

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

FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS
ÜBER DIE ERGEBNISSE DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG

UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE

HERAUSGEGEBEN VON

PROFESSOR DR. WOLFGANG WEICHARDT
WIESBADEN

EINUNDZWANZIGSTER BAND

MIT 28 ABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1938

ISBN-13: 978-3-642-90533-9 e-ISBN-13: 978-3-642-92390-6
DOI: 10.1007/978-3-642-92390-6

ALLE RECHTE, INSBESONDERE
DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,
VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1938 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1938

Einführung.

Der vorliegende Band XXI unserer „Ergebnisse“ zeichnet sich durch Vielseitigkeit aus. Es werden wiederum wichtige, vielfach noch in der Entwicklung begriffene und im Vordergrund des Interesses stehende Fragen behandelt:

Alle fürsorglichen Maßnahmen, deren Ziel es ist, einem Volke genügende und einwandfreie Ernährung zu sichern, gehören in das Gebiet der *Lebensmittelhygiene*. Der *Tierarzt* ist in erster Linie berufener Wächter gegen die Gefahren, die von Erzeugnissen tierischer Herkunft drohen, und er ist vom Gesetze als solcher bestimmt. Das wichtige Kapitel: „*Die Aufgaben des Tierarztes in der Lebensmittelhygiene*“ ist erstmalig von M. LERCHE und H. RIEVEL (Institut für Lebensmittelhygiene der Universität Berlin) in richtunggebender Weise in unseren Ergebnissen behandelt worden. Diese Übersichten sollen in späteren Bänden fortgesetzt werden.

Der Berliner Hygieniker H. ZEISS teilt den Fachgenossen von seinen großen Erfahrungen mit, die er als welterfahrener Fachmann über das Kapitel: „*Typhus, Boden und Wasser*“ gesammelt hat. Dieser Übersicht schließt sich die mit großem Fleiß von R. RADOCHLA im Hygienischen Institute der Universität Berlin verfaßte Zusammenstellung „*Über die Verbreitung des Typhus und des Paratyphus durch Wasser*“ an.

Auf dem Gebiete der *Virusforschung* sind, seit der zusammenfassenden Darstellung von DOERR in unseren Ergebnissen im Jahre 1934, viele wichtige Fortschritte zu verzeichnen. H. A. GINS aus dem Institute „ROBERT KOCH“, Berlin, hat im vorliegenden Bande die Frage so bearbeitet, daß das wichtige Kapitel mit seinen derzeitigen Fragestellungen eine vollendete Darstellung findet.

Die Übersicht von W. HEINE aus dem Hygienischen Institute in Gelsenkirchen „*Über die Epidemiologie und Bekämpfung der Ankylostomiasis in der Welt*“ zeigt, welche großartigen Erfolge erzielt werden können, wenn die Gesetze der Seuchenbekämpfung, die ein ROBERT KOCH, C. FLÜGGE und andere führende Hygieniker der früheren Generation aufgestellt haben, befolgt werden und dieses große uns hinterlassene Erbe sorgfältig gehütet wird, wie es jetzt Aufgabe der Praxis und der Gesetzgebung ist.

Was die Weiterentwicklung der reinen Wissenschaft anbetrifft, so wird auch sie die KOCHSche Technik, die die Keime im Raume fixiert, sodaß sie dem Studium zugänglich werden, nicht mehr entbehren können. Allerdings gehört wohl die Periode, in der eine lebenanfüllende Tätigkeit darin erblickt werden konnte, mit dieser Technik das Gebiet der Bakteriologie auszubauen, der Vergangenheit an. Schon seit geraumer Zeit kann man beobachten, daß auch hier wirklich neue Werte nur von denen geschaffen werden, die *selbst* auch in anderen Zweigen der Naturwissenschaft vorgebildet sind und ihrer neuzeitlichen Entwicklung *selbst* zu folgen vermögen. In den Übersichten von W. KOLLATH und F. SANDER sind interessante Bestrebungen beschrieben mit den Mitteln neuzeitlicher naturwissenschaftlicher Erkenntnis auf diesen Gebieten weiterzukommen.

Wiesbaden, im Juni 1938.

Der Herausgeber.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. LERCHE , Professor Dr. M. und Dr. H. RIEVEL , Die Aufgaben des Tierarztes in der Lebensmittelhygiene	1
II. ZEISS , Professor Dr. H., Typhus, Boden und Wasser. (Mit 1 Abbildung)	26
III. RADOCHLA , Dr. R., Die Verbreitung des Typhus und des Paratyphus durch das Wasser (1845—1936). (Mit 1 Abbildung) .	46
IV. GINS , Professor Dr. H. A., Neuere Ergebnisse der Virusforschung unter besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung . .	103
V. HEINE , Dr. W., Epidemiologie und Bekämpfung der Ankylostomiasis in der Welt. Mit einem Vorwort von Professor Dr. M. GUNDEL . (Mit 13 Abbildungen)	157
VI. KOLLATH , Professor Dr. W., Redox-Potentiale, Zellstoffwechsel und Krankheitsforschung. (Mit 13 Abbildungen)	269
VII. SANDER , Dr. F., Die atypischen Bakterienformen unter besonderer Berücksichtigung des Problems bakterieller Generationswechselforgänge	338
Namenverzeichnis	494
Sachverzeichnis	505
Inhalt der Bände 1—21	510

I. Die Aufgaben des Tierarztes in der Lebensmittelhygiene.

Von

MARTIN LERCHE und HEINZ RIEVEL-Berlin¹.

Inhalt.

	Seite
I. Die Fleischbeschau als Grundlage der Lebensmittelhygiene	1
II. Die Lebensmittelüberwachung durch den Tierarzt	4
III. Tierärztliche Milchkontrolle	8
IV. Tierärztliche Wurstuntersuchung	9
a) Rohwurst	10
b) Kochwurst	14
c) Brüh- und Bratwurst	15
d) Durchführung der Wurstuntersuchung	18
e) Wurstvergiftungen	20
Literatur	22

Von der Schriftleitung der Ergebnisse der Hygiene erging an uns die Aufforderung, ein Bild von dem derzeitigen Stand der gesamten tierärztlichen Lebensmittelhygiene zu geben. Da die Materie aber ganz außerordentlich umfangreich und vielseitig ist, können wir im Rahmen einer räumlich begrenzten Abhandlung nur einen allgemeinen Überblick über das gesamte Gebiet bringen. Um aber trotzdem einen näheren Einblick in den gegenwärtigen wissenschaftlichen Stand zu geben, wollen wir versuchen, an Hand eines Spezialkapitels zu zeigen, welche mannigfachen Gesichtspunkte bei der Untersuchung und Beurteilung von Fleischwaren berücksichtigt werden müssen. Hierfür haben wir die Wurstuntersuchung gewählt, da die Wurst als Lebensmittel in Deutschland eine besondere Stellung einnimmt.

