 299, 303, **468**.  
 Kaznelson, P. 188, 189, 192,  
 203, 206, 210, 211, 212,  
 213, 215, 217, 218, 219,  
 220, **225**.  
 Keates, H. C. 419, **539**.  
 Kehoe, D. 400, **533**.  
 Keining **636**.  
 Kelley 242, **292**.  
 Kelsch 33, 57, 84, 150, **179**,  
 311, **474**.  
 Kempner 327, **484**.  
 Kennedy, J. C. 354, 405, **500**,  
**537**.  
 Kentzler 189, 194, 200, 215,  
 217, 221, **224**.  
 Kenzie, M. **595**.  
 Keppel **496**.  
 Kerandel, J. 384, **522**.  
 Kerl 155, **176**.  
 Kerrest, J. A. 353, **500**.  
 Kerschbaumer 313, 451, **474**.  
 Kersten, H. E. 65, **118**.
- Ketz, A. **595**.  
 Keyser, F. P. **595**.  
 Keysselitz **118**.  
 Keyworth 398, **532**.  
 Khouri 364, **509**.  
 Kier **118**.  
 Kiessig **595**.  
 Kikutaro 417.  
 Kilborne 308, **479**, 560, **610**.  
 Killick-Millard **131**.  
 Kindborg 204, **225**.  
 King 30, 48, 49, 60, 63, 64,  
 65, **118**, **119**, 417, **540**,  
**595**.  
 — A. F. A. 308, 314, 321,  
**474**.  
 — W. V. 370, **474**, **513**.  
 — W. W. 361, **507**.  
 Kinghorn, A. 327, 328, 329,  
 350, **483**, **499**.  
 Kinoshita 314, 316, **474**.  
 Kinsley, A. T. **595**.  
 Kinyon 156, **179**.  
 Királyfi 189, 215, **225**.  
 Kirchner 100.  
 Kirschbaum **476**.  
 Kirstein 32, 70, 73, 76, 77,  
 78, 80, 81, **119**, 167, 168,  
**179**.  
 Kisskalt, K. 230, **293**, 463,  
**542**.  
 Kister 379, **522**.  
 Kitasato, S. 380, 382, 385,  
**522**.  
 Kitt **595**.  
 Klaholt **119**.  
 Klausner 617, **636**.  
 Kleibl, J. 575, **595**.  
 Klein 35, 155, **179**.  
 — E. **528**.  
 — O. 185, 220, 221, **225**.  
 Kleine 304, 392, 424, **468**.  
 — F. K. 327, 328, 329, 331,  
**483**, 578, **595**.  
 Klepzw, K. **595**.  
 Kliem 572, **596**.  
 Kligler, I. J. 653, 664, 666,  
 667, 668, 670, 681, **702**.  
 Klimmer **595**.  
 Kling, C. 367, 368, **512**.  
 Klinger 202, **224**, 617, 618,  
 624, **636**.  
 Klodnitzky 350, 386, **500**,  
**522**.  
 Klose 356, **503**.  
 Klostermann 618, 627, 629,  
 630, **637**.  
 Knab 302, 307, 325, 357, 359,  
**467**, **473**, **504**.  
 — F. **470**.  
 Knoll **595**.  
 Knoepfelmacher 150, 151,  
**180**.  
 Knorr 276, 277, 279, **293**,  
 369, **512**.

- Knorr, M. 641, 644, 646; 671, 675, 677, 678, 679, 683, 684, 688, 689, 697, 698, **702, 703.**
- Knowles, R. 334, 341, 342, 343, 430, **491.**
- Knuth 428.
- Kober 216, **225.**
- Kobler 200, **225.**
- Koby **109.**
- Koch 40, 41, 308, 310, 352, 397, 415, 432, 443, 460, **474, 532.**
- J. 376, **500, 519, 528, 595.**
- R. 232, 327, 350, 351, 364, 378, 394, **483, 500, 509, 522, 540.**
- Kodama, H. **637.**
- Kofoid 176, **179.**
- Kohl-Yakimoff **491, 495.**
- Kohler, E. 576, **595.**
- Kohno 165, 166, **180.**
- Koizumi 360, 361, **507, 508.**
- Kollath, W. 646, 675, 677, 680, 684, 685, **703.**
- Kolle 234, **292.**
- W. 364, 379, 397, 415, 432, **465, 522, 531, 532, 539.**
- Kolmer 284, **293.**
- John A. **637.**
- Kompaneetz **106, 176.**
- Kondo **121, 159, 175, 176, 180, 406, 537.**
- Konew 40.
- D. 575, 578, **596.**
- Konitzer 231, **292, 637.**
- v. Konschegg 155, 166, **179, 180.**
- Konsuloff 319, **474.**
- Kool **596.**
- Kopaczewski **637.**
- v. Korangi **596.**
- Korbsch 236, **293, 376, 519.**
- Korté, de **119.**
- Korteweg 311, **471.**
- Koselkine **470.**
- Koske, F. **590.**
- Kossel 96, **119.**
- Kossowitz, A. 647, 651, 655, **703.**
- Koester 61, **112, 225.**
- Kostryewski, J. **596.**
- Kosuge, I. **468.**
- Kowalewsky, M. **596.**
- Krajewsky, A. **596.**
- Kramer 642, **703.**
- P. H. **537.**
- Kranich 572, 577, **591, 596.**
- Kraus 22, 50, **119, 144, 150, 151, 171, 180, 289, 293, 402, 535.**
- R. 333, 361, **486, 507.**
- Krause 30, **115, 178, 431.**
- A. K. **535.**
- Kreslowsky **596.**
- Kretschmer **636.**
- Kretz 186, 187, 192, 204, **225, 244.**
- Kreuser 397, **532.**
- Krieger 651, **703.**
- Krisowski 206, **225.**
- Kristensen 238, 239, 246, 284, **293.**
- M. 686, **703.**
- Krockiewicz 206, 208, 220, **225.**
- Kron, W. **637.**
- Kronberger 231, **293.**
- Krontowski 396, **532.**
- Krontowsky, A. 390, **528.**
- Krüger, H. **592.**
- Krumbach 31, 32, 33, 45, 57, 58, 65, 73, 75, 77, 78, **119, 146, 148, 149, 180.**
- Krumwiede 78, **119.**
- Kruse 229, 230, 231, **293.**
- Kruse, W. 397, 398, **532.**
- Küchenmeister 299.
- F. **468.**
- Kuczynski **637.**
- M. H. 376, **519.**
- Kudicke 330, 334, 415, 416, 419, **483, 540.**
- Kudo, R. 368, **512.**
- Kuhle **180.**
- Kuhn 351, 356, 416, **501, 503.**
- P. 327, 330, **483, 485.**
- Ph. 399, **533, 534.**
- Külz 35, 36, 63, **119.**
- L. 353, **500.**
- Kumagai 189, 194, 203, 205, 207, 212, 213, 214, 215, 217, 222, **225.**
- Kumberg, Nikolai **596.**
- Kundratitz 150, **180.**
- Kunhardt, J. C. 382, **522.**
- Kunitake Tsuru **593.**
- Kuraoka, H. 380, 382, **522.**
- Kurono, K. 654, **703.**
- Kuroya, M. 657, 674, 694, **702.**
- Kürten **637.**
- Kurtz, F. **596.**
- Küssner 186, **225.**
- Küster 397, 425, **532.**
- H. 386, 387, 394, 400, 404, **522, 530, 534, 535.**
- Kutscher 406, **537, 596.**
- Küttner **596.**
- Kwassawoi **225.**
- Kyrieleis **637.**
- Kyrlé 56, **119, 135, 180.**
- La Frenais, H. M. 336, **489, 494.**
- La Frenaise **527.**
- Labbé, A. 309, **474.**
- Lafont 327, 328, **484.**
- Laforque 364.
- Laigret 356, **503.**
- J. 352, **499.**
- Lakah 364, **509.**
- Lake, G. C. **526.**
- Lalor, O'Gorman 360, **507.**
- Lamarque **586.**
- Lamb 381, 385, 388, **522, 526.**
- Lambert 28, **128, 362, 407, 508, 538.**
- Lammert 372, **515.**
- Lampitt, L. H. 654, **703.**
- Lancisi 308, **474.**
- Landau 617.
- Landmann 69.
- Landsteiner 367, 372, **512, 515, 616, 637.**
- K. 184, 189, 190, 192, 196, 197, 199, 217, **223, 225.**
- Lanfranchi, A. **596.**
- Lang 311, **474.**
- Fr. **596.**
- Langdon **596.**
- Lange **637.**
- E. **596.**
- W. **596, 600.**
- Langen, C. D. de **465.**
- Langer **596.**
- Langerhans **596.**
- Langeron 311, 320, 348, **474, 497.**
- Langru 399, **534.**
- Langstein 189, 206, 214, **225.**
- Laquerière **596.**
- Lasch 50.
- G. 626, **638.**
- Lasseur, Ph. 622, **637.**
- Latapie **293.**
- Lattes, L. **225.**
- Lauckin **596.**
- Lauven, A. van **597.**
- Lavalard **597.**
- Laveran 308, 363, **474, 509.**
- A. 336, 337, 338, 340, 341, 342, 344, 345, 346, 348, 416, 425, **491, 497, 540.**
- Lavier 333, 387.
- Georges **465.**
- Layet 64.
- Lazear 357, **505.**
- Le Fanu **501.**
- Le Prince 325, 359, **475, 505.**
- Leake 49, 50, **119.**
- J. P. 368, **512.**
- Lebailly 231, **293, 354, 443, 501, 516.**
- Leber 363, **509.**
- Leblanc **590.**
- M. U. **597.**
- Leboeuf 390, 401, 402, **535.**
- Lebrado 99, **119.**
- Lebrudo 303, 304, 359, **468.**
- Leclainche, E. **597.**
- Ledingham 334, **492.**
- J. C. G. 389, 390, 397, 399, **528, 532.**

- Lefebvre, M. 401, 402, **536**.  
 Lefrou, G. 352, 356, **499**,  
**503**.  
 Legendre 319, 320, 325, **474**.  
 — J. 360, **507**.  
 Leger, M. 65, **119**, 384, **522**.  
 Léger 311, **475**.  
 Legers 435.  
 Legrain, E. 311, **480**.  
 Legroux, R. 664, 681, 682,  
 683, **700**, **703**.  
 Lehmann, K. B. 698.  
 Lehzen **225**.  
 Leichtentritt 236, 246, **293**,  
**294**.  
 — B. 690, 691, 692, 694, 696,  
**703**.  
 Leiner 150, **180**, 199, **225**,  
 367, **512**.  
 Leiper 304, 305, 414, **468**.  
 Leishman 289.  
 — W. B. 334, 350, 351, 354,  
**491**, **492**, **500**.  
 Leitner 231, **293**.  
 Lemaire 347, **498**.  
 — G. 337, **492**, **495**.  
 Lemm, H. 262, 263.  
 — Hildegard 237, **293**.  
 Lenfeld, J. **597**.  
 Lentz 25, 70, 73, 75, **119**,  
 397, **532**.  
 Leon 306, **468**.  
 Léon 319, **475**.  
 Leonard **597**.  
 — T. M. R. 358, **504**.  
 Leonhardt, E. **637**.  
 Leoni **119**.  
 Leopold **512**.  
 Lépine 200, **225**.  
 Lermoyer **228**.  
 Leschke 96, **119**, 231, 232,  
**293**.  
 Lesieur 69, **119**.  
 Leslar 434.  
 L'Esperance 197, **223**.  
 Lessa, C. **597**.  
 Lesser **637**.  
 Lesslar **528**.  
 Leube 186, 218, **225**.  
 Leuch 54, **119**.  
 Leuckart 299.  
 — R. **468**.  
 Leumann, B. H. F. **521**.  
 Leuschner 686, **705**.  
 Levaditi 22, 30, 31, 32, 40,  
 41, 42, 44, 45, 46, 47, 55,  
 57, 58, **119**, **120**, 136, 140,  
 141, 143, 148, 149, 150,  
 151, 163, 171, 172, 173,  
**180**, 198, **225**, 367, 431,  
 616, **637**.  
 — C. 368, 444, **512**, **540**.  
 Levander 311, **475**.  
 Levi 439, **489**.  
 Levick, Murray 405, **537**.  
 Levinthal 233, 235, 236, 237,  
 246, 247, 249, 262, 280,  
 282, **293**, 667, 679.  
 Levy 211, **225**, 578, **597**.  
 Lévy **493**.  
 Levy-Valensi 199, 202, **225**.  
 Lewis 367, 399, 406, **512**.  
 — F. C. 389, 390, 394, **527**.  
 — T. R. 301, **468**.  
 Lhéritier, A. 337, **492**, **495**.  
 Libert 336, **488**.  
 Libessart, de **120**.  
 Licherei **120**.  
 Lichtenstein, A. **465**.  
 Lichtheim 185, 206, 212, **225**.  
 Lichtwitz 220, 221.  
 Lieb **637**.  
 Lieber **597**.  
 Liebermann 627.  
 Liebers, M. **637**.  
 Liebetanz **597**.  
 Liebig, J. v. 647, 648, 649,  
 650, **704**.  
 Liebling, U. **597**.  
 Liémaux **597**.  
 Lignos, A. 337, 439, **492**.  
 Lindbom 194, 197, 198, 199,  
 201, 212, 215, 222, **225**.  
 Lindsay, J. W. 345, **497**.  
 Lindsay-Sandes, T. 401, 402,  
**536**.  
 Link **597**.  
 Linné 402.  
 Linstow, v. 372, **515**.  
 Liokumowicz, S. **225**.  
 Lippstein 275, **293**.  
 Lipschütz 18, 30, 38, 39, **120**,  
**121**, **126**, 141, 175, **180**.  
 Lisboa, H. M. 446, **540**.  
 Lissauer 204, **225**.  
 Lister 244, **293**.  
 Liston, Glen **475**.  
 — W. G. 379, 380, **521**, **522**.  
 Littmann **597**.  
 Livingstone 350, **483**, **500**.  
 Lloyd 338, **492**.  
 — D. J. 646, 660, 661, 662,  
 663, 665, 666, 667, 670,  
**700**, **704**.  
 — L. 327, 377, **483**, **518**.  
 — L. L. **465**.  
 Lockemann 644.  
 Loeff, van der 3.  
 Löffler 148, **180**, 544, **596**.  
 Logan, W. R. **637**.  
 Loghem, J. J. van 382, 384,  
**522**.  
 Lommel **225**.  
 London **121**, 216, **225**.  
 Long, E. E. 401, **536**.  
 Longfellow 391, 394, 406, **528**,  
**538**.  
 Löns 155, **180**.  
 Looss 299, 301, 302, 303, 304,  
**468**.  
 Lopez Neyra 300, **468**.  
 Lorant 192, 199, **225**.  
 Lord, F. F. 404, **536**.  
 Lorenz **597**.  
 Lorscheid **597**.  
 Lothes **597**.  
 Lotka 314, **475**.  
 Loughnan 48, 50, **115**, **121**,  
 361, **507**.  
 Lounsbury 428.  
 Lovett 367, 459, **512**.  
 Low 299, 303, 305, **468**.  
 — G. C. 310, 327, **478**, **483**.  
 Lowack **597**.  
 Lowe 289, **292**.  
 Löwenhardt 231, 246, **293**.  
 Loewenthal 37, 40, 41, 42,  
 94, 105, **121**, 159, 176, **180**.  
 Löwenthal, W. 236, **293**.  
 Löwit 204, **225**.  
 Löwy 322, **475**.  
 Loy 40.  
 Lubarsch, O. **503**.  
 Lubinski, Herbert 229, **293**.  
 Luca, M. de 362, **508**.  
 Lucksch 141, **180**.  
 Lüdke, H. 199, 200, 205,  
 213, 214, 217, 218, **226**.  
 Ludwig **597**.  
 Lührs 560, 576, **597**.  
 Lumsden 392, **529**.  
 Lundy 285, **292**.  
 Lunin, N. 642, **704**.  
 Luerssen 276, **293**.  
 — A. 678, **704**.  
 Lusena 141, **180**.  
 Lust 367, **512**.  
 Lustig, A. 370, 451, **513**.  
 Lütje **590**.  
 Lutz 307, **470**.  
 — W. 189, 206, 211, **226**.  
 Luzzatti 186, 187, 200, 201,  
 206, 212, **226**.  
 Lyall 244, **294**.  
 Lynch 404, **536**.  
 Lynn **597**.  
 Mac Bryde **539**.  
 Mac Caig, A. 394, **530**.  
 Mac Callum 23, 48, 49, **121**,  
 309, **475**.  
 Mac Clenahan 49, **121**.  
 Mac Crudden, F. H. **587**.  
 Mac Culloch 360, **507**.  
 Mac Donald 48, 49, **109**.  
 — M. B. 654, 655, 656, 657,  
 658, 660, **704**.  
 Mac Fadyan 545, **589**.  
 Mac Kellar, R. 578, **595**.  
 Mac Leod, G. 398, **532**.  
 — J. M. H. 403, **536**.  
 Mac Neal, W. J. **514**.  
 Mac Veil 49.  
 Maccini **597**.  
 Macdonald 312, **475**.