Die Aufgaben des Tierarztes in der Lebensmittelhygiene kennzeichnet deutlich der § 1 der Reichstierärzteordnung vom 3. 4. 1936 mit den Worten: „Der Tierarzt ist berufen, das deutsche Volk vor Gefahren und Schädigungen durch Lebensmittel und Erzeugnisse tierischer Herkunft zu schützen.“

Voraussetzung für die Durchführung der tierärztlichen Lebensmittelüberwachung sind die gesetzlichen Grundlagen, wie sie im Reichsfleischbeschaugesetz, dem Lebensmittelgesetz und dem Reichsmilchgesetz nebst Ausführungsgesetzen und -bestimmungen gegeben sind. Mit diesen drei Spezialgesetzen sind zugleich auch die wesentlichen Arbeitsgebiete der tierärztlichen Lebensmittelhygiene umschrieben.

I. Die Fleischbeschau als Grundlage der Lebensmittelhygiene.

Die Aufgabe der Fleischbeschau besteht darin, zu verhüten, daß gesundheitsschädliches Fleisch in Verkehr gebracht wird. Die Fleischbeschau erfaßt in

¹ Aus dem Institut für Lebensmittelhygiene der Universität Berlin.

Deutschland mit Ausnahme des Geflügels alle Schlachttiere. Sie besteht aus einer klinischen Untersuchung der Tiere (Schlachtviehbeschau) und der Untersuchung von Fleisch und Organen der geschlachteten Tiere (Fleischbeschau) sowie gegebenenfalls einer bakteriologischen Untersuchung von Fleisch und Organen. Ziel der fleischbeschaulichen Tätigkeit ist es, auf Grund der klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde sowie an Hand der gesetzlichen Unterlagen den Tierkörper und seine Teile auf die Genußtauglichkeit zu beurteilen. Gesundheitlich bedenkliche Teile werden beanstandet, um Schädigungen des Konsumenten zu verhüten.

Derartige Schädigungen können sich durch Infektionskrankheiten, die zugleich tier- und menschenpathogen sind, oder durch parasitäre Invasionen ereignen, oder sie können in Mängeln des Fleisches begründet sein, die durch tierspezifische Krankheiten bewirkt wurden.

Als Beispiele für tier- und menschenpathogene Infektionskrankheiten seien Milzbrand, Malleus der Einhufer, Rotlauf der Schweine, Tuberkulose und als parasitäre Invasionen Trichinen- und Finnenbefall genannt. Außer den auf Mensch und Tier übertragbaren Infektionskrankheiten werden durch die Fleischbeschau auch die allein für das Tier pathogenen Seuchen ermittelt. Damit erfüllt die Fleischbeschau zugleich auch eine wichtige Aufgabe der Veterinärpolizei. Daß dem erfolgreichen Zusammenwirken von tierärztlicher Seuchenermittlung und Fleischbeschau auch für die menschliche Gesundheit eine große Bedeutung zukommt, ist beispielsweise aus der Seltenheit der menschlichen Erkrankung an Milzbrand und Malleus zu erkennen. Der Genuß von Fleisch vermittelte nach der Statistik in Deutschland diese Krankheiten nicht. Eine Reihe von menschlichen Milzbrandfällen kam durch das Abhäuten oder die Ausschachtung notgeschlachteter Milzbrandtiere zustande. Im Jahre 1934 ereigneten sich im Deutschen Reiche insgesamt 68 Milzbrandfälle beim Menschen, von denen 26 durch Kontakt mit notgeschlachteten Tieren entstanden. Vergleicht man die Häufigkeit der menschlichen Erkrankung mit der Häufigkeit des Milzbrandes bei Tieren, so betrug nach ALBRECHT in Deutschland das Verhältnis 1 : 30, in Bulgarien dagegen 1 : 1 bis 1 : 3.

Neben den Infektionen ist jede andere schwere Erkrankung der Tiere für die Verwendbarkeit des Fleisches von erheblicher Bedeutung. Zur Erkennung derartiger Krankheiten reicht der pathologisch-anatomische Befund am geschlachteten Tiere oftmals nicht aus, da die Schlachtung häufig so zeitig erfolgt, daß sich pathognostische Organveränderungen nicht mehr deutlich genug auszubilden vermögen, während die klinischen Störungen bereits hinreichend ausgeprägt sind. Diese Tatsache kennzeichnet die große Bedeutung der klinischen Untersuchung (Schlachtviehbeschau), die bei allen zur Schlachtung bestimmten Tieren vorgenommen wird.

Jede bei der Schlachtviehbeschau ermittelte schwere klinische Störung ist vorsorglich als Zeichen einer beginnenden oder bestehenden infektiösen Erkrankung anzusehen. Als Infektionserreger sind für den Fleischgenuß am bedenklichsten *Bakterien der Enteritisgruppe*, welche bei den Jungtieren spezifische, oft seuchenartige Erkrankungen auslösen. Bei erwachsenen Tieren treffen wir diese Keime häufig als latente Infektionen an. Treten nun bei derartigen erwachsenen Tieren irgendwelche schwere Gesundheitsstörungen durch andere Ursachen auf, so vermögen die bis dahin harmlosen Enteritisbakterien

in den Organismus überzugehen und damit in den Organen und auch in den Muskeln aufzutreten. Da diese Enteritisbakterien, von denen sich beim Tiere hauptsächlich *B. enteritidis* GÄRTNER (Kiel), Breslau und *B. suispestifer* finden, auch menschenpathogen sind und nach Fleischgenuß zu Gesundheitsschädigungen (Fleischvergiftung) führen können, so ist jede mit einer Störung des Allgemeinbefindens einhergehende Erkrankung besonders vorsichtig zu bewerten und verpflichtet den Tierarzt zu einer besonders sorgfältigen Fleisch- und Organuntersuchung des geschlachteten Tieres unter Heranziehung bakteriologischer Untersuchungsmethoden. In allen derartigen Verdachtsfällen werden Proben der Organe, Muskelteile und Fleischlymphknoten den zuständigen veterinär-bakteriologischen Untersuchungsämtern oder den Schlachthoflaboratorien überwiesen und dort kulturell auf Bakterien der Paratyphus-Enteritisgruppe und auf Seuchenerreger geprüft.

Die Erfolge der bakteriologischen Fleischuntersuchung sind unbestritten. Nach der Statistik des Reichsgesundheitsamtes (MEYER) ist die Zahl der Fleischvergiftungen durch Fleisch notgeschlachteter Tiere in den Jahren 1923—1932 von 28,5% auf 5,7% aller Lebensmittelschädigungen zurückgegangen. Zugleich konnte ein großer Teil des Fleisches aller Notschlachtungen nach dem negativen Ausfall der bakteriologischen Fleischuntersuchung der menschlichen Ernährung erhalten werden, während vordem stets eine Beurteilung als untauglich erfolgen mußte, weil sonst niemand die Verantwortung hätte auf sich nehmen können.

Bei der Freigabe des Fleisches krank gewesener Tiere ist außer dem Ausfall der bakteriologischen Fleischuntersuchung stets auch der jeweilige Zustand der Muskulatur zu berücksichtigen. Nur in seltenen Fällen wird das Fleisch solcher Tiere als volltauglich dem freien Verkehr übergeben. Meist bestehen infolge des Fiebers und der Stoffwechselstörungen Abweichungen in der Zusammensetzung, Haltbarkeit, Ausblutung, im Wassergehalt, Geruch oder Geschmack des Fleisches, so daß es im Genußwert herabgesetzt ist und der Freibank überwiesen werden muß. Über die Verwendbarkeit dieses Fleisches entscheidet also nicht allein der bakteriologische, sondern auch der organoleptische Befund, die p_H -Bestimmung, die Koch- und Bratprobe usw.

Im Vergleich zu den durch Fleischgenuß bedingten Infektionen wird die Bedeutung der auf den Menschen übertragbaren Parasiten der Schlachttiere — in der Hauptsache Trichinen und Finnen — häufig unterschätzt.

Die menschliche *Trichinosis* ist z. B. in den Jahren um 1900 als Massenerkrankung außerordentlich gefürchtet gewesen. Erkrankungen von jeweils 24 bis 160 Personen (durchschnittlich etwa 40—50) sind in den Jahren 1897—1900 keine Seltenheit gewesen, wobei mehrere Todesfälle jeweils vorgekommen sind. Heute ist dank der Trichinenschau die menschliche *Trichinosis* in Deutschland völlig beseitigt und unbekannt geworden. Die Wirksamkeit der Trichinenschau ist erst kürzlich dadurch weiter gesteigert worden, daß sie seit dem 1. 10. 1937 im ganzen Reiche einheitlich durchgeführt wird, während sie vorher in den einzelnen deutschen Ländern verschieden gehandhabt wurde. Um möglichst jede Gefahrenquelle für den Menschen zu verstopfen, sind nunmehr außer dem Schwein auch das Wildschwein, ferner Fuchs, Dachs, Hund und andere fleischfressende Tiere (Bär), soweit sie verzehrt werden sollen, der Trichinenschau unterworfen. Zur Zeit werden Trichinen bei Schweinen nur noch höchst selten angetroffen. Im deutschen Reich sind beim Schwein im Jahre 1934 unter 19,5 Millionen

untersuchten Schweinen nur noch in 156 Fällen Trichinen ermittelt worden. Auf eine Million Schweine entfallen also nur 7 trichinöse Tiere.

Eine weitere parasitäre Gefahr für den Menschen stellen die *finnigen Rinder und Schweine* dar. Die durch Verzehr der Schweinefinne (*Cysticercus cellulosae*) erworbene *Taenia solium* wird beim Menschen nur noch selten angetroffen, während der aus der Rinderfinne (*Cysticercus inermis*) sich entwickelnde *Taeniorhynchus saginatus* nach wie vor häufiger gefunden wird. Diese Tatsache findet ihre Ergänzung in der Fleischbeschaustatistik, nach der zwar die Zahl der Finnenfunde beim Schweine stark rückläufig ist, während sie beim Rind trotz aller bei der Beschau ausgemerzten Parasiten in den vergangenen Jahrzehnten sogar deutlich angestiegen ist. Demnach reicht es für die Bekämpfung des Parasiten nicht aus, den Lebenskreis nur an einer Stelle (der Beschau) zu unterbrechen. Solange noch die von menschlichen Bandwurmträgern ausgeschiedenen Bandwurmeier in großen Mengen mit den Faeces auf die Weide und auf die Rieselwiesen gelangen und dort zu erneuter Invasion des Rindviehs führen, wird eine wirksame Herabsetzung des Finnenbefalles nicht zu erzielen sein.

Wir kennen zahlreiche Bandwurmträger, die zum Teil jahrzehntelang ihren Bandwurm mit sich herumtragen und in ungeahntem Ausmaße zur Quelle für Finnen und damit für einen neuen Bandwurmbefall werden. Berücksichtigen wir, daß ein Bandwurmträger täglich 5—10 Glieder abscheidet und das Glied etwa 40—50 000 Eier enthält, so verstreut der Betreffende täglich etwa 200 000 Eier. In Anbetracht derartiger Streuungen ist alle tierärztliche Tätigkeit bei der Beschau als wahre Sisyphusarbeit zur Erfolglosigkeit verurteilt, solange diesem Kampf gegen den Finnenbefall der Rinder nicht eine Unterstützung seitens der Ärzte zuteil wird. Eine Besserung wird erst dann eintreten können, wenn die Ärzte systematisch und mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln gegen Bandwurmträger vorgehen. Grundsätzlich sollte nach dem Vorschlage WETZELS die rezeptlose Abgabe von Bandwurmmitteln verboten werden, damit die Bandwurmträger dem Arzt zugeführt werden können.

Der gegenwärtige Versuch, die Bandwurmträger unter den Tierhaltern zu ermitteln und zu einer Kur zu veranlassen, indem man eine Prämie für abgetriebene Bandwurmköpfe in Aussicht stellt, führt leider nur zu einem ganz beschränkten Erfolg, weil die städtische Bevölkerung nicht erfaßt wird.

Die verschiedenen vorstehend angeführten Beispiele kennzeichnen, wie die Fleischschau bestrebt ist, den Fleischkonsumenten vor den vom Tier auf den Menschen übertragbaren Krankheiten zu schützen.

II. Die Lebensmittelüberwachung durch den Tierarzt.

Während die Fleischschau zu verhüten trachtet, daß gesundheitsschädliches Fleisch überhaupt in Verkehr gelangt, hat die *Lebensmittelüberwachung die bereits im Verkehr befindlichen Lebensmittel tierischer Herkunft auf Gesundheitsschädlichkeit, Verdorbensein, Verfälschungen usw.* zu überwachen.

Ein großer Teil der zu Beanstandungen führenden Veränderungen an Fleisch und Fleischwaren beruht auf den bereits erwähnten *krankheitsbedingten Fleischmängeln* oder auf *besonderen Umständen bei der Schlachtung*, wie z. B. der Betäubungsart, der Blutentziehung bzw. Blutgewinnung. Es läßt sich beispielsweise von Tieren, die krank waren oder deren Fleisch ausgesprochene Mängel

zeigt, oder aus abgehetzten, übermüdeten oder stark erhitzten Tieren kein einwandfrei haltbares Fleisch und keine vollwertige Fleischware gewinnen. Diese Hinweise zeigen deutlich, daß für die spätere Ware nicht allein die Gesundheit der Schlachttiere, sondern auch deren Ernährung, Haltung usw. und der Schlachtvorgang von der allergrößten Bedeutung sind, und ferner, wie wichtig die Untersuchung des zu schlachtenden und des geschlachteten Tieres und die Überwachung der Schlachtung durch den Tierarzt für das zu erzeugende Lebensmittel sind. Nur der Tierarzt ist in der Lage, diese Vorgänge zu übersehen und auszuwerten, und ist aus diesem Grunde mit vollem Recht als Sachverständiger für die vom Tiere stammenden Lebensmittel vom Gesetzgeber eingesetzt.