- Macdonald, A. 359, **505**.  
 Macfie 191, 192, 193, 197,  
 222, **228**, 305, 306, 393,  
 404, 416, **468**, **540**.  
 — J. W. S. 326, 328, 329,  
 358, 403, **481**, **484**, **492**,  
**505**, **536**.  
 Machia **598**.  
 Machodin 578, **583**, **597**.  
 Maciel, J. 332, **486**.  
 Mackenzie 185, 186, 191, 193,  
 211, 215, 222, **226**, 302,  
 372, **468**, **515**.  
 — George M. 207, 209, **226**.  
 Mackie 338, 349, 350, 351,  
 354, **500**.  
 — F. J. 396, **531**.  
 — F. P. 335, 336, **482**, **492**.  
 — T. P. 347, **497**.  
 — T. S. 620, **637**.  
 Mackinnon, D. L. 338, **492**.  
 Macrae, B. 394, **530**.  
 Maddox, R. L. 394, **530**.  
 Madie 338.  
 Maggio, C. 333, **486**.  
 Magnin 69, **119**.  
 Magrath 8, 10, 55, **112**, **121**.  
 Magrou, J. 341, 408, **492**,  
**540**.  
 Magwitz **598**.  
 Mahlo, A. **637**.  
 Mahomed 206.  
 Mahu, G. **598**.  
 Maidl, F. 311, **475**.  
 Mairinger **121**.  
 Maitland 245, **293**, 299, 447,  
 448, **468**.  
 Majocchi 401.  
 Majolo, Bonaventura **637**.  
 Makrewsky **598**.  
 Maksutow **598**.  
 Malannah, S. 352, **500**.  
 Malato **127**.  
 Malcolm, J. **598**.  
 Malet 558, **586**.  
 Malone 237, **293**.  
 Malzew 578.  
 Mamroth 199, 201, 202, 203,  
 205, 208, **224**.  
 Manceaux 344, 349, **493**, **497**.  
 Mandelbaum 230, **293**, **637**.  
 — M. **226**.  
 Mangkoewinoto 317, **475**.  
 Mann **112**.  
 Mannaberg 200, 211, 220,  
**226**.  
 Manning 387, 392, 406, **522**,  
**528**.  
 Manninger **598**.  
 Manson 299, 301, 302, 303,  
 305, 308, 309, 311, 414,  
**469**, **475**, **484**.  
 — Patrick 310.  
 Manson-Bahr, P. 396, 397,  
**532**.  
 Manteufel **121**, 152, 176, **180**,  
 301, 351, 380, **466**, **500**,  
**501**, **524**.  
 Manteuffel 41, **129**, **130**.  
 Mantovani, M. **490**.  
 Maplestone 312, **475**.  
 Mara **493**.  
 Marshall, C. J. **598**.  
 Marchand 334, **492**.  
 Marchetti 40.  
 Marchiafava 308, **471**, **475**.  
 Marchoux 357, 446, 449, **505**.  
 — E. 354, 401, 402, 404, **500**,  
**536**.  
 — M. **121**.  
 Marcis, A. 571, **598**.  
 Marcone 41, **598**.  
 Marcovic, D. **598**.  
 Marcuse **598**.  
 Marek 38, 40, 41, 42, **117**.  
 — J. 547, 548, 556, 560, 561,  
 562, **594**, **598**.  
 Mari **598**.  
 Mariante 49, 50, **121**.  
 Marie 30, 31, **121**, 141, **180**,  
 393, **528**, 616, **637**.  
 Marioth **598**.  
 Markl 372, **515**.  
 Marks 557.  
 Marlatt, C. L. **528**.  
 Marman **637**.  
 Marpmann, G. 388, 389, 406,  
**528**.  
 Marshall 337, **492**.  
 — J. C. **599**.  
 Martin, C. J. 380, 383, **520**,  
**522**.  
 — Fr. **599**.  
 Martini 187, **226**.  
 — E. 295, 311, 312, 317, 319,  
 320, 321, 322, 324, 325,  
 353, 372, 373, 375, 380,  
 388, 398, 434, 451, 464,  
**465**, **475**, **476**, **484**, **500**,  
**514**, **515**, **522**, **528**, **542**,  
**599**.  
 — Erich **515**.  
 Martinoki **599**.  
 Martius **180**.  
 Marx 39, **121**.  
 — H. **599**.  
 Marxer 578, **597**.  
 — A. **599**.  
 Marzinowsky 344, 345, 346,  
 348, 454, **497**.  
 Mascher **635**.  
 Mason, C. S. 389, **527**.  
 Massaglia 214, **226**.  
 Massari 7, **113**.  
 Mateescu **599**.  
 Materna 236, **293**.  
 Mathis, C. 384, **523**.  
 Matko 218, 220, **226**.  
 Matschke **599**.  
 Matsuda **121**, 161, 175, **180**.  
 Matsuo 189, 199, 204, 205,  
 214, 215, 217, 218, **226**,  
**228**.  
 Matta, Da 345.  
 Mattiolo 186, 187, 192, 198,  
 200, **226**.  
 Matwejeff, W. N. **599**.  
 Mauswetow, A. **599**.  
 Maver, M. B. 417, **540**.  
 Maxcy 320, 323, **476**, **480**.  
 Maxwell **469**.  
 Mayer **118**, **121**, 322, 327,  
 406, 427, **476**, **483**, **537**.  
 — C. **599**.  
 — H. **637**.  
 — M. 332, 333, 334, 352, 354,  
 366, 416, **484**, **486**, **492**,  
**500**, **510**.  
 Mayerhofer 66, 67, 82, 83,  
**121**.  
 Mayne 314, 322, **476**.  
 — B. **526**.  
 Mayoral **123**.  
 Mazza **476**.  
 Mazzimi **599**.  
 McCalla 417, **540**.  
 McClugage 684, **702**.  
 McCollum, E. V. 654, 655,  
 658, 660, **704**, **705**.  
 McCombie-Young 343, 492.  
 McCoy 403, **536**.  
 — G. W. 361, 381, 388, **507**,  
**523**, **526**.  
 McCrea 376, **519**.  
 McGregor 322, **479**.  
 McKechnie 419.  
 McLean, H. 653, **704**.  
 McLeod, J. W. 653, 672, 697,  
**704**, **706**.  
 McNaught 405, 419, **537**.  
 McNeal 444, **519**.  
 McNee 201, 207, **226**, 375,  
**519**.  
 McRoberts 289, **293**.  
 McWatters **515**.  
 Medeiros **106**.  
 Meder 35, 50, 62, 70, 71, 74,  
 79, **121**, **122**, 139, **180**.  
 Meer 311, **476**.  
 Megaw 375, **515**.  
 — J. W. D. 361, 419, **507**,  
**540**.  
 Megnin 465.  
 Megnin 399, **534**.  
 Mehlis 299.  
 Mehrdorf **592**.  
 Meier 617, 628, 629, **637**.  
 — G. **638**.  
 Meinicke 576, 577, **599**.  
 — E. 617, 618, 625, 630, 632,  
**638**.  
 Meirelles 33, 34, 53, 54, **122**.  
 Meisenblack, R. O. **513**.  
 Mellissidis 344, **496**.  
 Mello, F. de 375, **515**.

- Melnikow 299.  
— W. **469**.  
Meloni **599**.  
Ménard 145, 150, 156, 158,  
168, **176**, **182**.  
Mendel 684, **704**.  
Mendivil **123**.  
Menon 387, **520**.  
— T. K. **489**.  
Mensching **122**, 167, **181**.  
Mense **122**, 382, 404, 415, 428,  
**521**.  
— C. 334, 397, **465**.  
Menzel 414, **540**.  
Meredith, D. 370, **514**.  
Merk 53, **122**.  
Merriman, G. **531**.  
Merzweiler **639**.  
— K. **638**.  
Meschkow, W. **600**.  
Mesnard, J. 664, 681, 682,  
683, **703**.  
Mesnet **226**.  
Mesnil 341.  
— M. **492**.  
Messerschmidt 393, **528**.  
Metschnikoff 432.  
Meunier, H. 678, 679, **704**.  
Mevius 33, 78, **122**.  
Meyer **122**, 161, **181**, 189, 191,  
192, 193, 196, 198, 199,  
200, 201, 203, 204, 205,  
206, 212, 214, 217, 218,  
220, 222, **225**, **226**, 289,  
**293**, 445.  
— E. 193, 205, 212, 220, 221.  
— F. M. **638**.  
— Fr. G. A. **226**.  
— K. F. 432, **540**, 560, **600**.  
Meyer-Betz 185, 221, **226**.  
Michaelis 216, **226**, 560.  
— L. 617, **638**.  
Micheli 215, **226**.  
Miche, H. C. 372, **515**, **540**.  
Michin, N. 571, **600**.  
Mielke, G. 559, **600**.  
Miessner, H. 545, 546, 547,  
548, 554, 557, 558, 560,  
561, 563, 565, 569, 575,  
577, 579, **600**, **610**.  
Migone, L. E. 345, **497**.  
Migot **519**.  
Mihaesti 179.  
Millard **524**, **525**.  
Miller **226**.  
Miller, J. W. 356, **503**.  
Milne 350, **501**.  
Minchin 300, **469**.  
Mino, P. 199, **226**.  
Mironescu 67, 82, **113**.  
Mitchell 49, 50, **122**.  
— J. A. 383, 384, **523**.  
Mittel **600**.  
Mitzmain 314, 322, **476**.  
— M. B. 399, **534**.  
Miyaji 43, 67, 68, 72, **126**,  
142, 144, 148, 163, **182**.  
Miyashita 148, **181**.  
Mohler, R. 560, 575, 578, **600**,  
**601**.  
Mohr 189, 220, **226**.  
Mohr, L. **465**.  
Moellers 350, **500**.  
Mollow 362, 363, **508**.  
Monier-Vinard 339, **494**.  
Monro 206, 207, **226**.  
Monroe, W. M. 357, **504**.  
Montellano, J. F. 323, **476**.  
Monti 4, 7, 52, 56, 91, 98, **122**.  
Montoro **490**.  
— de Francesco, G. 311, **476**.  
Monziols 381, **523**.  
Moody 48, 49, **121**, **122**.  
Moore, A. **601**.  
— J. J. 418, **540**.  
Morales 307, **470**.  
Morawetz 51, 56, 135, 167,  
173, **180**, **181**.  
Morawitz **119**.  
Morax-Axenfeld 686.  
Moreau **601**, **608**.  
Moreschi 231, 616, **638**.  
Morgan 206, **226**, 389, 399,  
**532**.  
— H. J. 697, **700**.  
Morgenroth 190, 193, 220,  
**226**, **227**, 276.  
Morison, J. 398, **532**.  
Moro 187, 189, 191, 192, 193,  
198, 199, 201, 203, 204,  
208, 211, 215, 217, **222**,  
**226**.  
Morosoff 61, 69, 70, 82, 84,  
**122**.  
Morpugo **493**.  
Morris, H. 399, 400, **534**.  
Moryia **522**.  
Mosny, E. 379, 385, **520**.  
Moss 188, 189, 195, 196, 197,  
199, 215, 218, **226**.  
Mössel, K. **601**.  
Motta **601**.  
Moulleron **601**.  
Mouriquand 311, **475**.  
Mrowka 556, **601**.  
Mudge, C. S. 673, 699, **700**.  
Mugliston, T. C. 402, **536**.  
Mühlens 10, 20, 56, 57, **122**,  
315, 322, 324, **476**, **515**.  
Muir 201, 207, **226**, 449, **536**.  
Mulas 56.  
Müller 189, 190, 191, 200,  
201, 203, 204, 205, 206,  
219, **224**, 363, 364, 369,  
438, 442, **509**, **512**, **540**,  
**637**.  
— Alb. 54, **122**.  
— E. 71, **122**.  
— J. 376, **519**.  
— M. 571, 575, 577, **601**.  
Müller, O. Th. 195.  
— R. **122**, 217, **226**, **638**.  
— Th. 358, **505**.  
— W. **601**.  
Mueller 371, **515**, 672.  
Mueller, J. H. 668, 669, **704**.  
Mulzer 29.  
Munk 333, 376, **486**, **519**.  
Muños Medina 300, **468**.  
Murata 146, 147, 150, 152,  
153, 162, **181**.  
Murray, E. G. 664, **704**.  
— T. J. 698, **704**.  
Murri 185, 186, 200, 201, 206,  
214, 218, **226**.  
Musgrave **122**.  
— W. E. **601**.  
Musso **122**.  
Mutermilch, Stefan 395, **530**.  
Myers 206, **226**.  
Naab, J. P. 344, **497**.  
Naczynski **602**.  
Naegele **122**.  
Naegeli **122**, **222**.  
Nakagawa 146, 147, 148, 149,  
152, **181**.  
Nakamura, Y. 213, 218, **226**.  
Nakaniski, K. **602**.  
Namba **226**.  
Nankivell 376, **519**.  
Napier 335, **492**.  
— L. E. 341, 342, 343, **491**,  
Napolitani, M. 362, **509**.  
Narayan **469**.  
Nash 393, **528**.  
— J. T. C. 399, **532**.  
Nathan, E. **638**.  
Nattan-Larrier 218, **226**, 333,  
416, **484**, **486**.  
Naudinat **588**.  
Navarro **478**.  
Negomireanu **602**.  
Negrete 152, **181**.  
Negri 19, 20, 21, **122**.  
Neilson 220, **226**.  
Neisser 56, 544, **602**, **639**, 677.  
Neiva 307.  
— A. 333, **470**, **486**, **487**.  
Neklindoff, S. A. **602**.  
Neligan, A. R. 349, **497**.  
Nelson 391, **528**.  
— R. 341, **492**.  
— V. E. 655, 656, 658, **701**,  
**704**.  
Nencioni **602**.  
Neri, Filippo 434, **540**.  
Neseni, R. 559, **602**.  
Neubauer 616, 617, **635**.  
Neufeld 50, 68, 161, **181**, 196,  
**226**, 231, 236, 238, **293**.  
Neukirch 371, **515**.  
— P. 624, **638**.  
Neumann 350, 351, **500**, **505**,  
576, **599**.



- Neumann, R. O. 345, 430, **497**.  
 Neumann-Mayer **465**.  
 Neustädter 367, **512**.  
 Nevermann, L. **602**.  
 Neveu-Lemaire **465**.  
 Nevin, M. 367, **512**, **523**.  
 Newcomb, C. 352, **500**.  
 Newham, H. B. 328, **484**.  
 Newman 339, **492**.  
 Newsholme, A. 399, **532**, **533**.  
 Newstead, R. 330, **484**.  
 Nicholas, G. E. 394, **530**.  
 Nicholls 390, **528**.  
 — L. 355, **502**.  
 Nichols 303, **469**.  
 Niclot 311, **476**.  
 Nicolas 578, **591**, **602**.  
 Nicolau 22, 30, 31, 32, 40, 41, 42, 44, 46, 58, **119**, **120**, 140, 141, 143, 148, 149, 150, 151, 163, 171, 172, 173, **180**.  
 Nicoll 300, 306, **469**.  
 — W. 389, 390, 394, **529**.  
 Nicolle 19, 20, **122**, 231, **293**, 344, 348, 349, 371, 372, 373, 416, 435, 497, **515**, **516**, **602**.  
 — C. 336, 337, 338, 339, 340, 343, 352, 354, 363, **491**, **492**, **493**, **500**, **501**, **509**.  
 — Ch. **523**.  
 — L. **602**.  
 — M. 408, 443, **540**, **602**.  
 Niederhoff **638**.  
 Nieschulz, O. 341, **493**.  
 Nijland 60, 63, 65, 74, **122**.  
 Nikanorov, S. M. 384, **523**.  
 Nikolskij, A. W. **602**.  
 Nikolsky, A. **602**.  
 Nile **539**.  
 Nissl, J. 577, **602**.  
 Nissle 218, **226**.  
 Niven, J. 392, 398, **529**.  
 Nobel **226**.  
 Nobl 56, 57, **122**, 150, **181**.  
 Noc 358, **505**.  
 — F. 356, 381, **503**, **523**.  
 — M. 400, **536**.  
 Nocard **122**, 400, 545, 546, 551, 558, 578, **602**, **603**.  
 Nocht, B. **465**.  
 Noda 187, 189, 191, 192, 193, 198, 199, 201, 203, 204, 208, 211, 215, 217, **222**, **226**.  
 Nodake 20, 21, 30, **122**, 142, 146, 147, **181**.  
 Noé 299, 303, **469**.  
 Noè, G. **467**.  
 Noguchi 29, 30, 85, **123**, 139, **181**, 356, **503**.  
 — H. 358, 359, 368, **505**, **512**.  
 Nogue, M. 356, **503**.  
 Nolf 220, **226**.  
 Nöller 375, 424, 439, **516**.  
 — W. 334, 338, 341, **484**, **493**.  
 Noniewitsch, E. 556, **603**.  
 Nonne 617, **638**.  
 Noordhoek-Hegt 63, 65, **123**.  
 Nothnagel 48, 186, **226**.  
 Nott, J. 308, **476**.  
 Nouri, Osman 19, 20, 21, **126**.  
 Novakovicz 236, 238, **294**.  
 Novotny 150, **181**.  
 Novy, F. G. 337, **493**.  
 Nowack **123**.  
 Nowiko **603**.  
 Numan Bey, Suleiman 372.  
 Numann 40.  
 Nuñez-Tovar 307, **470**.  
 Nussbag 571, **603**.  
 Nuttal 375, 392, 400, 406, **516**, **534**.  
 — G. 363, **502**, **509**.  
 — G. H. 306, **465**.  
 — G. H. F. 379, 386, 387, 389, **484**, **523**, **529**.  
 Nuttall 351, 399, **476**, **534**.  
 — G. H. F. 350, **501**.  
 Obermayer 200, 201, **225**.  
 Obermeier 350.  
 O'Connor, F. W. 326, 443, **481**.  
 Odaira 235, 281.  
 Odeira **293**.  
 Odlum, W. H. 392, 393, **529**.  
 Odriozola, E. **510**.  
 — M. 365, 366, **510**.  
 Ogata, M. 378, 386, 417, **523**.  
 O'Gorman 363, **508**.  
 Ohly 56, **123**.  
 Ohtawara **123**, 139, 142, 143, 172, **181**.  
 Okawachi 146, 147, 160, 162, **181**.  
 Olitzki 285, 373, **516**.  
 Oliveau **474**.  
 Oellecker 442.  
 Oeller, H. **638**.  
 Olsen 231, 247, **294**.  
 — O. 682, 683, **704**.  
 Olt **603**.  
 O'Malley, John J. 388, **526**.  
 Ondarra 34, **123**.  
 Onslow 662, 665, **700**.  
 Opie **519**.  
 Oppenheimer 23, **121**.  
 Oprisanu **603**.  
 Ordelt, St. **603**.  
 Orenstein 325, 359, **475**, **505**.  
 Oringault, E. 339, **493**.  
 OrNSTEIN, O. 626, **638**.  
 Orr, I. H. 644, **705**.  
 Osborne 674, 684, **704**.  
 Oskolkoff **603**.  
 Oskolkow **613**.  
 Osler, W. 398, **533**.  
 Ossikowski **603**.  
 Osterwald 311, **479**, **480**.  
 Ostwald, Wo. 624, **638**.  
 Otten, L. 379, 381, 384, 385, 387, **523**, **524**.  
 Ottenberg 207, **226**.  
 Otto 356, 358, 372, **503**, **505**, **516**.  
 — R. **638**.  
 Ouzilleau, F. **484**.  
 Oyuela, A. M. **603**.  
 Pagniez 221, **223**.  
 Palakowsky **534**.  
 Paldrock, A. 401, 402, **536**.  
 Palfrey **519**.  
 — F. W. **518**.  
 Palladius 308, **476**.  
 Pallas 299, **469**.  
 Palm 167, **181**.  
 Palmas 155, **177**.  
 Panisset 575, **603**, **613**.  
 Pannizza **603**.  
 Pante **603**.  
 Papamarku 231, 236, 238, **293**.  
 Papasoff **603**.  
 Pappenheimer **519**.  
 Paraf, J. 396, **533**.  
 Paranhos 401, **534**.  
 Parham 401, **536**.  
 Paris 617, **638**.  
 Park 241, 243, 274, **294**.  
 Parker 280, 357, **505**.  
 — Fr. **123**.  
 — R. R. 402, 417, 418, **529**, **535**, **541**.  
 Parrot **479**.  
 — L. 345, 348, 349, **497**, **498**.  
 Parsons, H. H. **540**.  
 Parth, K. 571, 579, **603**.  
 Paschen 14, 16, 17, 21, 24, 25, 27, 34, 35, 39, 41, 52, 53, 56, 57, 60, 62, 63, 70, 73, 78, 95, 96, 97, 98, 99, 100, **123**, **124**, 135, 139, 144, 145, 154, 156, 160, 164, **181**, 231, **294**.  
 Pasteur, M. L. 647, 648, 649, 650, 655, **704**.  
 Patel, P. G. **539**.  
 Paton, J. B. 655, **701**.  
 Patterson, S. W. 376, **519**.  
 Patton 346, 347, **497**.  
 — W. S. 334, 335, 336, 338, 339, 340, 343, **493**, **494**, **465**.  
 Paul 20, 21, 22, 52, 54, 61, 65, 72, 87, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 100, 101, 102, 103, 104, 105, **124**, 164, **181**, 618, 628, 630, **635**.  
 — Fr. 185, 221, **226**.  
 Pauli 618, **638**.  
 Pauron 275, **292**.  
 Pavy 185, **226**.