Über die *Zuständigkeit der Sachverständigen* in der Lebensmittelüberwachung herrscht heute oft noch Unklarheit, besonders findet man in medizinischen Kreisen immer noch die Auffassung vertreten, daß nur vom Lebensmittelchemiker Lebensmittel untersucht werden. Daher sei auf die Abgrenzung der Arbeitsgebiete hingewiesen, die durch Rundschreiben des Reichsministers des Innern vom 21. 6. 1934 geschaffen ist. Als Sachverständige sind für Lebensmittel Chemiker, Tierärzte und Ärzte vorgesehen. Der *Lebensmittelchemiker* ist vor allem für chemische Untersuchungen und für Vegetabilien zuständig. Der *Tierarzt* ist vorgesehen für die Überwachung des Verkehrs mit frischem und zubereitetem Fleisch warmblütiger Tiere sowie mit Erzeugnissen aus solchem Fleisch. Ausgenommen sind Fleischextrakt, Fleischpepton, Fleischgelatine und Suppenwürfel. Unter den Begriff Fleisch warmblütiger Tiere fällt auch Wild und Geflügel. Zuständig ist der Tierarzt ferner für die Überwachung von Fischen, Weich-, Schalen- und Krustentieren und deren Zubereitungen mit Ausnahme von Krebsextrakt, Krabbenextrakt, Kaviar, Fischpasten. Aufgabengebiet des Tierarztes sind schließlich auch die Eier mit Ausnahme von Trockenei, flüssigem Ei, konserviertem Ei und Eikonserven. Sind Untersuchungen anatomischer, histologischer, physiologischer, pathologischer, bakteriologischer oder serologischer Art notwendig, so werden die Veterinäruntersuchungsämter hiermit beauftragt.

Der *Arzt* tritt als Sachverständiger stets in Tätigkeit bei der gesundheitlichen Überwachung des Personals sowie dann, wenn Gefahr besteht, daß durch Lebensmittel oder Bedarfsgegenstände Gesundheitsschädigungen herbeigeführt werden, sofern nicht schon auf Grund allgemeiner Erfahrung entschieden werden kann. Vor allem aber ist er stets zuzuziehen, wenn Gesundheitsschädigungen oder gar Todesfälle vorkommen. Gerade in den beiden letzten Fällen ist eine sich ergänzende gemeinsame Untersuchung durch ärztliche und tierärztliche Sachverständige dringend erforderlich.

Zweck und Aufgabe der tierärztlichen Tätigkeit im Rahmen des Lebensmittelgesetzes ist vor allem, die Gefahren für die menschliche Gesundheit, soweit sie sich aus dem Verzehr von Lebensmitteln tierischer Herkunft ergeben können, abzuwenden, und erst in zweiter Linie, wirtschaftliche Schädigungen des Käufers durch Verfälschung, minderwertige Nachahmungen oder irreführende Bezeichnung von Lebensmitteln zu verhindern.

Die *praktische tierärztliche Lebensmittelüberwachung* wird durch *beamtete Tierärzte* ausgeübt und beschränkt sich nicht auf die Untersuchung der von Polizeibeamten entnommenen Warenproben, wie es heute fast allgemein beim Lebensmittelchemiker geschieht, sondern sie besteht in *Kontrollen in den*

Herstellungsbetrieben, beim Verkäufer, auf den Wochenmärkten und im Straßenhandel, ferner in Gast-, Schank- und Speisewirtschaften und Kühlhäusern, bei denen jeweils Einrichtungen, Geräte und Waren geprüft werden. Im Verdachtsfall werden Proben entnommen und diese, soweit sich nicht an Ort und Stelle eine sichere Entscheidung treffen läßt, zur speziellen Untersuchung an die staatlichen Veterinäruntersuchungsämter weitergegeben.

Bei der Durchführung der tierärztlichen Lebensmittelüberwachung ist jedes der vielgestaltigen und zahlreichen Lebensmittel tierischer Herkunft auf charakteristische Eigenschaften bzw. Veränderungen zu untersuchen. Aus der Fülle dieses Materiales führen wir nur einige kurze Beispiele an.

Das *Fleisch* ist auf Herkunft (Schwarzschlachtung), Verdorbenheit, Verfälschung (z. B. Pferdefleisch) oder irreführende Bezeichnung zu untersuchen. Ein hygienisch besonders wichtiges Kapitel stellt die Verhütung von Fleischvergiftungen durch *Hackfleisch* dar. Abgesehen davon, daß nach der Neufassung des Fleischbeschaugesetzes vom 15. 4. 1937 bedingttaugliches und minderwertiges Fleisch nicht mehr außerhalb von Freibanken verkauft wird und demnach nicht zu Hackfleisch verarbeitet werden darf, ist durch die Hackfleischverordnung vom 24. 7. 1936 Vorsorge getroffen, daß die an sich als Nährboden geradezu ideale Hackfleischmasse vor postmortalen Infektion, Überalterung und Keimanreicherung bewahrt bleibt.

Eine besondere Stellung in der Fleischversorgung nimmt heute das *Gefrierfleisch* ein, das nicht mehr ausschließlich vom Auslande eingeführt wird, sondern bereits auch in den deutschen Schlachthöfen von Inlandsrindern gewonnen wird. Grundlegende Arbeiten über dieses Gebiet, über das richtige Gefrieren und Auftauen, die Aufbewahrung und Verarbeitungsmöglichkeit sowie die Haltbarkeit des Gefrierfleisches führte KALLERT durch. Aufgabe der Schlachthof-tierärzte ist es auch, das Gefrierfleisch auf seine einwandfreie Beschaffenheit hin zu untersuchen und den ordnungsmäßigen Auftau- und Reifungsprozeß zu überwachen.

Im Hinblick auf die Bedeutung der *Fleischkonserven* für die deutsche Vorratswirtschaft stellt die Bombagenverhütung ein besonders wichtiges und aktuelles Problem dar, an dessen Lösung ein ebenso großes hygienisches wie wirtschaftliches Interesse besteht.

Ebenso notwendig ist die sorgfältige Kontrolle der *Wurst*, die als Lebensmittel in Deutschland besonders beliebt ist. Auf die bei der Wurstuntersuchung wichtigen Fragen gehen wir später noch näher ein.

Einer besonderen Überwachung unterliegt auch der Verkehr mit *Fischen*, der zur Zeit ernährungspolitisch eine große Bedeutung hat. Da wir von unseren Schlachttieren nicht genügend Fleisch zur Verfügung haben, geht das Streben dahin, den Fischverzehr zu heben. Die Vergrößerung der Fänge würde nicht schwierig sein, weil es hierbei nur auf eine Vergrößerung der Fischereiflotte ankommt und weil ausreichende Fanggründe zur Verfügung stehen. Schwierigkeiten bereitet es aber, die Bevölkerung zu einem ausreichenden Fischverzehr zu bewegen. Ein erhöhter Fischkonsum wird jedoch nur dann möglich sein, wenn der Fisch frisch und einwandfrei ist. Daher hat die tierärztliche Lebensmittelüberwachung für eine pflegliche Behandlung und Frischerhaltung der Seefische zu sorgen. Da der Fisch lange Reisen bis zu seiner Anlandung durchläuft, werden die Ursachen für die Verderbnis vielfach schon beim Fang,

Schlachten oder Schiffstransport gelegt. Vom Fang bis zum Verkauf muß der Fisch einer ständigen Kühlung unterliegen. Grundlegende Arbeiten tierärztlicher Autoren wie BECKER, KIRCHOFF, BRUNS, HILDEBRANDT, HÜLPHERS, DEBELIC, ULRICH, SCHÖNBERG, LEHR und KAYSER klärten die Zusammenhänge zwischen Behandlung und Fäulnis der Fische auf. Neuerdings zeigten SIEDENTOPF und KRÄHENBERG auch die Abhängigkeit der Haltbarkeit von der Jahreszeit und dem Laichen. SAATH schilderte die Mängel der Fischdampfeinrichtungen.

Um die Belieferung der Bevölkerung mit frischem Fisch sicher zu stellen, werden alle angelandeten Fische einer tierärztlichen Untersuchung unterzogen. Hierbei kommt es nicht selten zu beträchtlichen Beanstandungen. Auf der weiteren Reise des Fisches bis zum Verbraucher wiederholen sich die Kontrollen im Groß- und Kleinhandel. Auf diese Weise wird für hygienisch einwandfreie Ware und Qualitätsverbesserung gesorgt.

Ausschlaggebend ist der Frischezustand der angelieferten Seefische auch für die Herstellung von zubereiteten Fischen wie Räucherfischen, Fischmarinaden (Präserven) und Konserven. Der Umstand, daß Präserven nur begrenzt haltbar und daher dem alsbaldigen Verkehr zuzuführen sind, wird noch oft außer acht gelassen und lenkt daher die Aufmerksamkeit der tierärztlichen Lebensmittelüberwachung auf sich.

Fischvergiftungen, von denen so oft die Rede ist, sind verhältnismäßig selten. In Zersetzung befindliche rohe Fische führen nicht zu Erkrankungen, sondern nur zubereitete Fische. Auch Konserven (Ölsardinen) haben schon zu Schädigungen geführt. Ursächlich können verschiedene Momente wirken: physiologische Gifte, Fäulnistoxine, Enteritisbakterien oder Botulinustoxine. Zur Vermeidung derartiger Erkrankungen trägt auch die Überwachung der Fischwarenerstellungsbetriebe bei.

Bei der *Wildkontrolle* wird außer auf krankhafte Veränderungen, von denen Tuberkulose, Tularämie, Milzbrand erwähnt seien, auf Verderbnis sowie auf Trichinen beim Wildschwein, Fuchs und Dachs untersucht. Außerdem hat der Tierarzt auf den Ursprung, die Schonzeiten und irreführende Bezeichnung (Alter) zu achten.

Ähnlich gestaltet sich die Untersuchung des *Geflügels*. Besondere Berücksichtigung verdient hierbei eine Infektion der Gänse mit GÄRTNER- oder Breslaubakterien, da sich im Winter regelmäßig kleine Gruppenerkrankungen nach dem Genuß von Gänsespickbrust, Gänseleber, zuweilen auch nach Gänsefleisch ereignen.

Eine besonders leicht verderbliche und daher gefährliche Ware stellen die *Krebse und Muscheln* dar. Die Überwachung hat daher peinlich auf Lebendfrische zu achten. Da *Miesmuscheln* gelegentlich zu schweren Erkrankungen (*Mytilismus*) führten und andererseits die Miesmuschel wegen ihres Nährwertes und Vitamingehaltes nach SCHEUNERT, besonders aber wegen ihres billigen Preises, stark dem Verzehr zugeführt werden soll, ist die sorgfältige Untersuchung doppelt wichtig.

Schließlich unterliegen noch *Eier* der tierärztlichen Lebensmittelüberwachung. Beim Hühnerei kommt es vor allem auf den Frischezustand an, Infektionserreger spielen bei ihnen keine Rolle. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei *Enteneiern*, die in den vergangenen Jahren zu gefährlichen Massenerkrankungen durch

GÄRTNER- und Breslauinfektionen führten. Wir erinnern in diesem Zusammenhang nur an die Arbeiten von WILLFÜHR, FROMME und BRUNS, FÜRTH und KLEIN, SCHAAF, MIESSNER und KÖSER, BELLER und REINHARD, SAUER, SCHÖNBERG, LERCHE u. a. Nach GOERTTLER kamen von 1933—1935 allein durch Enteneier 86 Gruppenerkrankungen und 520 Einzelerkrankungen mit 15 Todesfällen vor. Nach dem Auftreten solcher Erkrankungen geht man zwar, soweit es sich ermitteln läßt, auf den Ursprungsbestand zurück, um die infizierten Enten auszuschalten. Eine allgemeine Überwachung der Legeentenbetriebe zwecks Erzielung einwandfreier Enteneier im Handel ist aber zu kostspielig und wegen der Unzuverlässigkeit serologischer Methoden und der wechselnden Bakterienausscheidung mit den Darmentleerungen aussichtslos. Infolgedessen wurde unter dem 24. 7. 1936 verordnet, daß Enteneier zu deklarieren sind und einen Stempel „Entenei kochen“ zu tragen haben. Ferner muß beim Verkäufer ein Schild angebracht sein, das dazu mahnt, Enteneier 8 Minuten lang zu kochen oder in Backofenhitze durchzubacken. Diese Verordnung hat praktisch dazu geführt, daß nur noch geringe Mengen von Enteneiern am Markt erscheinen, dagegen versucht man, sie nicht selten als Hühnereier abzusetzen. Rechtzeitige Erkennung dieser Irreführung ist Aufgabe des Tierarztes in der Lebensmittelkontrolle.