- Pawlowitsch, J. **603**.  
 Peacock **519**.  
 Pearce **586**.  
 Peard **593**.  
 Pearse **381, 523**.  
 Pécus **40**.  
 Pedroso **345, 349, 496**.  
 Péhu **226**.  
 Péju **311, 476**.  
 Pel **190, 226**.  
 Pellegrino **490**.  
 Penberthy **603**.  
 Penel **301, 469**.  
 Pennecke **236, 293**.  
 Penning **603**.  
 Pereira da Silva **407, 538**.  
 Pernet **197, 198, 224**.  
 Perrier, E. **331, 332, 484**.  
 Perroncito **603**.  
 PERRUCCI, P. **603**.  
 Perry, E. L. **476**.  
 — H. M. **342, 494**.  
 Peryassú **308, 322, 476**.  
 — A. **403, 470, 536**.  
 Pesch **276, 294, 638**.  
 Peschtsitsch **603**.  
 Peter, B. **604**.  
 Peters **584, 604**.  
 — O. H. **399, 533**.  
 Petit **311, 337, 338, 363, 476, 491, 509**.  
 Petow **609**.  
 Petrie **463, 484**.  
 — G. F. **382, 383, 384, 523**.  
 Petrini **578**.  
 Petropawlowski, N. J. **557, 604**.  
 Petrowsky **604**.  
 Petsch **604**.  
 Pettenkofer **436, 450, 463**.  
 Petterson **124**.  
 Pettersson **367, 368, 512**.  
 Peuch **40, 41, 42, 124**.  
 Pezza **476**.  
 Pfeiffer, E. **13, 19, 124**.  
 — L. **3, 4, 7, 23, 37, 40, 41, 55, 56, 91, 98, 101, 124, 125, 137, 604**.  
 — R. **308, 476, 675, 684, 686, 704**.  
 — Richard **229, 230, 232, 233, 234, 235, 236, 238, 241, 242, 246, 247, 274, 281, 290, 291, 292, 294**.  
 Pfeiler, W. **446, 565, 568, 571, 572, 575, 578, 579, 604, 605, 606**.  
 Phalen **303, 469**.  
 Philip, W. M. **384, 386, 387, 523**.  
 Phisalix **65, 106**.  
 Piana **125**.  
 Pianese, G. **336, 494**.  
 Piccininni, F. **382, 432, 523**.  
 Pick **189, 199, 200, 201, 204, 212, 213, 219, 224, 361, 508**.  
 Pieck **586**.  
 Pierce **421, 540**.  
 — W. D. **389, 404, 465, 538**.  
 Piéry **167, 181**.  
 Pinoy **40**.  
 Pinkan **40**.  
 Pinkerton, H. **518**.  
 Pino-Pou, R. **352, 501**.  
 Pinoy, E. **445, 540**.  
 Pinto **333, 486**.  
 Piras **320, 476**.  
 Pirquet, v. **125, 151, 154, 162, 164, 175, 181**.  
 Pissin **73**.  
 Pittaluga **348, 498**.  
 — G. **323, 476**.  
 Piul **606**.  
 Pizzini, L. **405, 537**.  
 Pla **606**.  
 Placidi **45, 58, 117, 139, 179**.  
 Plang **125**.  
 Plange **49**.  
 Plehn **48, 50, 51, 54, 125**.  
 — A. **311, 317, 322, 366, 407, 427, 477, 510**.  
 Plimmer **4, 127**.  
 Plotz **23, 27, 125, 373, 516**.  
 Podaska **578**.  
 Podkopajew **606**.  
 Poel, van der **603**.  
 Pohl-Pincus **125**.  
 Pohle, M. **606**.  
 Poirson **516**.  
 Pokschichewski **606**.  
 Polak Daniels **207, 226**.  
 Poletaëff, W. S. **606**.  
 Polizzotti **477**.  
 Poljakoff **606**.  
 Pollaci **181**.  
 Poenaru **39, 41, 125**.  
 Ponder **274, 294, 406, 537**.  
 Ponfick **211, 226**.  
 Po nondorf **35, 40, 41, 42, 125, 139, 181**.  
 Pons, C. **328, 484, 494**.  
 Pontano **310, 406, 477, 537**.  
 Poole, A. K. **705**.  
 Pope, G. **606**.  
 Popesco, J. **613**.  
 Popesen, Stefan **606**.  
 Poppe, K. **606**.  
 Poeppelmann **231, 294**.  
 Popper **186, 226**.  
 Porges **220, 221, 227, 616, 617, 628, 629, 635, 637**.  
 Porter **499**.  
 — A. **338, 340, 341, 342, 489, 494**.  
 Poskin, A. **311, 477**.  
 Postulka **96, 125**.  
 Potel **516**.  
 Pothier **357, 505**.  
 Poetschke **606**.  
 Potts **371, 516**.  
 — W. H. **484**.  
 Pötzl **637**.  
 Poudman **63, 125**.  
 Pound **386, 523**.  
 Povitzky **243, 248, 294**.  
 — O. R. **606, 679, 706**.  
 Powell, J. L. **311, 477**.  
 Power **66**.  
 Prášek **195, 227**.  
 Prausnitz **232, 294, 399**.  
 Preisick **125**.  
 Preiss **594**.  
 Preisz, H. **558, 606**.  
 Prell **231, 232, 294, 311, 320, 323, 477**.  
 Prentice, G. **331, 332, 484**.  
 Prettner, M. **545, 578, 606**.  
 Preuss, N. **607**.  
 Preusse **606**.  
 Preyss, W. v. **678, 702**.  
 Pribram, H. **197, 198, 199, 200, 202, 212, 227**.  
 Price, J. D. **334, 494**.  
 — L. **606**.  
 Pricolo **606**.  
 Prignaca, P. **606**.  
 Pringault **311, 411, 416, 472**.  
 — E. **405, 487, 537**.  
 Pringsheim **200, 205, 212, 220, 227**.  
 — H. H. **651, 652, 654, 705**.  
 Prior **212, 221**.  
 Pritchett **243, 294, 444, 541, 542, 675, 705**.  
 Proca **125**.  
 Profé **607**.  
 Progulski **160, 181**.  
 Proescher **23, 26, 27, 125**.  
 Proust **400, 534**.  
 Prowazek, v. **8, 9, 10, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 34, 38, 39, 40, 43, 50, 55, 56, 57, 66, 67, 68, 72, 116, 125, 126, 133, 142, 144, 145, 147, 148, 151, 159, 163, 171, 173, 182, 354, 363, 372, 373, 415, 465, 501, 509, 516**.  
 Prus **607**.  
 Pruschkowski **607**.  
 Przibram **126**.  
 Pugliese **126**.  
 Puntoni **392, 529**.  
 Purdy **393, 529**.  
 Patcher **607**.  
 Putzeys **607**.  
 Quarelli **289, 294**.  
 Querner **221, 224**.  
 Quell **392, 529**.  
 Raadt, O. L. E. de **384, 387, 523, 524**.  
 Rabieaux, A. **607**.  
 Rabinowitsch **24, 126, 350, 501**.

- Rabinowitsch, L. 327, **484**.  
 — M. 373, **516**.  
 Racca **607**.  
 Radulesco 56, 57, **128**.  
 Railliet **465**.  
 Raimbert, A. 399, **534**.  
 Rajar, J. **607**.  
 Ralfe 207, **227**.  
 Ram Taran Sen **495**.  
 Rand 421, **540**.  
 Ransom 300, **469**.  
 Ranvier 394.  
 Ranzi **119**.  
 Rapoport 284, **294**.  
 Rappisardi, S. **638**.  
 Rassau **607**.  
 Rathery **121**.  
 Rauh 62, 75, **126**.  
 Ravaut 345, 348, **498**.  
 Ravena, E. **607**.  
 Raybaud 379, 380, **521**.  
 Raynal 37.  
 Raynaud 150, **182**.  
 Reber **227**.  
 Recio 359.  
 Reece, R. J. 38, **126**.  
 Reed **126**, 156, **182**, 357, **505**.  
 — G. 644, **705**.  
 — W. 393, **529**.  
 Rees 310, **477**.  
 Reese 52, 53, 54, **117**.  
 Reesen, H. E. **607**.  
 Rehns **126**, **182**.  
 Reich 196, **225**.  
 Reichenow 329, 423, **484**.  
 Reicher 220, **226**, **227**.  
 Reiff, J. **607**.  
 Reilly 141, **182**.  
 Reinhardt 344, **498**.  
 — R. 560, **607**.  
 Reimicke **607**.  
 Reinstorf 391, 394, 396, 406,  
**529**, **533**, **538**.  
 Reischauer 39, **126**.  
 Reiss 200, 218, **227**.  
 Reissner 64, **126**.  
 Reiter 40, 56.  
 — H. 356, **503**.  
 Remlinger 19, 20, 21, **126**.  
 Remnert **607**.  
 Renaud 435, **524**.  
 Renault 339, **494**, 545.  
 Renaux, E. 619, **638**.  
 Renesse, H. v. 369, **512**.  
 Renshaw 375, **519**.  
 Répín **126**.  
 Rettger 661, **705**.  
 Révész, G. **607**.  
 Reynolds 319, **471**.  
 Ribas 48, 357, **505**.  
 Rice 358, **505**.  
 — L. 360, 361, **506**, **507**.  
 Richet 433, 434, **529**, **540**.  
 Richter **607**.  
 Richters, E. 576, **607**.  
 Ricketts **126**, 371, 373, 417,  
 418, **516**, **540**, **541**.  
 Rickmann **607**.  
 Riedmüller, L. 683, **706**.  
 Riegel 206, **227**.  
 Rieger **607**.  
 Riegler **587**.  
 Riegler, P. 545, 578, **607**.  
 Riemer 376, **519**, **607**.  
 Rietschel 206, 214, 218, **227**.  
 Rietz **539**.  
 Riezly **465**, **509**.  
 Rinconez **470**.  
 Ringenbach 65, **126**, 305, **469**.  
 Risel 35, 61, 62, 80, **126**.  
 Risique Cebrian 348, **498**.  
 Rissling **607**.  
 Ritzenthaler **607**.  
 Rivas 404, **536**.  
 Rivers, T. M. 679, 686, 687,  
 688, **705**.  
 Rizzi 320, 321, **477**.  
 Roadhouse **608**.  
 Robcis **608**.  
 Roberg, David N. 394, **530**.  
 Roberts, S. R. 370, **514**.  
 Robertson 211, 694.  
 — A. 333, 355, **487**, **502**.  
 — H. Mc. G. 385, **524**.  
 — M. 327, 328, **484**.  
 — O. 189, 196, **223**.  
 — O. H. 216, **227**.  
 — R. C. 657, 658, **705**.  
 Robin 185, **227**.  
 Robinson 371, **516**.  
 — E. M. 442, **541**, **608**.  
 — G. H. 380, **524**.  
 Robles 305, **469**.  
 Rocha-Lima, Da 17, 21, **126**,  
 297, 332, 354, 361, 365,  
 366, 372, 373, 374, 376,  
 377, **486**, **501**, **510**, **517**,  
**519**.  
 Rodenwald, E. 64, **127**.  
 Röder **608**.  
 Rodes, M. 684, **700**.  
 Rodet 186, **227**.  
 Rodhain 305, 450, **469**.  
 — J. 328, 331, 338, **484**, **494**.  
 Roéland **608**.  
 Roger 55, **127**, **227**.  
 Rogers 327, 431, 443, 449, **484**.  
 — L. 334, 343, **494**.  
 — S. 403, 404, **536**.  
 Rohrer 206, **227**.  
 Rolande 402.  
 Roloff **608**.  
 Romano **608**.  
 Römer 401, 402, **512**, **536**,  
 693.  
 Roncaglio **608**.  
 Roos 245, **294**.  
 Root 319, **471**, **477**.  
 — F. M. 326, **481**.  
 Roepke **605**.  
 Rose 236, **294**.  
 — William **608**.  
 Rosen 299, 414, **468**.  
 Rosenau 244, 357, 392, 404,  
**505**, **529**.  
 — M. J. 368, **513**.  
 Rosenbach 185, 186, 207, **227**.  
 Rosenberg 367, **512**.  
 Rosenberger, G. **517**.  
 Rosenbusch 361, **507**.  
 — F. 333, **486**.  
 Rosenow, E. C. 432, **541**.  
 Rosenthal 220, 221, **223**, **226**,  
**227**.  
 Rosin 185, 189, 199, 200, 202,  
 203, 204, 206, 210, 211,  
 222, **227**.  
 Ross 299.  
 — E. H. 361, 405, **507**, **537**.  
 — P. 350, **501**.  
 — Ph. H. 65, **127**.  
 — Ronald 309, 310, 312, 313,  
 314, 316, 317, 318, 320,  
 321, 323, 341, 451, 460,  
**477**, **478**, **494**.  
 Rössignol **601**, **608**.  
 Rössle 198.  
 Rostaine 189, 190, 192, 204,  
 213, 214, 219, **228**.  
 Roth 214, **227**.  
 — P. B. 368, **513**.  
 Rottschalk 557.  
 Rouaud **608**.  
 Roubaud 310, 311, 312, 315,  
 316, 319, 320, **478**.  
 — E. 326, 327, 328, 329, 340,  
 347, 414, **481**, **484**, **494**,  
**498**.  
 Rouché 361, **507**.  
 Rouffard **127**.  
 Rouget 19, 21, 22, **127**.  
 Rous, P. 216, **227**.  
 Roux 38, **127**.  
 Rovelli, G. 300, **467**.  
 Row, R. 339, 342, 346, **494**,  
**498**.  
 Roy 304, **469**.  
 Royer 544.  
 Rubner, M. 653, **705**.  
 Rucker, W. S. 417, **541**.  
 Rudenko **607**.  
 Rudolf 571, **608**.  
 Rudolph 48, 50, **127**.  
 Rudolphi 299.  
 — C. A. **469**.  
 Rudowsky **608**.  
 Ruffer 4, **127**.  
 Ruge 62, **127**, 397.  
 Ruppel, W. G. 626, **638**.  
 Ruppert **608**.  
 Russ 322, **478**.  
 — V. K. 360, **508**.  
 Russel 353, 355, **501**, **516**.  
 Rutschkin, W. **608**.  
 Ruzicka 198, **224**.

- Ryder, J. A. 394, **530**.  
 Ryle 356, **503**.  
 Rytma, J. R. 189, 192, 195, 204, 210, **224**.  
 Sabarèanu 617, **638**.  
 Sacco 40, **127**.  
 Sachs 53, 190, **227**, 571, 631.  
 — H. 617, 618, 624, 625, **638**, **639**.  
 Sack 311, **478**.  
 Sacquepée 229, **294**.  
 Sadowski 545, 578.  
 Sahli 50, 105, **127**, 289, **294**.  
 Saito 175, 176, **182**.  
 Sakharoff **478**.  
 Sala, G. 444, **541**.  
 Salazar 375, **517**.  
 Salén 190, **227**.  
 Salimbeni 357, **505**.  
 Salin 198, 199, 200, 201, 202, 207, 211, 221, **224**.  
 Salmon 7, 98, **127**, 139, **182**.  
 Salomon 616, 617, **635**.  
 Salvat y Navarro 324, **478**.  
 Salvini 150, **182**.  
 Sambon 299, 301, **469**.  
 — L. W. 310, 370, **478**, **514**.  
 Samborski, S. J. **608**.  
 Samuely **639**.  
 Sanarelli, G. 395, 432, 446, **531**.  
 Sandes 401.  
 Sandilands, J. E. 399, **533**.  
 Sandwith 371, **517**.  
 Sanfelice 141, 175, **182**, **608**.  
 — F. 41, **127**.  
 Sangiorgi, G. 330, **485**.  
 Sant' Anna, J. F. **482**.  
 Santori 19, 21, 66, **127**.  
 Santos, A. C. Dos **482**.  
 Sarlo-Bisogni, Fr. 362, **508**.  
 Sarrailhé 362, **508**.  
 — A. 361, **507**.  
 Sato 146, 147, 148, 150, 156, 157, 158, 159, 162, 164, 165, 168, 170, **182**, 239, 284, **294**.  
 Sauerbruch, F. 464, **542**.  
 Saunders, E. W. 369, **513**.  
 Savtschenko 198, **227**.  
 Sawitzky, P. 575, **608**.  
 Sawtschenko, J. D. 394, **531**.  
 Sawwaitof **608**.  
 Sazerac, R. 653, **705**.  
 Schaburoff, A. **608**.  
 Schade **608**.  
 Schädel **292**.  
 Schadrin, N. **608**.  
 Schaeffer **121**.  
 Schaffer, H. 644, **700**.  
 Schaffter, C. **608**.  
 Schamberg **127**.  
 Schanty **608**.  
 Scharps **608**.  
 Schattenfroh **608**.  
 Schaudinn 309, 312, 415, **478**.  
 Schawlowsky **608**.  
 Scheer 284, **294**, **639**.  
 — van der 311, **478**.  
 Scheffler, F. 572, **605**.  
 Scheidemantel **227**.  
 Schellack 351, **501**.  
 Scheller 251.  
 Schellong, Fr. 207, 220, 221, **227**.  
 Schereschewsky-Portnoff, Olga 381, **524**.  
 Schereschewsky 617, **635**.  
 Scheube 303, **469**.  
 Schiassi 201, 202, 211, 219, **227**.  
 Schick 150, **181**.  
 Schidorsky **634**.  
 Schiemann 236, **294**.  
 Schierge, M. **638**.  
 Schiff, F. **508**.  
 Schilling 40.  
 — Claus 331, **485**.  
 — M. 64, **127**.  
 — V. 361, 362, 363, **508**.  
 Schindelka 562, **608**, **609**.  
 Schindler **609**.  
 Schirnoff, A. S. 575, 577, **615**.  
 Schlaffke, K. **609**.  
 Schlautmänn **127**.  
 Schlegel **609**.  
 Schlesinger, M. J. **518**.  
 Schlie-Syfang **609**.  
 Schlikoff 206, **227**.  
 Schmetzer, B. **609**.  
 Schmid, G. 39, 41, 54, **127**.  
 Schmidt 231, 246, 249, **294**.  
 — H. **639**.  
 — J. **609**.  
 — P. 616, 621, 622, 623, 628, **639**.  
 Schmitt 84, 86, **116**, 162, **179**.  
 Schmorr 230, **294**.  
 Schnabel **503**, **517**.  
 — A. 444, **539**, **541**.  
 Schneider 160, 163, **182**, 204, **227**, 255, 276, **294**, 299, **609**.  
 — A. 300, **469**.  
 — R. **609**.  
 Schnürer, J. 557, 559, 560, 561, 575, 578, **609**.  
 Schöbl 63, 65, **127**.  
 — O. 387, **524**.  
 Schobotz, H. 41, **128**.  
 Schokhor **470**, **491**.  
 Schömmer **606**.  
 Schöneke **609**.  
 Schöning, H. W. **609**.  
 Schönwerth 429, **541**.  
 Schoo 311, **478**.  
 Schottmüller 230, **294**.  
 Schourenkoff **497**.  
 Schow **613**.  
 Schreiber **127**.  
 — O. 559, **609**.  
 Schroetter, v. 349, **498**.  
 Schrupf **128**.  
 Schuberg 327, 351, 380, 399, 406, 416, **485**, **501**, **524**, **534**, **538**.  
 — A. 309, **478**.  
 — S. A. 41, **128**.  
 Schubert, B. 565, 569, 573, 578, **609**, **610**.  
 Schüffner 315, 317, 319, 321, 322, 325, 427, **478**, **479**.  
 Schultze 206, **227**, **610**.  
 Schulz 13, 19, 22, 23, **128**, 244, **292**.  
 — K. **610**.  
 Schulze 306.  
 — A. **610**.  
 — H. **470**.  
 Schumacher 214, 379, **522**.  
 Schurig 211, **227**.  
 Schürmann 617.  
 — H. 396, **533**.  
 Schüssler **517**.  
 Schütz **609**.  
 — W. 544, 545, 548, 551, 563, 565, 569, 572, **610**.  
 Schwartz, M. **610**.  
 Schwarz 363, **509**.  
 Schweinitz, v. 560, **610**.  
 Schwesinger 48.  
 Schwetz, I. 330, **485**.  
 Scordo, F. 335, 341, **494**, **495**.  
 Scott 52, 97, 104, **128**, 406, **538**.  
 — J. 389, 390, 394, **529**.  
 — J. W. 419, 439, **540**, **541**.  
 — L. C. 360, **507**.  
 Sdrowski **531**.  
 Sédan 434.  
 — J. **529**.  
 Sedgwick, W. T. 393, **529**.  
 Seebach, W. 672, **705**.  
 Ségala, J. 373, **514**.  
 Segovia **487**.  
 Seidelin, H. 359, **505**, **507**.  
 Seidell, A. 672, 674, **705**.  
 Seiffert 24, 25, 60, 73, 79, 80, **128**, 366, **510**.  
 Seligmann 236, 238, 252, 255, **294**.  
 Sella 314, 319, 320, 325, **473**, **478**.  
 Sellards 417, **541**.  
 — A. W. **510**.  
 Selter 230, 231, **294**.  
 — H. **639**.  
 Selwyn-Clarke 352, **501**.  
 Semeder, F. 311, **478**.  
 Semmer 556, 578, **610**, **611**.  
 Senator 207, 212, **227**.  
 Senevet 347, 439, **495**, **498**.  
 Serebrenikoff 23, 64, 65, 66, 71, **129**.  
 Sereni **128**.