III. Tierärztliche Milchkontrolle.

Mit diesen kurzen Beispielen haben wir die tierärztliche Lebensmittelüberwachung, hinter der sich ein ungeheures Arbeitsfeld auftut, nur in ganz großen Zügen dargelegt. Ergänzend muß noch auf die Milchüberwachung eingegangen werden. Die Überwachung der Milch ist nach den Durchführungsbestimmungen zum Lebensmittelgesetz Aufgabe der *Chemiker*, doch obliegt den beamteten *Tierärzten* die Untersuchung von Milchtieren, die verdächtig sind, verdorbene oder gesundheitsschädliche Milch zu liefern. Die staatlichen *Veterinäruntersuchungsämter* haben die Untersuchung von Milch auf eine durch den Gesundheitszustand der Milch nachteilig beeinflusste Beschaffenheit vorzunehmen. Während vom *Chemiker* die Zusammensetzung der Milch, die Fettprozentage, der Säuregrad, die Verfälschung und die Erhitzung ermittelt werden, hat der *tierärztliche Sachverständige* seine Untersuchungen auf alle Abweichungen durch Krankheiten, insbesondere durch Euterentzündungen, zu richten und dafür zu sorgen, daß die Milch BANG-, Tuberkel- oder Enteritisbakterien, Maul- und Klauenseuchevirus oder sonstige tierische Infektionserreger nicht enthält. Seine Untersuchungen stützen sich hierbei auf den Nachweis der Krankheitserreger durch Kultur, Tierversuch oder serologische Methoden. Gleichzeitig berücksichtigt er den Zellbefund in der Milch, der das pathologische Geschehen im Euter widerspiegelt und der außerordentlich stark durch das Allgemeinbefinden der Milchtiere beeinflusst wird. Es unterliegt keinem Zweifel, daß diese Untersuchungen ungleich wichtiger sind als die rein chemischen, zumal es gilt, die menschliche Gesundheit zu schützen.

Einer von der Milch ausgehenden Infektionsgefahr wird auf zweierlei Weise entgegengetreten: Einmal durch *Erhitzung* der Milch in amtlich zugelassenen Pasteurierungsapparaten als einer gewissermaßen palliativen Methode. Die Milcherhitzungsapparate und die Durchführung der Pasteurisierung in den Molkereien werden durch die amtstierärztliche Kontrolle auf die Wirksamkeit

der Erhitzung geprüft. Wichtiger aber als die Erhitzung von Milch ist ihre Gewinnung von *gesunden Tieren*. Man versucht daher, die Milchviehbestände soweit als möglich zu sanieren, um die Milch bedenkenlos roh in den Verkehr geben zu können. Einer ständigen Überwachung des Gesundheitszustandes unterliegen zur Zeit aber nicht alle Milchtiere, sondern nur die Marken- und Vorzugsmilchbestände und in verschiedenen Provinzen auch die Rinderherden, welche eine roh in den Verkehr gelangende Milch (rohe Trinkmilch) abgeben. Diese Überwachung besteht bei Vorzugsmilchbeständen in monatlicher und sonst vierteljährlicher klinischer Untersuchung der Kühe und bakteriologischer Untersuchung der Einzel- und Handelsmilch.

Die durch veterinärpolizeiliche Maßnahmen in Angriff genommene Schaffung von tuberkulose- und bangfreien Herden mit einer gesunden Nachzucht wird allmählich zu einer Verbesserung der hygienischen Qualitäten der Milch und zugleich zu einer gesteigerten Milchproduktion führen, eine Wechselwirkung, die auf die gleichsinnige Beziehung von Hygiene und Wirtschaftlichkeit hinweist.

Im übrigen hängt die hygienische Beschaffenheit der Milch, abgesehen von dem Gehalt an Krankheitskeimen, voll und ganz von der Haltung und Fütterung der Milchkühe und weitgehend von der Art des Melkens ab. Auch diese Faktoren unterstehen erheblich dem Einfluß des Tierarztes.

Die amtliche Milchüberwachung der Lebensmittelpolizei besteht, abgesehen von der Überwachung der Qualitätsmilch liefernden Bestände, in der Probenentnahme und Untersuchung der Anlieferungs- und Ausgabemilch der Molkereien, die im Beanstandungsfalle rückläufig auf eine etwaige Infektionsquelle verfolgt wird.

Mit diesen Ausschnitten aus den drei Hauptarbeitsgebieten, der Fleischschau, Lebensmittelüberwachung und Milchuntersuchung ist gewissermaßen das Tätigkeitsfeld tierärztlicher Lebensmittelhygiene nur erst in großen Zügen abgesteckt. Aus diesem weitgespannten Rahmen wollen wir im folgenden ein Kapitel herausgreifen und an einem Beispiel, nämlich der Wurst, einen näheren Einblick in die tierärztliche Lebensmittelkunde und Lebensmitteluntersuchung ermöglichen.

IV. Tierärztliche Wurstuntersuchung.

Die Wurst ist ein spezifisch deutsches Erzeugnis, ihre Erscheinungsform ist so vielgestaltig, daß wir zunächst feststellen müssen, was überhaupt unter Wurst verstanden wird.

Eine juristische *Definition* für Wurst gibt es nicht, und amtliche Begriffsbestimmungen sind bisher nicht erlassen, da kaum ein anderes Lebensmittel in bezug auf Herstellung und Bezeichnung so stark an örtliche Gebräuche gebunden ist wie gerade die Wurst. Durch diese Umstände ist die Arbeit des Sachverständigen, wenn es gilt, Verfälschungen nachzuweisen, stark erschwert. Ganz allgemein sind unter Wurst Fleischwaren zu verstehen, die aus zerkleinerter Muskulatur, Fett, Blut und Organen vom Rind, Schwein oder Kalb unter Zusatz von Salz, Salpeter und anderen Gewürzen und Zucker hergestellt und in natürliche oder künstliche Därme oder Dosen und andere Behälter eingefüllt werden und die roh, gekocht oder geräuchert in den Handel kommen. Pferde- und Ziegenfleisch darf nur unter Kenntlichmachung zugegeben werden.

Die *Untersuchungen an Würsten* erstrecken sich auf die Gesundheitsschädlichkeit für den Menschen, d. h. ob sie geeignet sind, die menschliche Gesundheit zu schädigen, ferner auf das Verdorbensein und auf Verfälschungen. Als Verfahren zur Feststellung der vorbezeichneten Mängel dienen die Sinnenprüfung, die histologische, bakteriologische und chemische Untersuchung.

Voraussetzung für eine richtige Beurteilung der Wurst an Hand der Untersuchungsbefunde ist jedoch eine genaue Kenntnis der Herstellungsvorgänge, da ein großer Teil der später an den Fertigwaren auftretenden Veränderungen durch Fehler in der Herstellung bedingt ist. Diese Fehler und Mängel muß der tierärztliche Sachverständige kennen, damit er dem Gewerbetreibenden bei ihrer Abstellung und Aufklärung helfen kann; denn ein jedes Stück beschlagnahmter Ware geht nicht allein dem Besitzer, sondern der deutschen Volksernährung verloren.

Im folgenden wollen wir kurz die Herstellung, die Veränderungen und Verfälschungen von Würsten darstellen.

Die *einzelnen Wurstsorten*, deren Zahl in Anbetracht der örtlichen Verschiedenheiten unbegrenzt ist, lassen sich je nach der Herstellungsart zur Gruppe der *Rohwürste*, *Kochwürste*, *Brüh- und Bratwürste* zusammenfassen. Die Herstellung der Wurst verfolgt trotz aller Verschiedenheit der einzelnen Methoden stets das gleiche Ziel, nämlich die Ware haltbar zu machen. Dies ist um so notwendiger, als wir vom Hackfleisch, das ja auch ein zerkleinertes Fleisch ist, wissen, wie schnell es in Zersetzung übergeht, weil durch die Zerkleinerung selbst viel Keime in die Ware gebracht werden und weil der entstehende Fleischbrei infolge seiner erhöhten Feuchtigkeit und Aufgeschlossenheit einen geradezu optimalen Nährboden für Bakterien darstellt. Das Wurstgut ist jedoch grundsätzlich eine gleiche, stark zersetzungsgefährdete Masse, die erst durch verschiedene Bearbeitungsverfahren haltbar gemacht werden muß, und zwar durch Kochen, Brühen, Trocknen und Räuchern.

a) Rohwurst.

Bei der Rohwurst wird als konservierendes Prinzip außer dem Zusatz von Gewürzen, Salz und Salpeter die Trocknung der Wurstmasse in Verbindung mit der nachfolgenden Räucherung benutzt. Durch das Trocknen werden die Lebensbedingungen der Keime verschlechtert, und durch das Räuchern wird gewissermaßen eine Desinfektion vorgenommen. Da diese Verfahren weniger wirksam sind als etwa Kochen oder Brühen, setzt die Rohwurstherstellung ein in jeder Beziehung einwandfreies Rohmaterial voraus. Es darf demnach nur ein festes und trockenes Fleisch von gesunden Tieren, die vor der Schlachtung gut ausgeruht waren, verarbeitet werden. Fleisch von Tieren, die mit Abfällen oder stark wässrigen Futtermitteln (Spülicht) gefüttert wurden, ist wegen des hohen Wassergehaltes für die Herstellung einer lange haltbaren Ware ungeeignet. Auch die ausschließliche Verwendung von Gefrierfleisch zu lange haltbarer Rohwurst birgt gewisse Gefahren in sich.

Bei der **Rohwurstherstellung** wird das Fleisch von den Sehnen befreit und durch den Wolf gelassen. Falls dessen Messer nicht scharf schneiden, wird das Fleisch gequetscht und infolgedessen sehr feucht. Die daraus hergestellte Wurst bleibt schmierig und fällt leicht der Zersetzung anheim. Nach dem Zerkleinern mit dem Wolf wird die Wurstmasse unter großen Wiegemeßern gewiegt und

gleichzeitig werden Salz, Salpeter bzw. Nitritpökelsalz, Gewürze und eventuell Zucker zugesetzt, die außer den geschmacksbildenden auch keimhemmende Wirkung ausüben. Nach gründlicher Durchmischung und Zerkleinerung auf den gewünschten Feinheitsgrad (grobe oder feine Wurst) wird die Wurstmasse in Därme gefüllt und getrocknet.

Die *Trocknung* ist ein für die Konservierung äußerst wichtiger Vorgang, bei dem häufig Fehler vorkommen, die später zum Verderben führen. Eine zu schnelle Trocknung macht die Hülle pergamentartig undurchlässig, so daß das Wurstinnere die Feuchtigkeit nicht abgeben kann und feucht bleibt, während die äußere Schicht trocken erscheint. Bei der nachfolgenden Räucherung fällt dann infolge Undurchlässigkeit die konservierende Wirkung der Räuchergase völlig fort, während die Wärme den im feuchten Innern enthaltenden Keimen sogar einen Anreiz zur Vermehrung gibt, so daß der Wurstkern grau und faul werden kann.

Eine richtige Trocknung hat demnach so langsam zu erfolgen, daß die Porosität des Darmes erhalten bleibt. Eine lange Dauer der Trocknung wirkt sich jedoch wirtschaftlich stark vertuernd auf das Produkt aus; denn das Gewicht verringert sich erheblich, weil der Feuchtigkeitsgehalt von 70 auf 43 bzw. 30% zurückgeht. Man ist daher neuerdings bestrebt, das Verfahren mit Hilfe von *Schnellmethoden* abzukürzen, und zwar in Gestalt des sogenannten „*Schwitzverfahrens*“ und der sogenannten „*feuchten Räucherung*“. In beiden Fällen wirkt eine feuchte Hitze ein, die der Hülle die Durchlässigkeit und schnelle Feuchtigkeitsabgabe bei erhöhten Temperaturen gestattet. Eine derartig hergestellte Wurst besitzt natürlich eine begrenzte Haltbarkeit und muß bald dem Verzehr zugeführt werden. Bei fehlerhafter Anwendung des Verfahrens oder bei schlechter Aufbewahrung der Wurst kann sehr schnell eine Zersetzung (Fäulnis) eintreten. Mithin ist die Trocknung für die Haltbarkeit der Wurst außerordentlich wichtig.

Von ebensogroßer Bedeutung ist die nachfolgende *Räucherung*. Die Räucherung geschieht nicht allein des Geschmackes wegen, sondern dient auch zur Konservierung. Die in der Wurst enthaltenen Keime sollen durch die Räuchergase mehr oder weniger abgetötet werden. Eine völlige Keimfreimachung der Wurst läßt sich durch Räuchergase nicht bewirken, vielmehr kommt es nur zu einer Verminderung bestimmter Bakterien. Geschädigt werden vor allem die Mesentericus-Subtilisbacillen, während nach DREHER Coli und Proteus, ferner Enteritisbakterien sowie Kokken resistent sind. Daraus ergibt sich, daß die Wurst bei ihrer Herstellung bestimmte Bakterienarten nicht enthalten darf und daß die Räucherung nur einen Teil der Keime unterdrückt.

Über den *Keimgehalt* einer Rohwurst herrschen vielfach noch ganz irrige Ansichten. Man kann ihn nicht einfach zahlenmäßig, ähnlich wie bei der Milch, bewerten, da wir mit dem Vorhandensein von Keimen stets zu rechnen haben, denn infolge der Herstellungsart ist eine gewisse Beimengung von Keimen unvermeidbar. Das für die Rohwurstherstellung vorgesehene Fleisch ist zwar keimfrei oder keimarm. Aber bei seiner Zerlegung kommt es schon zu einer gewissen Keimbeimengung. Bei der sich anschließenden maschinellen Zerkleinerung erhöht sich ständig der Bakterienbefall, und zwar vom Werkzeug aus, von den Tischen, aus der Luft oder von den Händen. Auch die zugegebenen Gewürze enthalten, wie wir aus den Arbeiten von HILLE wissen, stets Keime.

Durch die Zerkleinerung entstehen außerdem optimale Nährbodenverhältnisse (Durchmischung und Durchfeuchtung der Wurstmasse), so daß sogar eine Bakterienzunahme durch Wachstum möglich ist. Durch die Trocknung werden jedoch die Keime nur am weiteren Wachstum gehindert und durch die Räucherung nur zum Teil abgetötet, eine keimfreie Wurst aber erlangt man nicht.