- Sergent, E. 310, 311, 315, 317, 319, 320, 322, 323, 335, 337, 341, 347, 349, 351, 352, 353, 354, 371, 372, 373, 427, 478, 479, 485, 492, 495, 498, 501, 502, 517.
- Serra 401, 402, 536.
- Sewell 322, 479.
- Seyderhelm 416, 541.
- Shakespeare, E. O. 393, 529.
- Sharp 245, 249, 293.
- Sharpe 314, 475.
- Shattock, G. S. 611.
- Shattuck, G. Ch. 303, 469.
- Shaw, E. B. 540.
- Shearer, C. 663, 664, 705.
- Sheppard 367, 459, 511, 512, 513.
- Shernington 611.
- Sherwood, F. F. 655, 656, 701.
- Shiga 522.
- Shochor 347, 498.
- Sholly, v. 294.
- Shortt 335, 336, 341, 342, 347, 495, 496.
- Sibthorpe, E. H. 531.
- Sicherer, v. 4.
- Siebold 299.
- Siedlecki 309, 478.
- Siegel 6, 20, 23, 128.
- Siegmund 611.
- Sigmund, J. 611.
- Sikora, H. 372, 373, 374, 375, 377, 517, 519.
- Sikorsky 128.
- Silberschmidt 104.
- W. 52, 128.
- Siler, J. F. 371, 514.
- Silva, Da 332, 434, 486.
- E. P. Da 337, 338, 339, 487, 495.
- Silveira, Da 345, 498, 611.
- Silvestri, T. 185, 227.
- Simmonds, M. 394, 531.
- Simon 97, 104, 128, 397, 533.
- Simoncini; G. B. 611.
- Simond 309, 357, 358, 479, 505.
- P. L. 378, 479, 524.
- Simpson 128.
- R. J. S. 393, 529.
- Simson 122.
- Singer 150, 182.
- Sinton, J. A. 352, 502.
- Sion 56, 57, 128.
- Siredey 186, 201, 227.
- Sirena 611.
- Sison, A. G. 601.
- Sittmann 611.
- Skelton 401, 536.
- Skinner 387, 524.
- Skrop, F. 620, 639.
- Slatineano 234, 294.
- Sluys, D. v. d. 611.
- Small 244, 294.
- Smith 308, 404, 479, 536.
- F. 361, 507.
- Graham 465.
- R. O. A. 341, 491.
- Snyders, E. P. 393, 529.
- Sobel, J. 407, 538.
- Sobernheim 50, 54, 55, 128, 133, 164, 165, 182, 236, 238, 294.
- Sobonow 611.
- Soden, I. v. 671, 705.
- Sohle 601.
- Solmzew, S. 611.
- Solovtzov 128.
- Sommer 536.
- Sonntag 639.
- Sonsino, P. 469.
- Sorapure 518.
- Sorel, F. 536.
- Sörensen 671.
- Sorgente 186, 187, 200, 201, 206, 212, 226.
- Soulié, M. H. 311, 479.
- Sousa, Jacinto de 515.
- Southey 206, 227.
- Souza, G. de P. 654, 705.
- Spagnolio, G. 338, 341, 495.
- Spassky 611.
- Spencer, R. R. 418, 541.
- Spillman 404, 536.
- Spinola 37, 40, 41, 128.
- Spiro 635.
- Sprehn 415, 541.
- Srodowski 446.
- Ssolnzew 611.
- Ssulín, B. 611.
- Staddon 362, 508.
- Staehelin, R. 465.
- Stahmann 611.
- Stancanelli 346, 498.
- Standfuss 605.
- Stanein 611.
- Stankowicz 637.
- Stannus, H. S. 370, 514.
- Stargardt 128.
- Starobynsky, A. 502.
- Stavrescu 611.
- Stedefeder 557, 611.
- Steenis, P. B. van 379, 382, 384, 524.
- Steenstrup 299.
- Steffan 330, 485.
- Stefko, W. 360, 507.
- Steicessen 607.
- Stein 299, 469, 611.
- Steinbach 611.
- Steinbeck 40, 42.
- Steiner, G. 359, 506.
- Steinhardt 28, 71, 72, 76, 128.
- Steinmetz 597.
- Stempel 185, 214, 227.
- Stempell 311, 479.
- Stephan 231, 294.
- Stephens 327, 485.
- Stephens, J. W. W. 316, 317, 479.
- Stepp, W. 642, 705.
- Stern, R. 620, 639.
- Sternberg 156, 157, 179, 182.
- Steudel 322, 363, 479.
- Stévenin 406, 537.
- Stevenson, H. C. 654, 673, 701.
- Stewart 299.
- F. H. 469, 470.
- Stichel 289, 293.
- Stickdorn, W. 559, 609.
- Sticker 39, 121, 509.
- G. 378, 384, 386, 394, 404, 463, 524, 529, 542.
- Stiennon 607.
- Stiles 509.
- Ch. W. 300, 306, 470.
- Stillmann 230, 243, 247, 294, 675, 705.
- Stiner 49.
- Stitt, E. R. 361, 508.
- Stocker, C. J. 361, 508.
- Stockholm, M. 655, 701.
- Stokes 356, 503.
- A. 398, 533.
- Stokvis, C. S. 395, 531.
- Stolipin, F. 575, 611.
- Stone 188, 189, 190, 191, 192, 193, 196, 202, 206, 220, 224.
- Storch 311, 479.
- Strannig, H. 571, 611.
- Straus 611.
- Strauss 13, 145, 150, 182.
- J. 558, 611.
- Streit, H. 129.
- Streng 195.
- Strickland 324, 338, 479, 493.
- Strisower 376, 519.
- R. 189, 198, 199, 201, 206, 212, 213, 220, 221, 223, 227.
- Strohmeyer 311.
- Strong 376, 519.
- R. 342, 348, 498.
- R. P. 365, 510.
- Strzeminski 612.
- Stuhlmann 485.
- Stühmer 639.
- Stulb, J. G. 48, 129.
- Stumpf 36, 60, 129.
- Sturges 661, 705.
- Sturtevant, A. H. 391, 529.
- Suárez 151, 154, 182.
- Suchanka 612.
- Sudeck 406, 537.
- Südmerson, H. J. 612.
- Sugai, C. U. 402, 404, 536.
- Suganuma 302, 470.
- Sugg 19, 21, 22, 23, 57, 131, 152, 183.
- Suhr, A. C. H. 362, 509.
- Summe 612.
- Sundara Rao 493, 494.
- Sundell 376, 519.

- Süpfle 22, 56, 57, 66, **129**,  
 133, 135, 137, 144, 146,  
 148, 151, 155, 156, 166,  
 168, 173, **182**.  
 Surcouf 307, **470**.  
 Süssenbach, A. **612**.  
 Sustmann **612**.  
 Sutton, R. S. 360, **506**.  
 Swaminath 335, 336, **495**.  
 Swammerdam 299.  
 Sweet, W. C. 302, 303, **470**.  
 Swellengrebel 105, **129**, 310,  
 311, 314, 315, 316, 317,  
 318, 320, 321, 322, 384,  
 385, 428, **479**.  
 — N. H. 379, 380, 387, **524**.  
 Swellengrebel de Graaf 315,  
 427, **479**.  
 Swift **519**.  
 Swingle 338.  
 Swirenko, C. **612**.  
 Swoboda **129**.  
 Swynnerton, C. F. M. 331,  
 332, 460, **485**.  
 Sydenham, T. 388, 463, **529**.  
 Syderham 48.  
 Szabo **612**.  
 Szakal **607**.  
 Szende, K. 42, **129**.  
  
 Takaki 380, **522**, **524**.  
 Takihara 214, **227**.  
 Tamayo **510**.  
 Tanaka **129**, 154, **182**.  
 Tannahill 206, **227**.  
 Tanon **129**, 150, **179**, 332.  
 Tänzer 311, **479**, **480**.  
 Taoka, Kiyowo 626, **639**.  
 Tappeiner 67.  
 Tarabini 214, **226**.  
 Tarasévitsh 324, **480**.  
 Tarozzi 26.  
 Tartakowsky, M. **612**.  
 Tátray **612**.  
 Tauber 216, **227**.  
 Taussig 361, 362, **508**, **509**.  
 Taute, M. 327, 328, 329, 331,  
 483, **485**.  
 Tavares 35, **129**.  
 Taylor 206, **223**, **244**, **293**.  
 — J. 382, 383, **522**, **524**.  
 — J. F. 396, 397, **533**.  
 Teale, F. H. 433, **541**.  
 Tebbutt, H. 389, 390, 396,  
**529**.  
 Tedeschi 66, 186, 187, 192,  
 198, 200, **226**, **612**.  
 — A. 362, **509**.  
 Teichmann, E. 328, **485**.  
 Teike **612**.  
 Teissier 35, 36, **132**, 141, 150,  
**182**.  
 Tejera 333, 345, **487**, **498**.  
 Teodorann **612**.  
 Terada, U. 682, 683, 687, **705**.  
 Terni 53, **129**, 364, **511**.  
 Terrieu 339, **488**.  
 Terry 220, **226**.  
 Testi 389, 406, **529**.  
 Theiler, A. **612**.  
 Thiel, van 311, 319, 322, **480**.  
 Thiele **480**.  
 Thiesmeier, G. **612**.  
 Thiroux, A. 301, **470**.  
 Thjötta, Th. 667, 675, 676,  
 680, 682, 683, 684, 685, **705**.  
 Thomas 432.  
 Thomassen, M. H. J. P. **612**.  
 Thompson 380, **524**, **525**.  
 Thomsen 274, **294**, 406, **538**.  
 Thomson 310, **480**.  
 — D. 401, 410, 431, **536**, **541**.  
 Thro 367, **512**.  
 Tictin 350, **502**.  
 Tidswell, F. 378, 380, 387, **525**.  
 Tièche **129**, 175, **182**.  
 Tiede **612**.  
 Tinti, M. 646, 684, 685, 687,  
**705**.  
 Tiraboschi 384, **525**.  
 Titze, C. **612**.  
 Tizzoni, G. 394, **531**.  
 Tobey **499**.  
 Tobias, J. W. 323, **480**.  
 Toda 395, **531**.  
 Todd 218, **224**, 350, **499**, **519**.  
 — J. L. **518**.  
 — P. J. 387, **525**.  
 — R. E. 383, **523**.  
 Toit, du 428.  
 Tokunaga 682, **705**.  
 Tomarkin 23, 38, 40, 64, 65,  
 66, 71, **110**, **129**, 135, 151,  
 154, **182**.  
 Tomilin, J. **612**.  
 Tondi **612**.  
 Tonnoir, A. 362, **509**.  
 Tooth, H. 393, **529**.  
 Tooth, H. H. **533**.  
 Toepfer 372, 373, **517**.  
 Töpfer, H. 354, 376, 377, **502**,  
**519**.  
 Topley, W. W. C. 427, **541**.  
 Töpfer 578.  
 Torday **227**.  
 Torikata 140, 152, 154, **183**.  
 Torres, M. 333, 334, **487**.  
 Torrey 364, 405, 406.  
 Torrey, J. C. 389, 390, 394, **530**.  
 — A. V. 40, 42, 43, **129**.  
 Tottenham 289, **294**.  
 Tournaire 311, **476**.  
 Toussaint 371, **517**.  
 Townsend, C. H. 345, **498**.  
 — H. T. Ch. 365, 366, **510**,  
**511**.  
 Toyama, Ch. 381, **525**.  
 Toyoda 39, 41, 42, 43, **129**,  
 149, **183**.  
 — H. 352, 354, **502**.  
 Tramontano, V. **227**.  
 Trapp 545, 546, 565, **600**.  
 Trautmann, A. **480**.  
 Travasos **470**.  
 Treille, A. 311, **480**.  
 — R. 311, **480**.  
 Trembur 392, 399, **530**.  
 Trenti 406, **537**.  
 Treuppl, G. **589**.  
 Triffitt, M. J. 333, **487**.  
 Trist 284, **293**.  
 Trofimo **613**.  
 Troisier 214, **223**.  
 Trommsdorf, R. 444, **541**.  
 Tröster, C. 560, **613**.  
 Trouette **613**.  
 Trumpp 214.  
 Tschudi 366, **511**.  
 Tsuda 193.  
 Tsukahara 161, **183**.  
 Tsukiye, J. 674, 694, **705**.  
 Tsurumi 39, 40, 41, **129**.  
 Tutzuki 312, 314, **480**.  
 Tsuzuki, J. 394, **531**.  
 Tuck, G. L. 384, **525**.  
 Tucker, E. F. G. 402, **537**.  
 Tullgren 465.  
 Tupper 366, **511**.  
 Turner, G. 393, **530**.  
 Turro **613**.  
 Twodt **585**.  
 Twort 81.  
 Tytler 356, **503**.  
 Tyzzer 8, 10, 12, **109**, **129**.  
 — E. E. 338, 340, **495**, **510**.  
  
 Ubhaya **501**.  
 Uchida, M. 404, **537**.  
 Uchimura, S. 394, 432, **530**.  
 Uffelmann, J. 394, **531**.  
 Uhlenthuth 29, 39, 41, **129**,  
**130**, 138, 143, **183**, 231,  
 236, **294**, 354, 355, 356,  
 393, 446, **502**, **503**, **541**.  
 Uelzen, P. A. **613**.  
 Umeno 239, 284, **294**.  
 Unger **130**.  
 — L. 684, **702**.  
 Ungermann 9, 17, 43, 44, 52,  
 56, 57, 90, 93, 94, 97, 103,  
**130**.  
 Unna 551.  
 Unzeitig, H. **613**.  
 Urbain **585**.  
 Urbani 162, **183**.  
 Uriate 383, **525**.  
 Urizio 371, **515**.  
 Utheim 245, **294**.  
  
 Vack, van der **613**.  
 Vagedes 235, **294**.  
 Valentin **613**.  
 Valentine 242, **294**.  
 Valeri 312, **480**.  
 Vallée **613**.

- Vallery-Radot **228**.  
 Valtis 431, **537**.  
 Vanney, Albert **613**.  
 Vanselow 56, **130**, 137.  
 Vansteenberge, P. 653, 655,  
 670, 672, 693, **706**.  
 Vargas Pesado 348, **498**.  
 Varro 308, **480**.  
 Vas 93, 103, **114**, **130**.  
 Vassal, J. J. 352, **502**.  
 Vaughan 465.  
 — V. C. Jr. **530**.  
 — V. M. 393, 398, **529**.  
 Vecchia 548, **613**.  
 Vedder 34, **106**.  
 — E. 665, **706**.  
 Veeder, M. 393, **530**.  
 Vegetius 543.  
 Vehse, H. **613**.  
 Velzen, D. A. v. **613**.  
 Veninger 53, 55, **130**.  
 Veratti, E. 444, **541**.  
 Verjbitski 378, 379, 380, 381,  
 386, **525**.  
 Vermelin, H. 622, **637**.  
 Vialatte **501**.  
 — Ch. 371, 372, 373, **517**.  
 Vianna 332, **487**.  
 Viberg 40.  
 Vignes, H. 698, **706**.  
 Villanueva, Bulnes **123**.  
 Villar **613**.  
 Villejean, A. 359, **505**.  
 Vincent 19, **130**, 214, **227**.  
 Viola 187, **227**.  
 — G. 311, **480**.  
 Virchow, R. 544.  
 Vivaldi **585**.  
 Vivenza 320.  
 Vladesco, R. **613**.  
 Vöchting 148, **178**.  
 Vogel 311, 320, **480**.  
 Vogl 214, **227**.  
 Vogt 214, **227**.  
 Voigt 35, 40, 41, 42, 60, 63,  
 64, 65, 73, 74, **130**.  
 Volk 144, 150, 151, 171, **180**,  
 195.  
 Vollers **613**.  
 Volpino 14, 16, 27, 28, **130**, **131**.  
 Vormann 236, **294**.  
 Vorwerk 48, 50, **480**.  
 Vryburg, B. **613**.
- Wade, E. M. 613**.  
 Wadsworth 274, **294**.  
 Waele, de 19, 21, 22, 23, 57,  
**131**, 152, **183**.  
 Wagenmann, A. 55, **131**.  
 Wagenoff, S. W. **613**.  
 Wahl 244, **294**.  
 Waite 314, **480**.  
 Wakefield, H. 311, **480**.  
 Wakeling 363, **509**.  
 Wakeman 674, **704**.
- Walch, E. W. 315, 317, 321,  
 428, **480**.  
 Walch-Sorgdrager 315, 317,  
 428, **480**.  
 Waldmann 406, **537**.  
 — O. 571, 572, 573, 574, 577,  
**610**, **613**.  
 Walker **131**, 302, 303, 304.  
 — E. A. 380, 387, **525**.  
 — E. L. 338, 340, 345, **495**, **498**.  
 — E. W. A. 667, **706**.  
 — M. J. 302, **470**.  
 Walko 54, **131**.  
 Walle, van der 655, **706**.  
 Wanhill, C. F. 393, **530**.  
 Wankiyn **131**.  
 Ward, H. B. 301, **470**.  
 Warlemonde 40.  
 Warlomont 83, **131**.  
 Wasielewski, Th. v. 1, 3, 4,  
 7, 8, 10, 13, 16, 56, 70,  
 88, 89, 99, 100, 101, 104,  
 106, **131**.  
 Wassermann **131**, 415.  
 — A. v. 364, 397, **465**, **532**,  
 565, 626, **639**.  
 Watanabe 57, 58, **131**, 138,  
 139, **183**, 239, 284, **294**.  
 Watermann **116**.  
 Watson 78, **119**, 189, 193,  
 196, 197, 214, 215, **223**,  
 321, **480**, **482**.  
 — E. A. **614**.  
 Watt 454.  
 — J. P. **530**.  
 Wawrinsky, R. 53, **131**.  
 Way **583**.  
 Wayson, N. E. 388, **526**.  
 Weber 61, 73, **115**, **131**, 137,  
 142, 143, **178**.  
 — G. 565, 571, 572, **605**, **606**.  
 Webster 444, **541**, **542**.  
 Weck 328, **481**.  
 Wedekind **592**.  
 Weeney **131**.  
 Wegener, W. **614**.  
 Weichardt 617.  
 — W. 643, 669, 670, 671,  
 672, 675, 683, 692, 693,  
 694, **706**.  
 Weichbrodt 240, **292**.  
 — R. **639**.  
 Weichselbaum 13.  
 Weigert **131**.  
 Weigl, R. 373, 374, 375, 377,  
 424, **517**.  
 Weil 19, 22, 55, **127**, **227**.  
 — A. **581**.  
 — E. 373, **517**, **518**.  
 Weinberg, Fr. 189, 192, 199,  
 200, 201, 218, **227**.  
 Weis-Ostborn, W. **227**.  
 Weisbach, W. 616, 618, 627,  
 629, 630, **637**, **639**, **640**.  
 Weiß 302.
- Weiss, C. 697, **706**.  
 Weiß, E. **640**.  
 Welander 363, 389, **509**.  
 Weldon 376, **518**.  
 Wellmann 305, **470**.  
 Wendtland **640**.  
 Wenyon, C. M. 315, 316, 322,  
 325, 326, 342, 343, 344,  
 347, 349, 414, **480**, **481**,  
**495**, **498**.  
 Wenzel **614**.  
 Wermast, P. S. F. **639**.  
 Werner 322, 375, 376, **480**, **519**.  
 — H. 352, 366, **502**, **510**, **511**.  
 Wernstedt 367, 368, **512**.  
 — W. **513**.  
 Wesenberg-Lund 311, 319,  
 320, **480**.  
 Weskamp **614**.  
 Wessely **131**.  
 Wetzell **635**.  
 Weyl 13, **128**.  
 Weyrauch 430.  
 — F. **538**.  
 Wherry 380, **525**.  
 — W. B. 388, 402, **526**, **537**.  
 Whippel 393.  
 White 358, **506**.  
 — Ch. 334, **495**.  
 — T. W. **513**.  
 Whithe 244, **294**.  
 Whitmarsh 301, **466**.  
 Whitmore 310, **480**.  
 — A. **614**.  
 Whittingham, H. E. 362, 363,  
**509**.  
 Wickensack 167, 168, **183**.  
 Wickman 366, **513**.  
 Widal 189, 190, 192, 201, 204,  
 206, 211, 213, 214, 219,  
**228**, 233.  
 Widmann, E. 407, **538**.  
 Wieland 214, **228**, 684, **706**.  
 Wiese **519**.  
 — O. 352, **502**.  
 Wiesner 231, **294**.  
 — v. 367, **512**.  
 Wilder 371, 372, 373, **516**, **518**.  
 Wildiers, E. 650, 651, 652,  
 654, 655, 657, 696, **706**.  
 Wilenz, G. **614**.  
 Wilke, O. **614**.  
 Wilkes-Weiss, D. 697, **706**.  
 Wilkins, S. D. 369, **513**.  
 Willem 577.  
 Williams, A. 679, **706**.  
 — J. R. 654, **706**.  
 Willim 398, **533**.  
 Wills, J. G. **614**.  
 Wilm 386, **525**.  
 Wilson 355, 417, **502**, **503**, **518**.  
 — J. A. 377, **518**.  
 Wiltshire 186, **228**.  
 Winchel 247, **294**.  
 Winchell 230, **294**.

- Windisch 651, **706**.  
Winkler **131**, 149, 162, 172, **183**.  
— W. F. 1, 3, **638**.  
Winogradoff **470**.  
Winslow, C. E. A. 393, **529**.  
Winterberger, J. **614**.  
Winternitz, M. 210, **228**.  
— W. 206, **228**.  
Wirtz **614**.  
Wisdom, W. E. **513**.  
With 401, 403, **535**.  
Witte, H. **615**.  
Wittich 35, **131**.  
Wittrock, O. 354, **502**.  
Witzky, H. 415, **542**.  
Wladimiroff, A. 560, 565, 575, 577, 578, **614**, **615**.  
Woadeock **615**.  
Wodtke, G. 625, **640**.  
Wolbach 377, **519**.  
— S. B. 374, 418, **518**, **542**.  
Wolf 236, 238, 252, 255, **294**.  
— I. E. 679, **706**.  
Wolff 81, 103, **118**, **131**, 167, **183**.  
— G. **615**.  
Wolffhügel, K. 300, **470**.  
Wollenberg 289, **293**.  
Wollman, E. 390, 392, 393, 396, 397, 446, **530**, **533**.  
Wollmann 207, **228**.  
Wollstein, M. 282.  
— Martha 235, 241, **294**.  
Wolter, Fr. 463, **542**.  
Wood, E. J. 370, **514**.  
Woodcock, H. M. 326, 374, 377, 378, 398, 419, **481**, **518**, **542**.  
Woodhouse, T. P. 393, **530**.  
Woodruff, H. A. **615**.  
Woronzow **607**.  
Wright 302, 303, 367, **466**, **498**.  
Wright, I. **525**.  
— J. M. **615**.  
Wu-Lien-Teh 384, 385, 386, **525**.  
Wulff 274, **294**, 406, 431, **538**.  
Wünn 35, **131**.  
Wurtz 35, 36, 65, 71, 84, **132**, 149, 158, **183**.  
Wüstefeld **615**.  
Wynn 289.  
Wyon, G. A. 653, 657, 670, 672, 696, 697, **704**, **706**.  
Xanthopulides 386, **520**.  
Yabe, S. 213, 218, **226**.  
Yagle 284, **293**.  
Yakimoff **470**.  
— W. L. 331, 339, 346, 347, **485**, **491**, **495**, **498**.  
Yamada 215, 217, **228**, 302, **470**.  
Yamaguchi 360, **507**, **508**.  
Yamamoto 56, 57, 67, 68, 72, **113**, **126**, **182**.  
Yamasaki, S. 333, 340, 343, 424, **485**, **487**, **495**.  
Yersin 386, **525**.  
Yokota 27, 57, **132**, 139, 142, **183**.  
Yonezawa 165, **183**.  
Yong, de 229, **292**.  
York, W. 191, 192, 193, 197, 218, 222, **228**, 327, 329.  
Yorke, W. 327, 328, 329, 331, **483**, **485**.  
Young 397, **531**.  
— W. W. 189, 210, 213, 214, 217, 218, **228**.  
Zabolotny, D. 384, 385, 386, **525**.  
Zacharoff 395, **530**.  
Zakharoff **106**, **176**.  
Zaleski, T. 406, **538**.  
Zamfirescu **615**.  
Zammit, T. 405, **537**.  
Zander 106, **131**.  
Zedda 19, 21, 22, **132**.  
Zeissler 617, 634, **635**.  
Zeller 39, 41, **132**.  
Zetek, J. 380, **525**.  
Ziegler 320, **476**, **480**.  
Zielaskowski 690, 691, 692, 694, 696, **703**.  
Zieler **640**.  
Ziemann 63, **132**, 302, 308, 311, 312, 315, 316, 317, 323, 325, 427, **470**, **481**.  
Zijverden **615**.  
Zingle, M. 557, **615**.  
Zirolia 378, **525**.  
Zlocisti 371, **515**, **518**.  
Zoeller 148, **183**.  
Zorn **615**.  
Zotta, G. 334, 341, 343, **495**.  
Zschiesche **584**.  
Zucker 375, **518**.  
Zülzer 9, 17, 43, 44, 52, 55, 56, 57, 90, 93, 94, 97, 103, **130**, 359.  
Zuelzer, M. 351, 416, **502**, **542**.  
Zündel 40, 41.  
Zurkan, J. 577, 578, **615**.  
Zwick 40, 41, 42, 43, **132**, 543, 557, 581.



# Sachverzeichnis.

- Abdominaltyphus 388, 526.  
— Epidemiologie 434.  
— Fliegen als Typhusüberträger 392; andere Insekten als Typhusüberträger 393.  
Aëdes fasciatus, Überträger von Denguefieber 361.  
Äther s. Impfstoff, Desinfektion des 73.  
Agglutination:  
— s. Influenza, Serologie 239ff., 252ff., 263.  
— s. Rotz 562, 596, 602, 610.  
Agglutinationsversuche bei Variola und Vaccine 155.  
Albuminurie:  
— orthotische, Marschhämoglobinurie und 221.  
— beim Rotz 602.  
Allergie bei Rotz 559, 609.  
— vaccinale 164, 181.  
Ambrosiapilze, Übertragung 419.  
Ammenwachstum und seine Bedeutung für die Entwicklung des Vitamingedankens 676.  
— zur Unterscheidung der Arten in der hämophilen Gruppe 686.  
Amoeba histolytica 442.  
Amöben, Literatur 481.  
Amöbendysenterie, Verbreitung durch Insekten 326.  
Amylnitrit bei Kältehämoglobinurie 220.  
Anämie, perniziöse, der Pferde 416.  
Anaphylaxie zur Diagnose der Rotzkrankheit 577.  
Anopheles, Malaria und 311.  
Antikörper bei Malleus 586.  
— s. Revaccination 164.  
— virulicide, im Blute von Pockenkranken 159, 160.  
Antikörperbildung bei Variola- und Vaccineimmunität 153.  
Argentum colloidalis zur Rotzdiagnose 584.  
Arsenpräparate gegen Rotz 583.  
Ascaris lumbricoides 306, 469.  
Atropininjektionen, subcutane, bei Kältehämoglobinurie 220.  
Augenerkrankungen, Überträger von 363, 509.  
Augenrotz 547, 607, 612.  
Autoserothérapie 219.  
Autovaccinebehandlung s. Nasenrotz 590.  
**Bacillen:**  
— Koch-Weeksche, Augenentzündung durch 364.  
— — Überträger der 363.  
— s. Xerosebacillen 364.  
Bacillus enteritidis aertrycke 427.  
— — Gaertner, Verbreitung durch Insekten 394.  
— haemoglobinophilus canis 686, 687, 705.  
— leprae 400, 534.  
— mallei 544.  
— — Mutation des 584.  
— pertussis 686.  
— prodigiosus 433.  
— pseudotuberculosis rodentium als Erreger einer rotzähnlichen Erkrankung beim Pferde 609.  
— pyocyaneus, Orchitis malleosa und 558.  
— — Übertragung durch Insekten 406.  
— suipestifer 446.  
— tuberculosis 404, 534.  
— typhi 392, 526.  
Bacterium anthracis 399, 533.  
— pestis 520.  
— tularense 388, 525.  
Bakterielle Erkrankungen, Übertragung durch Insekten 378.  
**Bakterien:**  
— hämophile 675.  
— Übertragung durch Läuse 407.  
**Bakterien:**  
— Vitaminbedarf der 641, 660.  
Bakterienversuche mit sog. akzessorischen Stoffen, technische Fragen bei 645.  
Bakteriophages Lysin s. Impfstoff, Desinfektion des 81.  
Bandwurm, breiter 414.  
Bartonia bacilliformis, Erreger des Oroyafiebers 366.  
Benzidinprobe zum Nachweis der Blutperoxydasen in bakteriologischen Nährmitteln 677.  
Beschälseuche 587.  
— Trypanosom der 415.  
Bienen, Paratyphus und 394.  
Bindehauterkrankung, infektiöse 363, 364.  
Biocönose 464.  
Bios, das, von Wildiers 650, 660, 696.  
— Arbeiten für und wider Wildiers 651.  
Blattern, Ansteckungsweg 51.  
— s. Pockenvirus.  
Blatternimpfung, Encephalitis und 141.  
Blut Encephalitiskranker 278.  
— Grippekranker 277.  
— s. Rotz 553, 559, 585, 586, 594, 596, 610, 615.  
Blutflagellaten 326.  
Böings Körperchen s. Variolavaccine 14.  
Botulinusbakterien, Verbreitung der 369.  
Brillantgrün s. Impfstoff, Desinfektion des 78.  
Brillsche Krankheit s. Flecktyphus.  
Bronchien s. Rotz 550.  
Bronchopneumonia malleosa 589.  
Calcium chloratum bei Kältehämoglobinurie 220.  
— lacticum bei Kältehämoglobinurie 220.

- Calmette-Guérinscher Versuch 134, 137, 138, 149.  
 Carcinom, Ätiologie s. Gongylonema (Parasit) 301.  
 Carrionsche Krankheit 365.  
 Casagrandis Körperchen s. Variolavaccine 14.  
 Cerebrospinalmeningitis, epidemische, Verbreitung durch Insekten 405, 537.  
 Cestoden s. Würmer 300.  
 Chagassche Krankheit 332, 486.  
 Chemotherapeutische Versuche mit Arsenpräparaten an rotzkranken Pferden 583.  
 Chinisol s. Impfstoff, Desinfektion des 79.  
 Chlamydozoa - Strongyloplasma 18, 120, 121.  
 Chlamydozoen 126.  
 Chloräthyl s. Impfstoff, Desinfektion des 74.  
 Chloroform s. Impfstoff, Desinfektion des 73.  
 Cholera, Verbreitung durch Insekten 394, 530.  
 Cholerabacillen 432, 433.  
 Cholesterinbehandlung bei Kältehäoglobinurie 220.  
 Chromidialtheorie, Hertwigsche 6.  
 Chrysops, Überträger von Filarien 304.  
 Citronensaft, wachstumsfördernder Faktor des 690, 694, 696.  
 Coccidien 308, 309.  
 Colibacillen, Verbreitung durch Insekten 394.  
 Conjunctivitis s. K. . . .  
 Conorrhinusarten s. Schizotrypanum 333.  
 Cornea, Vaccineimmunität der 145, 146, 159.  
 Culex fatigans, Denguefieber und 360.  
 Cumaonfieber 419.  
**Darm** s. Rotz 547.  
 Darmbakterien, Verbreitung durch Insekten 394, 526.  
 Darmflagellaten 326.  
 Darmlymphknotenrotz 596.  
 Denguefieber 360, 506, 509.  
 — Bekämpfung 361.  
 — Pappataciefieber und 361.  
 Dermacentor venustus, Überträger von Spotted fever 417.  
 Dermatobia hominis 307.  
 Dermovaccine, Neuro- und 43.  
 Desinfektion von Häuten rotzkranker Tiere mit Kalkmilch 604.  
 Dialysierverfahren s. Rotz 577.  
 Dinatriumphosphatinjektionen, intravenöse, bei Kältehäoglobinurie 220.  
 Diphtherie, Verbreitung durch Insekten 404, 537.  
 Diphtheriebacillen, akzessorische Stoffe für 689.  
 Dipylidium caninum 306.  
 — — s. Würmer 300.  
 Dysenteriebacillus 433.  
 Dysergie 443.  
 Echinorrhynchus gigass. Würmer 300.  
 Eitererreger, Übertragung durch Insekten 406, 538.  
 Elephantiasis s. Rotz 556.  
 Encephalitis:  
 — Blatternimpfung und 141.  
 — Blutuntersuchungen bei 278.  
 Encephalomyelitis, spontane, der Kaninchen 443.  
 Entomologie, Handbuch der medizinischen, von Riley und Johannsen 465.  
 — Lehrbuch der medizinischen, von E. Martini 465.  
 Epidemie, Unabhängigkeiten der, von der Übertragung 441.  
 Epidemiegipfel, Überträger und 438.  
 Epidemiologie s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch 435  
 Epithelioma contagiosum der Tauben 141.  
 Epitheliosen, infektiöse, s. Vaccineepitheliose.  
 — — s. Variolaepitheliose.  
 Epitheliosis desquamativa 363.  
 Erkältungskrankheiten 444.  
 Eukupinotoxin s. Impfstoff, Desinfektion des 76.  
 Favus 538.  
 — Übertragung durch Insekten 407.  
 Febris quintana s. Fünftagefieber.  
 — recurrans. Rückfallfieber.  
 Fiebertypen in Afrika 419.  
 Filaria, Bau und Entwicklung der 467.  
 — Bancrofti 302.  
 — loa 304.  
 — medinensis 413.  
 Filaria:  
 — perstans 304.  
 — sanguinis 301.  
 Filariasis 301.  
 — in China 469.  
 Filzläuse, Fleckfieberverbreitung durch 375.  
 Flagellatenkrankheit der Pflanzen 341.  
 Flagellatenzüchtung 334.  
 Fleckfieber des Felsengebirges in Amerika 417.  
 Fleckfieberimmunität, Dauer der 517.  
 Flecktyphus 371, 514.  
 — Epidemiologie 372.  
 — Erreger 373; andere Überträger 373.  
 — Läusetheorie 371.  
 — Verbreitung durch Insekten 514.  
 Flecktyphusbekämpfung 375.  
 Fliegen:  
 — Amöbendysenterie und 326.  
 — Bakterienverbreiter 388.  
 — Cholera und 394.  
 — Ruhrerkrankungen und 396.  
 — Übertragung durch 436.  
 Fliegenbekämpfung als Ruhrprophylaxe 398.  
 Flußfieber, japanisches 417.  
 Frambösie 355, 502.  
 Fünftagefieber 375, 518.  
 — Epidemiologie 377.  
 — Erreger 376.  
 — Laus als Überträger 376.  
 Gasbrandbacillen, Übertragung durch Fliegen 405.  
 Gebärmutter s. Rotz 549.  
 Geflügelcholera 429.  
 Geflügeldiphtherie 41.  
 Geflügelpocken 141.  
 — Immunisierung gegen 152.  
 — Immunität bei 175, 176.  
 — Säugetierpocken und 159.  
 Gehirnrotz 552, 556.  
 Gelbfieber 356, 503.  
 — Epidemiologie 357.  
 — Überträger 356.  
 Gelbfieberbekämpfung 359, 451.  
 Gelenke, chronischer Rotz der 611.  
 Genickstarre, epidemische, Verbreitung durch Insekten 405, 537.  
 — Influenzaepidemie und 446.  
 Gewebskulturen zum Studium des Vaccinevirus 29.  
 Gleichgewicht, biocönotisches 464.

- Gliederfüßler, Insekten als Überträger 306.  
*Glossina morsitans*, Schlafkrankheit und 485.  
*Glossina*, Verbreitung der 330.  
 Glycerinlymphe 71.  
*Gongylonema pulchrum* s. Würmer 301.  
 — *scutatum* 469.  
 Gonokokken, akzessorische Stoffe für 665.  
 Guarnierische Körperchen 6ff., 14, 16ff., 39, 50, 89, 90, 91, 94, 98ff., 145.  
 — Färbung der 100, 117.
- Haarbalgmilben**, Lepraübertragung durch 401, 402.  
 Hämagglutination s. Rotz 572.  
 Hämoglobinurie:  
 — Kälte- 184.  
 — Marsch- 220.  
 — paralytische 221.  
 Hämogregarinen 325.  
 Hämophile Bakterien 675.  
 Hämospodien 471.  
 Hautkrankheiten, Verbreitung durch Insekten 407.  
 Hautrotz 547, 552, 555, 557, 585, 611.  
 Hefewachstum und -gärung, Streit Liebig-Pasteur über 647.  
 Hefezellen, Vitaminbedarf der 651.  
 Heine-Medinsche Krankheit s. Poliomyelitis acuta.  
 Helminthen 465.  
 Herpes simplex, Ätiologie 178.  
 — zoster, Ätiologie 178.  
 Herpesvirus 141, 444.  
 Herpetomonas 334.  
 Herzwasser der Rinder 416.  
 Hirnimpfungen s. Pockenvirus 30.  
 Histidinhydrochloridnährmittel zur Züchtung hämophiler Keime 689.  
 Hoden s. Rotz 549.  
 Hodenimpfungen s. Pockenvirus 29, 139.  
 Hodenvaccine 178.  
 Hornhautimpfung s. Pockendiagnose 98, 99.  
 Hühnerspirochäten 354.  
 Hundefilarien, Versuche an 472.  
 Hymenolepis diminuta 306.
- Immunisierung von Vögeln** gegen Vogelmalaria 427.  
 Immunitas sterilisans 453.
- Immunität:**  
 — erworbene, gegen Recurrens bei *Ornithodorus moubata* 351, 501.  
 — s. Fleckfieberimmunität.  
 — s. Geflügelpocken 175, 176.  
 — durch Immunität gegen den Überträger 453.  
 — intrauterine 167.  
 — Reticuloendothel und 181.  
 — gegen Rotz 578, 593, 597.  
 — Vaccine- 133.  
 — Variola- 133.  
 Immunitätsprüfungen bei experimentellen Tierpocken 42.  
 Impfanstalten, Tätigkeit der staatlichen, im Deutschen Reiche 118.  
 Impfblatternrezidiv 139.  
 Impfstoff:  
 — Desinfektion des 71.  
 — Gewinnung des 59.  
 — Virulenzprüfung des 83.  
 Impfstoffbereitung 59.  
 Impfstoffbereitung in den Tropen 62.  
 Infektionsindex, natürlicher, der Überträger 452.  
 Infektiosität, mittlere, in der Seuchengleichung 455.  
 Influenza:  
 — Blutuntersuchungen bei 277.  
 — Serologie der 229.  
 — Widalsche Reaktion und 280.  
 Influenzabacillen:  
 — akzessorische Stoffe für 676, 680, 683.  
 — Ammenwachstum bei 686.  
 — hämolytische 686.  
 — Koch-Weeks-Bacillen und 276.  
 Influenzaepidemie 445.  
 Influenzanährboden 679.  
 Influenzavaccine 288.  
 Insekten, von Göldi 465.  
 — Technik des Auffindens der Überträger 409; Gesamtgebiet der Übertragung 412; Abhängigkeit des klinischen Krankheitsbildes vom Überträger 423; Epidemiologie 435; Bekämpfung 460.  
 — Temperaturentwicklungskurve bei 383, 520.  
 — Verbreitung von Krankheiten durch 295.  
 Inugafieber 419.
- K.-H.-Reaktion** bei Rotz 572.  
 Kala-Azar 334, 443.
- Kala-Azar:**  
 — Insektenflagellaten 340.  
 — Kinder-Kala-Azar und Flöhe 337.  
 — Neueste Beobachtungen 343.  
 — Pflanzenflagellaten 341.  
 — Überträger, ältere Vermutungen 334.  
 — Wanzen-theorie Pattons 334.  
 — Wasserübertragung 342.  
 Kalkmilch s. Desinfektion.  
 Kältehämoglobinurie 184.  
 — Blutkörperchen, rote, bei 199.  
 — Hämatologische Befunde bei 200.  
 — Hämotropine, Hämagglutinine im K.-H.-Blute 198.  
 — Hb.-Lysin, Bedeutung des, für Hämolyse im Anfall 202; Vorkommen des Hb.-Lysins 213; Technik der Untersuchung des Hb.-Lysins 222.  
 — Historisches 185.  
 — Isolysine, Isoagglutinine im K.-H.-Blute 199.  
 — Lysin der 187; Eigenschaften 191.  
 — Rudimentäre und frustrane Anfälle 212.  
 — Syphilis und 214.  
 — Therapeutisches 218.  
 Kehlkopftrotz 547, 550, 555.  
 Kehlkopfstenose s. Rotz 554.  
 Keratitis, infektiöse 363.  
 Kleiderlaus:  
 — Ammenwachstum 375.  
 — Biologie 375.  
 — Chemische Mittel und 514.  
 — Flektyphus und 374, 375.  
 — Rückfallfieber und 351, 352, 500.  
 Klima, Epidemie und 457.  
 Knochen s. Rotz 552, 588.  
 Knochenkohle-Levinthalagar 688.  
 Koch-Weeks-Bacillen 675, 686, 703.  
 — Augenzündung durch 364.  
 — Influenzabacillen und 276.  
 — Überträger der 363.  
 Komplementbindung:  
 — s. Influenza, Serologie 281.  
 — s. Rotz 558, 565, 572, 588, 589, 590, 596, 600.  
 — s. Variola 155.  
 Konglutination s. Rotz 571, 607, 609.  
 Konjunktividen, infektiöse 363, 509.

- Kontagium, Miasma und 435.  
Kopfläuse:  
— Fleckfieberverbreitung und 374.  
— Rückfallfieber und 352.  
Krankheitserreger, primäre und sekundäre 441.  
Krätzmilben, Überträger von Lepra 402.  
Kribbelmücken, Pellagra und 370.  
Kuhpockenerreger, Menschen- und 33.  
Kuhpockenimpfung Schwangerer und Neugeborener 167.  
Küstenfieber 443.
- Läuse, Rückfallfieber und 351 ff., 354.  
Leber s. Rotz 548.  
Leberlymphknoten s. Rotz 553.  
Lecithalbumine 627, 628.  
Leishmania donovani 334, 487.  
— infantum 336, 487.  
— tropica 344, 430, 496.  
Leishmanien, Übertragung 415.  
Lepra 446.  
— Verbreitung durch Insekten 400, 534.  
Lepravirus, dermatropes und neurotropes 431.  
Leptomonas 334.  
Leptospira icterohaemorrhagiae 355, 502.  
— icteroides 359, 503.  
— als Erreger von Pappataciefieber 362.  
Levinthal-Agar 679, 688.  
Limberneck 416.  
Lipoidbindungsreaktion s. Rotz 576.  
Luesnachweis, serologischer:  
— — Entwicklung der Methoden 616.  
— — Physikalisch-chemische Untersuchungen von Blutserum 618; von Organextrakten 626.  
— — Rückschlüsse auf den Mechanismus der Methoden zum 631.  
Luftröhrengeschwür bei Rotz 586.  
Lungengel 414.  
Lungenpest 386, 435.  
Lungenrotz 545, 550, 555, 557, 595, 597, 600.  
— Heilbarkeit 586.  
Lungentuberkulose, Theorie der Infektion 431.  
Lymphdrüsen s. Rotz 553.
- Lympe, bakteriologische Untersuchung der 69.  
Lysin, bakteriophages s. Impfstoff, Desinfektion des 81.  
— der Kältehämobinurie 187; Eigenschaften 191.  
Lysine, hitzeempfindliche 194.
- Mal de Pinto, Übertragung durch Insekten 407.  
Malachitgrün s. Impfstoff, Desinfektion des 78.  
Malaria 471.  
— Anophelen, misanthrope 319.  
— Geschichte ihrer Erforschung 308.  
— Kultur und 323.  
— Mückenlehre, Einwände gegen die 311.  
— Plasmodienindex der Anophelen 316.  
— paradoxe 319.  
— Rossische Gleichung 313.  
— Stechmücken und 308; Dauer der Infektiosität der 322.  
— Überträger, verschiedene Empfänglichkeit der 314.  
— Übertragung der 311.  
— Viehstand und 320.  
— Wärmebedingungen 312.  
Malaria bekämpfung 325.  
Malariaerkrankungen, sekundäre 442.  
Mallein:  
— albumosefreies 560.  
— flüssiges, Darstellung 560.  
— Prüfung und Auswertung — trockenes 560, 609.  
— des 559, 592, 594.  
Malleinreaktion 559, 598.  
— Augenprobe 560, 561.  
— — Temperaturmessungen bei der 585.  
— Hautprobe 561.  
— intracutane 562.  
— intradermopalpebrale 562.  
— subcutane 562.  
Maltafieber 458.  
— Verbreitung durch Insekten 405, 537.  
Marschhämobinurie 220.  
Maske zur Untersuchung rotzkranker Pferde 598.  
Medinawurm 413.  
Meiostagminreaktion bei Rotz 614.  
— bei experimentellem Rotz 596.  
Meningokokken 432.  
— akzessorische Stoffe für 660.  
— dermatotrope 431.
- Meningokokken:  
— Übertragung durch Insekten 405, 537.  
Mesenteriallymphknoten s. Rotz 553.  
Miasma, Kontagium und 435.  
Micrococcus melitensis 427.  
— — Übertragung durch Insekten 405, 537.  
Microfilaria immitis, Biologie 468.  
Mikrofilarien s. Würmer 301.  
Mikroorganismen, Handbuch der pathogenen, von W. Kolle und A. v. Wassermann 465.  
Milz s. Rotz 552.  
Milzbrand, Verbreitung durch Insekten 399, 533.  
Mono- und Polyphagie der Überträger und Erreger 458.  
Mücken, Leprabacillen und 400.  
— s. Stechmücken.  
Mundhöhle s. Rotz 547.  
Mykosen, Verbreitung durch Insekten 407.  
Myokarditis, akute rotzige 554, 583.
- Nagana, Rückfälle 443.  
Nährböden, Ansprüche an 679.  
— s. Influenza 246.  
Nasenrotz 547, 549, 555, 556, 557, 558, 611.  
— Autovaccinebehandlung 590.  
Natrium chloratum bei Kältehämobinurie 220.  
Nelkenöl s. Impfstoff, Desinfektion des 78.  
Nematoden s. Würmer 301.  
Neugeborenes, Schutzpockenimpfung 167.  
— Variolaerkrankungen bei 167.  
Neurovaccine 140, 141, 143, 178.  
— Dermovaccine und 43.  
Nierenrotz 549, 585.  
Nosophorismus ohne zugehörige Seuche 447, 449; Verbreitung 451.
- Onchocerca volvulus 305.  
Opsoninreaktion s. Rotz 577.  
Organextrakte, physikalisch-chemische Untersuchungen von 626.  
Orientbeule 344, 496, 497.  
— Epidemiologie und Tierversuche 345.

- Orientbeule:  
 — Phlebotomen als Überträger 347ff.  
 — Überträger, neuere Untersuchungen 347.  
 — Übertragung, ältere Vermutung über 344.  
*Ornithodoros moubata* 350, 351, 353.  
 — — *Schizotrypanum cruzi* bei 333.  
*Oroyafieber* 365, 366.  
*Ostitis malleosa* 586.  
 Oszillationen der Epidemie 456.  
*Oxyuris vermicularis* 306.  
*Pappataciefieber* 361, 425, 428, 451, 508.  
 — Dengue und 361.  
 Parasiten von F. Küchenmeister 468.  
 — von R. Leuckart 468.  
 — Atlas und Lehrbuch wichtiger tierischer P. und ihrer Überträger von Neumann-Mayer 465.  
*Paratyphus*, Verbreitung durch Insekten 394.  
*Paratyphusinfektion*, experimentelle, beim Kaninchen 434.  
*Paschenske Körperchen* 14, 50, 52.  
 — Technik zur Darstellung der 96.  
*Pellagra* 370, 444, 451, 513.  
 — Ätiologie 370.  
*Pepton* bei Kältehämoglobinurie 220.  
*Pest* 378, 520.  
 — Bekämpfung der 387.  
 — endemische 383.  
 — Epidemiologie 382, 383, 385, 458.  
 — Flotheorie 378; verschiedene Flöhe 379, 380.  
 — Insekten als Verbreiter der 386.  
 — latente 385.  
 — Lungen- 386.  
 — Rattentheorie 381.  
 — Verbreitung der 385.  
*Pestbacillen* 386.  
*Pferdeseruminjektionen* bei Kältehämoglobinurie 219.  
*Pferdesterbe*, afrikanische 416.  
*Pflanzenschmarotzer* 419.  
*Phagedaenismus*, tropischer, Übertragung durch Insekten 407.  
*Phenol* s. Impfstoff, Desinfektion des 75.  
*Phlebotomen* 508.  
 — Dengue und 361.  
 — Orientbeule und 349.  
 — Pappataciefieber und 362.  
*Phlebotomenstiche*, Staphylokokkeninfektionen durch 407.  
*Phlebotomus verrucarum* 366.  
*Piroplasmen* des Rindes 439.  
 — Übertragung 415.  
*Plasmodien* 308.  
 — Übertragung 415.  
*Plasmodienindex* der Anophelen 316.  
*Pneumokokken* 434, 444.  
 — Übertragung durch Insekten 407, 538.  
*Pneumonia fibrinosa miliaris* s. Rotz 551.  
*Pneumonie* s. Rotz 551.  
*Pocken* 364, 511.  
 — Fliegen und 364.  
*Pockendiagnose*, morphologische 94.  
*Pockenformen*, leichte 47.  
*Pockenimmunität* 133.  
 — Wesen der 169.  
*Pockenimpfstoff* s. Impfstoff.  
*Pockenimpfung*, intracutane 150.  
*Pockenpustelinhalt*, Nachweis spezifischer Gebilde im 95.  
*Pockervirus* 1.  
 — Abarten des: Menschen- und Kuhpockenerreger 33; Erreger der Tierpocken 36; Neuro- und Dermovaccine 43; leichte Pockenformen 47.  
 — s. Blattern.  
 — Form und Größe des Erregers 3.  
 — Reingewinnungsversuche 19.  
 — — Biologische Reingewinnung: Kulturversuche auf künstlichem Nährboden 23; Züchtungsversuche in lebenden und überlebenden Geweben 27.  
 — — Mechanische Reingewinnung 19.  
 — s. Variola-Vaccineerreger.  
*Poliomyelitis acuta* 366, 442, 511.  
 — — Epidemiologie 369.  
 — — Übertragung 367.  
*Präcipitation* s. Rotz 575, 594, 597.  
 — s. Syphilis 617.  
*Präcipitationsmethode* zur postmortalen Diagnose der Rotzkrankheit 599.  
*Präcipitine*, spezifische, im Blute vaccinierter Individuen 154, 155.  
*Proteusbacillen*, Agglutinationsversuche mit, bei Variola vera 155.  
*Protozoen*, Handbuch der pathogenen, von S. v. Prowazek 465.  
*Protozoenforschung* 308.  
*Protozoenkrankheiten*, Insekten als Verbreiter von 308.  
*Protozoenkunde*, Lehrbuch der, von F. Doflein 465.  
*v. Prowazeks Körperchen* s. Variolavaccine 14.  
*Pseudorotz* 613.  
*Pseudotyphus* von Niederländisch-Indien 417.  
*Rattenflöhe* aus Deutsch-Ostafrika 524.  
*Rattenlepra* 404.  
*Rattentrypanosomen*, Übertragungsweise der 484.  
*Recurrensspirochäten* 350, 498.  
*Reticuloendothel*, Immunität und 181.  
*Revaccination*, Antikörper und 164.  
*Rheumatismus*, Überträger des 365.  
*Rhipicephalus sanguineus* s. *Schizotrypanum* 333.  
*Rickettsia pediculi* 373, 377, 518.  
 — Prowazeki 373, 514.  
 — rocha-limae 375.  
*Rickettsiaforschung*, gegenwärtiger Stand der 517.  
*Rickettsien*, Übertragung 417.  
*Rickettsiosen* 371, 514.  
*Riesenkratzer* s. Würmer 300.  
*Rippen* s. Rotz 552, 556, 587.  
*Rivanol* s. Impfstoff, Desinfektion des 80.  
*Rotz* 543.  
 — Ätiologie 544.  
 — akuter 554, 593, 615.  
 — Albuminurie bei 602.  
 — Anatomie 547.  
 — — Histologie 551.  
 — angeborener 613.  
 — bakteriologische Untersuchung 558.  
 — Behandlung 579, 600.  
 — s. Chemotherapie 583.  
 — chronischer 555, 593, 594.  
 — — der Haut und der Gelenke 611.  
 — s. Desinfektion.  
 — Diagnose 584.  
 — — klinische 556.  
 — Differentialdiagnose 557.

## Rotz:

- farnische Bedeutung 580.
- Geschichte 543.
- bei Hamstern 612.
- Heilbarkeit 556, 581, 585, 586, 601, 602.
- Immunität gegen 578, 593, 597.
- Intrapalpebralreaktion bei 612.
- latenter 556, 606.
- Literatur 581.
- beim Löwen 614.
- bei Löwen und Tigern 607.
- Malleinreaktion 559.
- beim Menschen 580, 585, 591, 596, 602, 607, 611, 613.
- natürliche Ansteckung 545.
- Nierenrotz 549, 585.
- Pathogenität 545.
- Prophylaxe 581, 583, 585, 602.
- Schutzmittel bei der Untersuchung rotzkranker Pferde 583, 598, 611.
- Serodiagnose 562, 606, 609, 610, 614, 615.
- Serumbehandlung 583.
- spontane Heilung 579, 611.
- Symptomatologie 554.
- Tierversuch 558.
- Übertragung durch Fliegen 404.
- Vererbung 597.
- Verkalkungen in den Lungen 597.
- Verlauf 556.
- Veterinärpolizei 579, 587.
- Rotzabscesse 550.
- Rotzbacillen 587, 593, 607, 612, 613.
- Färbung 544.
- Tenazität 545.
- Züchtung 544.
- Rotzextrakte, alkoholische 597.
- Rotzgewächse 550.
- Rotzkavernen 550.
- Rotzknötchen 551.
- verkalkte 551, 552.
- Verkalkung der 605.
- Rotzmeningitis 612.
- Rotzschwielen 550.
- Rückfallfieber 350.
- ältere Untersuchungen 350.
- Läuseübertragung des europäischen 351.
- Spirochäten, Entwicklung der 353.
- Übertragung des süd-afrikanischen 350.

## Rückfallfieber:

- Übertragungsmechanismus und Vererbung 354.
- verschiedene andere 352.
- Rückfallfieberbekämpfung 354.
- Ruhr:
  - bacilläre 395, 531.
  - — Epidemiologie 397.
  - — Fliegen als Ruhrüberträger 396.
  - — Sommerdiarrhöen 398.
  - Übertragung durch Fliegen 529.
- Ruhrbacillen 531.
- Ruhrprophylaxe 398.
- Sachs-Georgische Ausflokungsreaktion bei der Rotzdiagnose 577.
- Salvarsanbehandlung bei Rotz 579, 600.
- Salzsäureprobe bei Rotz 577.
- Scharlachprobleme 542.
- Scheidenrotz 547, 549.
- Schizotrypanum 332, 485.
- cruzi, Übertragung 416.
- Schlafkrankheit:
  - Epidemiologie 424.
  - Fliegenbekämpfung bei 451.
  - Glossina morsitans und 485.
  - Wild und 330, 331.
- Schlafkrankheitsbekämpfung 331.
- Schutzmaske bei der klinischen Untersuchung rotzkranker Pferde 583.
- Schutzpockenimpfung bei Schwangeren, Wöchnerinnen und Neugeborenen 167.
- Schweinepest 416, 446.
- Schwellenwert der Überträgerzahl 450.
- Serodiagnose:
  - s. Luesnachweis.
  - s. Rotz 562.
- Serologie s. Influenza 229.
- Serosarotz 548.
- Seuchen, Überwinterung der 440.
- Wandern der 542.
- Seuchenbekämpfung 460.
- Seuchengleichung 447.
- Infektiosität, mittlere, in der 455.
- Simulien s. Kribbelmücken.
- Sklerose, multiple 359, 506.
- — Erreger der 359.
- Sommerdiarrhöen 398, 531.
- Sore-eye in Florida 363.
- Speiseröhre s. Rotz 547.

- Spirochaeta gallinarum, Entwicklung von 354.
- Spirochäten 350.
- s. Leptospira icteroides 359, 503.
- s. Rückfallfieber 350.
- Übertragung 416.
- s. Weilsche Krankheit.
- Spotted fever 417, 538, 539, 540, 541, 542.
- Stallfliege s. Stomoxys.
- Staphylococcus pyogenes aureus, Übertragung durch Insekten 406.
- Stechmücken 302; von Eysell 467.
- s. Culex fatigans.
- Dauer der Infektiosität der 322.
- Malaria und 308.
- Überträger von Denguefieber 361.
- Stegomyia, Denguefieber und 360.
- fasciata, Überträger des Gelbfiebers 356.
- Stegomyiaindices 357.
- Stomoxys:
  - Pocken und 364.
  - Poliomyelitis acuta und 368.
  - Weilsche Krankheit und 356.
- Streptokokken, akzessorische Stoffe für 667.
- Surra 439, 443.
- Surraerreger 415.
- Syphilis, Kältehämoglobinurie und 214.
- s. Luesnachweis, serologischer.
- Taenia marginata 306.
- solium 306.
- Tarbadillo s. Flecktyphus.
- Tarbaganenpest 386.
- Taubenpocken, Vaccine und, immunisatorische Beziehungen 180.
- Taubenpockenvirus 141.
- Temperaturmessungen beider Malleinagenprobe 585.
- Thermopräcipitation bei Vaccine 154.
- Tierkrankheiten, bakterielle 419.
- Tierpocken:
  - Erreger der 36.
  - Immunitätsprüfungen bei experimentellen 42.
- Tierpockenübertragungsversuche 40.
- Toluol s. Impfstoff, Desinfektion des 74.
- Trachealrotz 547, 550.

- Trachom 363, 509.  
 Trench-fever s. Fünftage-  
 fieber.  
 Trichocephalus dispar 306.  
 Tropen, Impfstoffbereitung in  
 den 62.  
 Tropenhygiene von B. Nocht  
 465.  
 Tropenkrankheiten von  
 W. Byam und R. G. Archi-  
 bald 464.  
 — Handbuch der, von  
 C. Mense 465.  
 Trypaflavin s. Impfstoff, Des-  
 infektion des 80.  
 Trypanosoma cruzi 332.  
 Trypanosomen 326.  
 — Entwicklungsdauer im  
 Überträger 328.  
 — Epidemiologie und die  
 Fliegen 329.  
 — übertragende Fliegen und  
 Infektionsindex 328.  
 — Übertragung 327, 415.  
 — Wild und 330, 331.  
 Trypanosomenarten, Unter-  
 scheidung der 483, 485.  
 Trypanosomiasis 326, 481.  
 Tsetsefliege 485.  
 Tuberkelbacillen, Ausbrei-  
 tung im Körper 431.  
 Tuberkulose, Verbreitung  
 durch Insekten 404.  
 Tularämie 388, 458, 525.  
 Typhus recurrens s. Rückfall-  
 fieber.  
 Typhusbacillen 433.  
 — Verbreitung durch Insek-  
 ten 392, 526.  
 Typhus-Coligruppe, akzesso-  
 rische Stoffe für die 694.  
 Typhusinfektion, generali-  
 sierte, beim Meerschwein-  
 chen 434.  
 Typhussepticämien ohne  
 Darmerkrankung 434.  
 Tyroglyphus mycophagus,  
 Biologie 470.  
 Vaccinale Allergie 164, 181.  
 Vaccination:  
 — s. Influenzavaccine 288.  
 — intracutane 150.  
 Vaccinebehandlung s. Auto-  
 vaccine.  
 Vaccineepitheliose der Ka-  
 ninchenhornhaut 87.  
 Vaccineimmunität 133.  
 — Antikörperbildung bei  
 153.  
 — Generalisierung der 144.  
 — Vererbung der 166.  
 — Virulicidie des Blutes, Ver-  
 stärkung der 161, 180.  
 — Wesen der 133.  
 Vaccineserum, Immunisie-  
 rungs- und Heilversuche  
 mit 162, 177.  
 Vaccinevirus, Generalisierung  
 des 135.  
 Variellen, Variola und, Dif-  
 ferentialdiagnose 182;  
 Hornhautimpfung zur  
 Differentialdiagnose 99.  
 Variola:  
 — Agglutination bei 155.  
 — Generalisierung des Virus  
 135.  
 — Komplementbindung bei  
 155.  
 Variolaepitheliose im Horn-  
 hautepithel des Meer-  
 schweinchens mit Guar-  
 nierkörperchen 98.  
 — der Kaninchenhornhaut  
 91.  
 Variolaimmunität 133.  
 — Antikörperbildung bei 153.  
 — Generalisierung der 144.  
 — Vererbung der 166.  
 — Wesen der 133.  
 Variolavaccine, Eigenschaf-  
 ten der für V. als spezi-  
 fisch beschriebenen Ge-  
 bilde 14.  
 Variolavaccineerreger, Gene-  
 ralisation des 55.  
 Variolavaccinevirus, Resi-  
 stenz des 65.  
 Vererbung von Krankheits-  
 erregern in den übertra-  
 genden Insekten 333, 486.  
 — s. Vaccineimmunität 166.  
 Verruga peruviana 365, 510.  
 — — Erythrocyten, Ein-  
 schlüsse der 366, 510.  
 — — Histologie 510.  
 — — Übertragung auf Affen  
 366.  
 — — Verbreitung 365.  
 Veterinärpolizei s. Rotz 579,  
 587.  
 Vibrio Cholerae 394, 530.  
 Virulenz, Begriff 408.  
 Virulenzprüfung des Impf-  
 stoffes 83.  
 Virus, Verhalten im Men-  
 schen 452.  
 Vitamin D von Funk und  
 Freedman 655.  
 Vitaminagar 685.  
 Vitaminähnlicher Körper  
 beim Wachstum der  
 Hämophilen 680.  
 Vitaminbedarf der Bakterien  
 641, 660.  
 — der Hefezellen 651.  
 Vitaminbegriff und Versuch  
 in der Bakteriologie 643.  
 Vitamingedanke, Entwick-  
 lung des, in der Bakterio-  
 logie 641.  
 Vitaminmangel, Nachweis-  
 möglichkeiten von 644.  
 Vogel malaria s. Immunisie-  
 rung.  
 Voges-Agar 679.  
 Volpinos Körperchen s. Va-  
 riolavaccine 14.  
 Vomiting sickness in Ja-  
 maica 359.  
 Wanzen als Krankheitsüber-  
 träger 465.  
 Wassermannsche Reaktion  
 626.  
 Wasserspirochäten als Krank-  
 heitserreger 416.  
 Wasserstoffsperoxyds. Impf-  
 stoff, Desinfektion des 74.  
 Weilsche Krankheit 355, 502.  
 Widalsche Reaktion 233, 279.  
 — — Influenza und 280.  
 Wolhynisches Fieber s. Fünf-  
 tagefieber.  
 Wurmeier, mechanische Ver-  
 breitung 306.  
 Würmer 413.  
 — Übertragung durch In-  
 sekten 299.  
 Xerosebacillen 364.  
 Zecken:  
 — Biologie 419.  
 — biologische Untersuchun-  
 gen 502.  
 — Rückfallfieber und 351.  
 Zelleinschlüsse von variola-  
 und vaccineimpften  
 Hornhautepithelien, Deu-  
 tung der 7.

# Inhalt der Bände I—VII.

## A. Namenverzeichnis.

- Ackeret, Robert, u. Walter Frei, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Bäumgärtel, Traugott (München), Die Serodiagnostik der Syphilis im Lichte der neueren Forschung, V, 475 bis 531.
- Claus, Martin, Über unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, V, 329—393.
- Dahmen, Hans (Berlin), Beschälseuche, VI, 233—280.
- Die Lungenseuche des Rindviehs, VI, 281—304.
- Rotz, VII, 543—615.
- Doerr, R. (Basel), Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung, I, 257—371.
- Die Anaphylaxieforschung im Zeitraum von 1914 bis 1921, V, 70—274.
- Donath, Julius, und Karl Landsteiner, Über Kälte-hämoglobinurie, VII, 184 bis 228.
- Dresel, E. G. (Heidelberg), Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, V, 791 bis 867.
- Eisenberg, Philipp, Über Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, I, 28—142.
- Fitzgerald, J. G., Die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienisch. Laboratoriums des „United States Public Health Service“, I, 1 bis 27.
- Neuere Forschungen über Poliomyelitis anterior in Amerika, I, 219—230.
- Fraenkel, Eugen, Anaerobe Wundinfektionen, II, 376 bis 433.
- Frei, Walter, u. Robert Ackeret, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Fromme, Walther (Dahlem), Weilsche Krankheit, IV, 21 bis 99.
- Fürst, Th. (München), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malariaähnlichen Erkrankungen (Pappataci und Recurrens), IV, 204 bis 248.
- Improvisation der Desinfektion im Felde, II, 143 bis 165.
- Trinkwasserversorgung u. Beseitigung d. Abfallstoffe im Felde, II, 109—142.
- Gay, Frederick, P., Typhusimmunisierung, I, 231 bis 256.
- Geiger, Wilhelm, Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 1—42.
- Gennerich, Wilhelm (Kiel), Der heutige Stand der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten im Kriege, II, 286—337.
- Gigon, Alfred (Basel), Über rationelle Massenernährung, III, 164—220.
- Gotschlich, Emil (Saarbrücken), Über den jetzigen Stand der Lehre vom Fleckfieber (Flecktyphus), II, 232—285.
- Gottstein, Werner (Charlottenburg), Die Encephalitis lethargica, V, 394—474.
- Graetz, Fr. (Hamburg), Über Probleme und Tatsachen aus dem Gebiet der biologischen Spezifität der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen pathologischen Biologie, VI, 397 bis 591.
- Halle, W., und E. Primbram (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
- Haupt, H. (Dresden), Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern, IV, 397—432.
- Hayeck, Hermann v. (Innsbruck), Die praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der Tuberkulose, III, 113—163.
- Herzfeld, E., und Klinger (Zürich), Neuere einweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, IV, 282 bis 309.
- Hesse, Erich, Hygiene im Stellungskriege, II, 1 bis 108.
- Huebschmann, P. (Leipzig), Die Ätiologie der Influenza, V, 19—70.
- Kaznelson, Paul (Prag), Die Grundlagen der Proteinkörpertherapie, IV, 249 bis 281.
- Klimmer, M., Spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bacillus verursachten Abortus, I, 143 bis 188.
- Klinger, R. (Zürich), s. a. Herzfeld, E.
- Klose, F. (Berlin), Über die Ätiologie und spezifische Behandlung der Gasödemerkrankung, IV, 1—20.
- Knorr, M. (Erlangen), Das Koch-Weekssche



- Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabazillus, VI, 350—396.
- Knorr, M. (Erlangen), Die Entwicklung des Vitamingedankens in der Bakteriologie, VII, 641—706.
- Landsteiner, Karl (New York), s. Julius Donath-Wien.
- Lubinski, Herbert (Breslau), Studie zur Serologie der Influenza, VII, 229—294.
- Martini, E. (Hamburg), Verbreitung von Krankheiten durch Insekten, VII, 295 bis 542.
- Marxer, A. (Berlin), Die Immunisierung gegen Malleus IV, 383—396.
- Much, Hans (Hamburg), Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Kriege und Frieden, II, 622—667.
- Munter, Hans, s. Otto.
- Nußbaum, H. Chr. (Hannover), Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neusiedelungen und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, IV, 329—382.
- Otto, Richard, und Hans Munter (Berlin), Bakteriophagie (d'Herellesches Phänomen), VI, 1—102 und 592—611.
- Petruschky, J., Tuberkulose-Immunität, I, 189—218.
- Pfannenstiel, W. (Frankfurt a. M.), Zusammenfassende Studie über die Ergebnisse der Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präzipitation und Komplementbindung), VI, 103—232.
- Pfeiffer, R., Das Influenzaproblem, V, 1—18.
- Pfeiler, W. (Bromberg), Durch Paratyphaceen bedingte Tierkrankheiten, III, 289.
- Poppe, Kurt (Charlottenburg), Neue Ergebnisse der Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung, V, 597 bis 697.
- Pribram, E., und W. Halle (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
- Reuter, M. (Nürnberg), Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, II, 668—747.
- Rothacker, A., Über den neuesten Stand der biochemischen Methoden zum Nachweise parenteraler Verdauungsvorgänge (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft), I, 423—459.
- Rott, F., Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, II, 561—621.
- Schallmayer, W., Einführung in die Rassenhygiene, II, 433—532.
- Schmitt, Hans, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914 bis 1919, IV, 310—328.
- Schrader, E. (Erlangen), Neuere epidemiologische Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhus- und Diphtherieausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, III, 43 bis 112.
- Seiffert, G., Hygiene der Kriegsgefangenen in Deutschland, II, 166 bis 231.
- Sleeswijk, J. G., Die Spezifität. Eine zusammenfassende Darstellung, I, 395 bis 406.
- Sobernheim, G. (Bern), Die neueren Anschauungen über das Wesen der Variola- und Vaccineimmunität, VII, 133—183.
- Solbrig (Breslau), Übersicht über den jetzigen Stand der Schulgesundheitspflege mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 221—288.
- Solbrig (Breslau), Übersicht über die bei uns beobachteten Kriegsseuchen, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, V, 751 bis 790.
- Süpfle, Karl, das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschungen, I, 407—422.
- Tandler, Julius, Krieg und Bevölkerung, II, 533 bis 560.
- Vaughan, Victor C., Die Phänomene der Infektion, I, 372—394.
- Wasielewski, Th. v. (Rostock), Fortschritte der Coccidienforschung, VI, 305—349. — und W. F. Winkler-Rcstock, Das Pockenvirus, VII, 1—132.
- Weichardt, Wolfgang (Erlangen), Die Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, V, 275—328.
- Weisbach, W., Ergebnisse physikalisch-chemischer Untersuchungen beim serologischen Luesnachweis, VII, 616—640.
- Werner, H., Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung, III, 378 bis 390.
- Winkler, W. F., s. Th. v. Wasielewski.
- Wolff, Georg (Berlin), Die Theorie, Methodik und Fehlerquellen der Weil-Felixschen Reaktion, V, 532—596.
- Zeiß, Heinz (Hamburg), Das Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose u. menschenpathogenes Verhalten, V, 698—750.
- Zlocisti, Theodor (Berlin-Südende), Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers (Die Weil-Felixsche Reaktion), IV, 100—203.

## B. Sachverzeichnis.

Abdominaltyphus s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 388—394.

Abfallstoffe, Beseitigung ders. im Felde und Trinkwasserversorgung, Th. Fürst (München), II, 109—142.

Abortus, spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bacillus verursach-

- ten, M. Klimmer, I, 143 bis 188.
- Agglutination bei Tuberkulose und Lepra s. Serodiagnostik.
- Amöben s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326.
- Anaerobe Wundinfektionen, Eug. Fraenkel, II, 376 bis 433.
- Anaphylaxieforschung, neuere Ergebnisse, R. Doerr, I, 257—371.
- von 1914—1921, R. Doerr-Basel, V, 71—274.
- Antigene s. Organantigene.
- Antikörperbildung s. Variola und Vaccineimmunität, G. Sobernheim (Bern), VII, 153—163.
- Augenerkrankungen s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363—364.
- Bakterien, Mutationen bei, und anderen Organismen, Philipp Eisenberg, I, 28 bis 142.
- akzessorische Stoffe für, M. Knorr (Erlangen), VII, 660—698.
- hämophile, M. Knorr (Erlangen), VII, 675—689.
- Bakterielle Erkrankungen s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 378—407, 419.
- Bakteriophagie (d'Herellesches Phänomen), Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1—102.
- Nachtrag, VI, 592—611.
- Bacterium vulgare* (Proteus) Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg) V, 698—750.
- Bacillenausscheider, Typhus u. Diphtherieausbreitung durch dies., E. Schrader (Erlangen), III, 43 bis 112.
- Bandwürmer s. Würmer.
- Beschälseuche, Hans Dahmen (Berlin), VI, 233 bis 280.
- Bevölkerung, Krieg und, Julius Tandler (Wien), II, 533—560.
- Blattern, Infektionsweg bei den, und das Kreisen des Variola-Vaccinevirus in Körper, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 51 bis 59.
- Blut s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 277—281.
- s. Kältehäoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184 bis 228.
- Blutflagellaten s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326—349.
- Botulismus s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 369.
- Carrionsche Krankheit s. *Veruga peruviana*.
- Cerebrospinalmeningitis, epidemische, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405—406.
- Chemotherapie in der Veterinärmedizin, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
- Cholera s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394—395.
- Coccidienforschung, Fortschritte der, Th. v. Wasielewski (Rostock), VI, 305 bis 349.
- Colibacillen s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394.
- Darmflagellaten s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326.
- Denguefieber s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 360—361.
- Dermovaccine, Neuro- und, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 43—47.
- Desinfektion, Improvisation ders. im Felde, Th. Fürst (München), II, 143—165.
- s. a. Hitzedesinfektion.
- D'Herellesches Phänomen, Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1 bis 102.
- Nachtrag, VI, 592—611.
- Diphtherie s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- Diphtherieausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen, E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Diphtheriebacillen s. Bakterien.
- Dourine s. Beschälseuche.
- Dysenterieforschung, neuere Ergebnisse der, E. Pribram und W. Halle (Wien) II, 338—375.
- Eitererreger s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 406—407.
- Eiweißchemische Vorstellungen, neuere, in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282—309.
- Encephalitis lethargica, Werner Gottstein (Charlottenburg), V, 394—474.
- Epidemiologie s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 435—460.
- Epitheliosis desquamativa s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
- Favus s. Hautkrankheiten.
- Filarien s. Würmer.
- Fleckfieber, Epidemiologie und Diagnostik, Theodor Zlocisti (Berlin-Südende), IV, 100—203.
- Über den jetzigen Stand der Lehre vom, Emil Gotschlich (Saarbrücken), II, 232—285.
- Weil-Felixsche Reaktion, s. Weil-Felixsche Reaktion.
- Flecktyphus s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—375.
- Flußfieber s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 417.
- Framböse s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355.
- Fünftagefieber s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 375—378.
- s. Quintanaforschung.

- Fürsorgebestrebungen, sozialhygienische, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791—876.
- Gasbrand s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405.
- s. Wundinfektionen.
- Gasödemerkrankung, Ätiologie und spezifische Behandlung, F. Klose (Berlin), IV, 1—20.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott, II, 561—621.
- Gelbfieber s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 356—359.
- Geschlechtskrankheiten im Kriege, heutiger Stand ihrer Bekämpfung, Wilhelm Gennerich (Kiel), II, 286—337.
- Gliederfüßler s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 306—308.
- Gonokokken s. Bakterien.
- Hämoglobinurie s. Kälte-hämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
- s. Marschhämoglobinurie, VII, 220—221.
- paralytische, VII, 221.
- Hautkrankheiten s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 407.
- Hefezellen, Vitaminbedarf der, M. Knorr (Erlangen), VII, 651—660.
- Heime, Neubauten ders., technische und wirtschaftliche Gesichtspunkte, s. Neusiedelungen.
- Herelle s. Bakteriophagie.
- Hitzedesinfektion, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten aus den Jahren 1914—1919 über, Hans Schmitt (München), IV, 310—328.
- Hygiene im Stellungskriege, Erich Hesse, II, 1—108.
- soziale, Fürsorgebestrebungen, s. diese.
- Hygienisches Laboratorium des „United States Public Health Service“, seine wissenschaftliche Tätigkeit, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
- Icterus infectiosus, s. a. Weilsche Krankheit.
- Immunisierung gegen Malleus, A. Marxer, IV, 383—396.
- Immunität, praktische Bedeutung ders. für die Prognose und Behandlung der Tuberkulose, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163.
- s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 578—579.
- s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim (Bern), VII, 133 bis 183.
- Vererbung der, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim, VII, 166 bis 169.
- Immunitätslehre, Neuere eivweißchemische 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.
- Infektion, die Phänomene der, Victor C. Vaughan, I, 372—394.
- Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 229 bis 294.
- Influenzätiologie (s. a. Influenzaprobem), P. Huebschmann (Leipzig), V, 19 bis 70.
- Influenzaprobem, R. Pfeiffer (Breslau), V, 1—18.
- Influenzavaccine s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 288—290.
- Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg), VII, 295—542.
- Kala-Azar s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 334—343.
- Kälte-hämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
- Kaninchenhornhaut s. Vaccineeipitheliose.
- s. Variolaepitheliose.
- Koch-Weeks-Bacillen:
- s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 276—277.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 364.
- Koch-Weekssches Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus, M. Knorr (Erlangen), VI, 350—396.
- Komplementbindung bei Tuberkulose und Lepra s. Serodiagnostik.
- s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 281—288.
- Kratzer s. Würmer.
- Krieg und Bevölkerung, Julius Tandler (Wien), II, 533—560.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561—621
- Kriegsgefangene in Deutschland, Hygiene ders., G. Seiffert, II, 166—231.
- Kriegsseuchen, Übersicht über die bei uns beobachteten, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, O. Solbrig (Breslau), V, 751 bis 790.
- Kuhpockenerreger, Menschen- und, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 33—36.
- Leistungssteigerung als Grundlage der Protein-körpertherapie, Wolfgang Weichardt (Erlangen), V, 275—328.
- Lepra, Serodiagnostik (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung) s. Serodiagnostik.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 400—404.
- Luesnachweis, serologischer, W. Weisbach (Halle), VII, 616—640.
- Lungeneigel 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.
- Lysin, bakteriophages, s. Bakteriophagie.
- im Hämoglobinurieblute s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 187 bis 190.
- Malaria und malariaähnliche Erkrankungen (Pappataci und Recurrens), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe, Th. Fürst (München), IV, 204—248.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 308—325.
- Malleinreaktion s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 559 bis 562.
- Malleus, Immunisierung gegen, A. Marxer, IV, 383 bis 396.
- Maltafieber s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405.
- Massenernährung, rationelle, Gigon, Alfred (Basel), III, 164—220.
- Medinawurm s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 413—414.
- Meningokokken s. Bakterien. Mikroorganismen, s. Bakterien.
- Milzbrand s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 399—400.
- Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung, neue Ergebnisse, Kurt Poppe (Charlottenburg), V, 597 bis 697.
- Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, Philipp Eisenberg, I, 28 bis 142.
- Neuro- und Dermovaccine s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 43—47.
- Neusiedelungen, Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung ders. und die Herstellung der Neubau-
- ten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, H. Chr. Nußbaum (Hannover), IV, 329—382.
- Ödem, malignes, s. Gasödemerkrankung, Wundinfektionen.
- Organantigene und ihre biologische Spezifität in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen, Friedrich Graetz (Hamburg), VI, 397—591.
- Orientbeule s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 344—349.
- Pappataciefieber s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 361—363.
- s. Malaria.
- Paratyphaceen-Tierkrankheiten, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
- Paratyphus s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394.
- Parenterale Verdauungsvorgänge, s. Verdauungsvorgänge, Organantigene.
- Pellagra s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 370—371.
- Peripneumonie des Rindviehs s. Lungenseuche.
- Perlsucht 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.
- 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.
- 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 s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 366—369.
- Polmonera s. Lungenseuche.
- Präcipitation bei Tuberkulose und Lepra s. Serodiagnostik.
- Proteinkörpertherapie, Grundlagen der, Paul Kaznelson (Prag), IV, 249 bis 281.
- s. Leistungssteigerung.
- Unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der, Martin Claus (Berlin), V, 329 bis 393.
- Proteus vulgaris Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg), V, 698—750.
- Quintanaforschung, gegenwärtiger Stand der, H. Werner, III, 378—390.
- Rassenhygiene, Einführung in die, W. Schallmayer (Planegg-Krailling), II, 433 bis 532.
- Recurrens s. Malaria.
- Revaccination, Antikörper und, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim, VII, 164—166.

- Rheumatismus s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 365.
- Rickettsiosen s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—378, 417—419.
- Rinder, Lungenseuche der, s. Lungenseuche.
- Rindertuberkulose, Bekämpfung der, H. Haupt (Dresden), IV, 397—432.
- Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 543—615.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- s. a. Malleus.
- Rückfallfieber s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 350—355.
- Ruhr, bacilläre, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 395—398.
- Rundwürmer s. Würmer.
- Säuglingsschutz s. Geburtenhäufigkeit usw.
- Säuglingssterblichkeit, Säuglingsschutz und Geburtenhäufigkeit in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561—621.
- Schizotrypanum s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 332—334.
- Schlafkrankheitsbekämpfung s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 331—332.
- Schulgesundheitspflege, Übersicht über den jetzigen Stand der, mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, Solbrig (Breslau), III, 221 bis 288.
- Serodiagnose s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 562 bis 578.
- Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung), zusammenfassende Studie über ihre Ergebnisse, W. Pfannenstiel (Frankfurt a. M.), VI, 103—232.
- Serologie der Influenza, Herbert Lubinski, VII, 229 bis 294.
- Serologischer Luesnachweis, W. Weisbach (Halle), VII, 616—640.
- Seuchenbekämpfung s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 460—462.
- Sklerose, multiple, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 359 bis 360.
- Sommerdiarrhöen s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 398—399.
- Sozialhygienische Fürsorge-Bestrebungen, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791 bis 867.
- Spezifität, biologische, der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen, Fr. Graetz (Hamburg), VI, 397—591.
- die, eine zusammenfassende Darstellung, J. G. Sleswijk, I, 395—406.
- Spirochäten s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 350—360, 416.
- Stellungskrieg, Hygiene in dems., Erich Hesse, II, 1—108.
- Streptokokken s. Bakterien.
- Syphilis, Kältehämoglobinurie und, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 214—218.
- s. Luesnachweis, serologischer.
- Syphilisdiagnostik, serologische, im Lichte der neueren Forschung, Traugott Baumgärtel (München), V, 475—531.
- Tetanus s. Wundinfektionen.
- Therapie, unspezifische, mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, Martin Claus (Berlin), V, 329—393.
- Tierkrankheiten, durch Paratyphaceen bedingte, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
- bakterielle, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 419.
- Tierpocken, Erreger der, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 36—43.
- Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, M. Reuter (Nürnberg), II, 668—747.
- Trachom s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
- Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde, Th. Fürst (München), II, 109—142.
- Tropen, Impfstoffbereitung in den, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 62 bis 65.
- Trypanosomen s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326—332, 415—416.
- Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Frieden und Krieg, Hans Much (Hamburg), II, 622—667.
- praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113 bis 163.
- -Immunität, J. Petruschky, I, 189—218.
- Serodiagnostik (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung) s. Serodiagnostik.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- Tularämie s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 388.
- Typhusausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches, Geiger (Straßburg), III, 1—42.
- Typhusimmunsierung, Frederick P. Gay, I, 231 bis 256.
- Typhus-Coligruppe s. Bakterien.
- „United States Public Health Service“, die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums

- des, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
- Vaccine, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.
- s: Influenzavaccine.
- Vaccineepitheliose der Kaninchenhornhaut s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 87—91.
- Variola, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.
- Variolaepitheliose der Kaninchenhornhaut s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 91—94.
- Variola- und Vaccineimmunität, Wesen der, G. Sobernheim (Bern), VII, 133 bis 183.
- Variola-Vaccineerreger, Generalisation des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 55—59.
- Variola-Vaccinevirus, Resistenz des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 65—69.
- Verdauungsvorgänge, parenterale, über den Stand der biochemischen Methoden zum Nachweis ders. (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft.) A. Rothacker, I, 423—459.
- Vererbung s. Immunität.
- Verruga peruviana s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 365—366.
- Veterinärmedizin, Chemotherapie in der, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
- Veterinärpolizei s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 579 bis 580.
- Virulenzprüfung des Impfstoffes s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 83—87.
- Vitamingedanke, Entwicklung des, in der Bakteriologie, M. Knorr (Erlangen) VII, 641—706.
- Weil-Felixsche Reaktion, Theorie, Methodik und Fehlerquellen, Georg Wolff (Berlin), V, 532—596.
- s. Fleckfieber.
- Weilsche Krankheit, Walther Fromme-Dahlem, IV, 21 bis 99.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355—356.
- Wohnungen s. Neusiedelungen.
- Wolhynisches Fieber s. Quintanaforschung.
- Wundinfektionen, anaerobe, Eugen Fraenkel, II, 376 bis 433.
- Wurmeier, mechanische Verbreitung von, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 306.
- Würmer s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg), VII, 299—306, 413 bis 414.

**Handbuch der sozialen Hygiene und der Gesundheitsfürsorge.** Herausgegeben von A. Gottstein-Berlin-Charlottenburg, A. Schlossmann-Düsseldorf, L. Teleky-Düsseldorf. Erster Band:

1. **Geschichte der sozialen Hygiene.** Von F. Hueppe.
  2. **Methoden und Technik der Statistik mit besonderer Berücksichtigung der Sozialbiologie.** Von Wilhelm Weinberg.
  3. **Die statistischen Grundlagen der sozialen Hygiene.** Von F. Prinzing.
  4. **Die Vererbungslehre und Eugenik in ihrem Zusammenhang mit der sozialen Hygiene.** Von V. Haecker.
  5. **Anthropometrie.** Von Rudolf Martin.
  6. **Hygienische Volksbildung.** Von Martin Vogel.
  7. **Der Unterricht der Studierenden und Ärzte.** Von Alfred Grotjahn.
- 

**Repetitorium der Hygiene und Bakteriologie in Frage und Antwort.** Von Professor Dr. W. Schürmann, Universität Gießen. Vierte, verbesserte und vermehrte Auflage. 9. bis 15. Tausend. (232 S.) 1922. 4.50 Goldmark

---

**Grundriß der Hygiene** für Studierende, Ärzte, Medizinal- und Verwaltungsbeamte und in der sozialen Fürsorge Tätige. Von Professor Dr. med. Oscar Spitta, Geh. Reg.-Rat, Privatdozent der Hygiene an der Universität Berlin. Mit 197 zum Teil mehrfarbigen Textabbildungen. (546 S.) 1920. 13.50 Goldmark; gebunden 16.80 Goldmark

---

**Leitfaden der Mikroparasitologie und Serologie.** Mit besonderer Berücksichtigung der in den bakteriologischen Kursen gelehrteten Untersuchungsmethoden. Ein Hilfsbuch für Studierende, praktische und beamtete Ärzte. Von Professor Dr. E. Gotschlich, Direktor des Hygienischen Instituts der Universität Gießen, und Professor Dr. W. Schürmann, Privatdozent der Hygiene und Abteilungsvorstand am Hygienischen Institut der Universität Halle a. S. Mit 213 meist farbigen Abbildungen. (369 S.) 1920. 9.40 Goldmark; gebunden 12 Goldmark

---

**Technik und Methodik der Bakteriologie und Serologie.** Von Professor Dr. M. Klimmer, Obermedizinalrat, Direktor des Hygienischen Instituts der Tierärztlichen Hochschule Dresden. Mit 223 Abbildungen. (531 S.) 1923. 14 Goldmark

---

**Winke für die Entnahme und Einsendung von Material zur bakteriologischen, serologischen und histologischen Untersuchung.** Ein Hilfsbuch für die Praxis. Von Prosektor Dr. Emmerich, Vorstand des Pathologischen Instituts der Städtischen Krankenanstalten in Kiel, und Marine-Oberstabsarzt Dr. Hage, bisher Leiter der bakteriologischen Untersuchungsstelle in Cuxhaven. Mit 2 Textabbildungen. (51 S.) 1921. 1.70 Goldmark

---

**Soziale Pathologie.** Versuch einer Lehre von den sozialen Beziehungen der Krankheiten als Grundlage der sozialen Hygiene. Dritte, neubearbeitete Auflage. Von Professor Dr. med. Alfred Grotjahn. Mit Beiträgen von Sanitätsrat Dr. med. C. Hamburger, Dr. med. et rer. pol. R. Lewinsohn, Sanitätsrat Dr. med. A. Peyser, Dr. med. W. Salomon, Dr. med. G. Wolff. (544 S.) 1923. 18.50 Goldmark; gebunden 21 Goldmark

---

**Soziale und sozialisierte Medizin.** Von Dr. med. et phil. H. v. Hayek, Privatdozent in Innsbruck. (84 S.) 1925. 2.70 Goldmark

**G. Jochmanns Lehrbuch der Infektionskrankheiten** für Ärzte und Studierende. Zweite Auflage unter Mitwirkung von Dr. **B. Nocht**, o. ö. Professor, Direktor des Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten zu Hamburg und Dr. **E. Paschen**, Professor, Oberimpfarzt, Direktor der Staatsimpfanstalt zu Hamburg. Neu bearbeitet von Dr. **C. Hegler**, a. o. Professor der Universität, Stellvertretender Direktor des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-St. Georg. Mit 464 zum großen Teil farbigen Abbildungen. (1088 S.) 1924. 54 Goldmark; gebunden 57 Goldmark

---

**Infektionskrankheiten.** Von Professor **Georg Jürgens** in Berlin. Mit 112 Kurven. (Fachbücher für Ärzte, herausgegeben von der Schriftleitung der „Klinischen Wochenschrift“ Bd. VI.) 1920. Gebunden 7.40 Goldmark  
Die Bezieher der „Klinischen Wochenschrift“ erhalten die „Fachbücher für Ärzte“ zu einem dem Ladenpreise gegenüber um 10% ermäßigten Vorzugspreis.

---

**Exotische Krankheiten.** Ein kurzes Lehrbuch für die Praxis. Von Professor Dr. med. **Martin Mayer**, Abteilungsvorsteher am Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten, Privatdozent an der Universität Hamburg. Mit 210 zum großen Teil farbigen Textabbildungen und 2 Tafeln. (310 S.) 1924. 24 Goldmark; gebunden 25 Goldmark

---

**Die Malaria.** Eine Einführung in ihre Klinik, Parasitologie und Bekämpfung. Von Obermedizinalrat Professor Dr. **Bernhard Nocht**, Direktor des Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten, Hamburg und Professor Dr. **Martin Mayer**, Abteilungsvorsteher am Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten, Hamburg. Mit 25 Textabbildungen und 3 lithographischen Tafeln. (133 S.) 1918. 8.40 Goldmark

---

**Die pathogenen Protozoen und die durch sie verursachten Krankheiten.** Zugleich eine Einführung in die allgemeine Protozoenkunde. Ein Lehrbuch für Mediziner und Zoologen. Von Professor Dr. **Max Hartmann**, Mitglied des Kaiser Wilhelm-Instituts für Biologie, Berlin-Dahlem, und Professor Dr. **Claus Schilling**, Mitglied des Instituts für Infektionskrankheiten „Robert Koch“, Berlin. Mit 337 Textabbildungen. (472 S.) 1917. 18 Goldmark

---

**Studien über die Fortpflanzung von Bakterien, Spirillen und Spirochäten.** Von Dr. med. **E. Meirovsky** in Köln. Mit 1 Textfigur und 19 Tafeln. (102 S.) 1914. 12.60 Goldmark

---

**Die Syphilis.** Kurzes Lehrbuch der gesamten Syphilis mit besonderer Berücksichtigung der inneren Organe. Unter Mitarbeit von Fachgelehrten. Herausgegeben von **E. Meirovsky** in Köln und **Felix Pinkus** in Berlin. Mit einem Schlußwort von A. von Wassermann. Mit 79 zum Teil farbigen Abbildungen. („Fachbücher für Ärzte“, herausgegeben von der Schriftleitung der „Klinischen Wochenschrift“, Band IX.) (580 S.) 1923. Gebunden 27 Goldmark

---

**Handbuch der Serodiagnose der Syphilis.** Von Professor Dr. **C. Bruck**, Leiter der Dermatologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Altona, Privatdozent Dr. **E. Jacobsthal**, Leiter der Serologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-St.-Georg, Privatdozent Dr. **V. Kafka**, Leiter der Serologischen Abteilung der Psychiatrischen Universitätsklinik und Staatskranken-Anstalt Hamburg-Friedrichsberg und Oberarzt Dr. **J. Zeibler**, Leiter der Serologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Altona. Herausgegeben von **Carl Bruck**. Zweite, neu bearbeitete und vermehrte Auflage. Mit 46 zum Teil farbigen Abbildungen. (554 S.) 1924. 30 Goldmark; gebunden 32 Goldmark

---

**Protein-Therapie und unspezifische Leistungssteigerung.** Von **William F. Petersen**, M. D., Associate Professor of Pathology and Bacteriology University of Illinois, College of Medicine, Chicago. Übersetzt von **Luisse Böhme**. Mit einer Einführung und Ergänzungen von Professor Dr. med. **Wolfgang Weichardt**, Erlangen. Mit 7 Abbildungen im Text. (315 S.) 1923. 10 Goldmark; gebunden 12.50 Goldmark