Es ist daher nicht angängig, eine Wurst allein auf Grund des Keimgehaltes beurteilen zu wollen, wie es v. BREKENFELD beabsichtigte. VON BREKENFELD schlug vor, die Wurst je nach der Bakterienmenge und -lagerung zu bewerten, da eine einwandfreie Wurst sehr bakterienarm sein müsse. Dieser Ansicht kann man, wie Untersuchungen von HOCK, BONGERT, GRUSCHKE, SCHÖNBERG, GEWENIGER, GLÄSSER, MILBRADT u. a. zeigten, nicht folgen.

MOSER ist sogar der Auffassung, daß für eine Dauerwurst Bakterien notwendig seien, ähnlich wie im Käse, weil sie das Aroma vermittelten. Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnis ist eine Wurst dann als hygienisch einwandfrei zu bezeichnen, wenn zwischen den in die Wurst gelangten Bakterien sowie ihren Verderbnistendenzen einerseits und der Gegenwirkung der Konservierungsmaßnahmen andererseits ein Gleichgewichtszustand erreicht wird. Sofern dieses Gleichgewicht aber an einer oder mehreren Stellen empfindlich gestört wird, tritt ein Verderben der Wurst mit entsprechenden äußeren Kennzeichen auf. Falls beispielsweise gleich zu Beginn der Herstellung infolge der Verwendung von Fleisch gehetzter, unausgeruhter oder schlecht entbluteter Tiere ein zu hoher Anfangskeimgehalt besteht, bleiben die späteren Konservierungsmaßnahmen unwirksam, ein Verderben läßt sich dann nicht vermeiden. Da an dem Zustandekommen des Gleichgewichtes sehr viele Faktoren beteiligt sein können, ergeben sich oft große Schwierigkeiten für die Auffindung etwaiger Fehlerquellen.

Von größerer Wichtigkeit als die Keimmenge ist die Feststellung der *Keimart*. Die während der Herstellung eingedrungenen Keime sind meist Kokken und Angehörige der Mesentericus-Subtilisgruppe. Coli- und Proteusbakterien finden sich dagegen normalerweise nicht in der Wurst. Ihre Anwesenheit deutet auf abnorme Vorgänge hin.

Die **Veränderungen der Rohwurst**, die zu Beanstandungen führen können, bestehen in *Farbabweichungen*, *Fäulnis* oder *Ranzigkeit*.

Die *Farbabweichungen* betreffen teils die Randzone, teils den Kern und sind durch die erwähnten Herstellungsfehler bedingt und können so lange als unbedenklich gelten, als sie nicht mit Fäulnis vergesellschaftet sind. Eine derartige Wurst läßt sich als verdorben, aber genußtauglich unter Deklaration verkaufen. — Sofern Fäulnis auftritt, ist sie genußuntauglich.

Die *Fäulnis der Rohwurst* beruht auf einer bakteriellen Zersetzung und tritt in drei Formen, als totale, als Rand- und als Kernfäulnis auf. Die erstere heißt *faulige Schnellreifung* (MILBRADT) und betrifft meist fein zerkleinerte Wurst, die im Schnellverfahren hergestellt oder bei Gewitterschwüle höheren Temperaturen ausgesetzt gewesen ist. Die Wurst erscheint saftig rot, doch ist die Fäulnis an dem stickig-fauligen Geruch zu erkennen. Als Keimart wird nach MILBRADT in der Regel *B. coli* angetroffen. Die *Randfäulnis* entsteht durch Eindringen von Bakterien von außen her, sie ist relativ selten. Die *Innenfäulnis* betrifft den Wurstkern und ist durch Herstellungsfehler veranlaßt. Derartige Würste zeigen einen abweichenden, oftmals widerlichen oder muffigen Geruch.

Der Geschmack pflegt kratzend, beißig und muffig bis fade zu sein. Die bei der Sinnenprüfung als faul erkannten Würste sind unbeschadet der bakteriellen Befunde als genußuntauglich und eventuell sogar als geeignet, die menschliche Gesundheit zu schädigen, zu bezeichnen. Bei einer unverändert erscheinenden Wurst reicht die Feststellung eines erhöhten Keimgehaltes für die Beanstandung *nicht* aus.

Als letzte Art des Verderbens von Rohwurst ist die *Ranzigkeit* zu erwähnen, die eine ausgesprochene Alterserscheinung ist, und ausschließlich auf chemischer Zersetzung des Fettes beruht. Durch den Einfluß des Lichtes und des Sauerstoffes der Luft wird das Fett in Fettsäuren und Glycerin gespalten. Obwohl nur ein ganz geringer Teil der Fettsubstanz verändert wird, treten die unangenehmen Folgen der Ranzigkeit deutlich in Erscheinung. Gelbliche Verfärbung des Speckes (Fettes), Bildung von Glycerintröpfchen auf der trockenen Wurstmasse, unangenehmer Geruch und beißig-kratzender Geschmack sind die Kennzeichen der Ranzigkeit. Bei geringgradigen Veränderungen kann die Wurst als verdorben und genußtauglich unter Deklaration verkauft werden, bei stärkerer Ausprägung der Erscheinungen ist sie als genußuntauglich anzusehen.

Das *Bereifen der Wursthülle* durch Kokken und Hefen bzw. das Verschimmeln ist so lange als unbedenklich anzusehen, als das Wurstgut selbst keine Veränderungen erleidet. Andernfalls, insbesondere bei schimmelig durchwucherter und infolge von Trockenfehlern mit Hohlräumen durchsetzter Wurst, ist die Ware verdorben und genußuntauglich.

In der tierärztlichen Lebensmittelüberwachung nehmen neben den Untersuchungen auf Verdorbensein die Ermittlungen von *Verfälschungen* einen breiten Raum ein. Bei der Wurst wird ein Anreiz zu Verfälschung besonders dadurch gegeben, daß man meint, in stark zerkleinertem Zustande könnte das Zugeben verbotener Teile oder das Fehlen wertvoller Teile nicht erkannt werden. Triebfeder für die Verfälschungen ist gewöhnlich das Streben nach einem geldlichen Vorteil. In Zeiten der Materialverknappung ist eine Überwachung auf Verfälschungen besonders geboten, weil man gelegentlich unter Umgehung der Höchstpreisverordnungen billigeres, wertloseres Material zu verarbeiten versucht, um einen höheren Gewinn zu erzielen. Gegen eine Verarbeitung der billigeren und nicht hochwertigen Teile des Tierkörpers ist an sich nichts einzuwenden. In Zeiten der Lebensmittelverknappung ist sie sogar vom volkswirtschaftlichen Standpunkt aus erwünscht, nur muß sie in zulässiger Form und unter entsprechender Bezeichnung der Ware erfolgen. Aufgabe der tierärztlichen Lebensmittelüberwachung ist es daher, darüber zu wachen, daß die Waren richtig deklariert werden. Für die Beurteilung einer Verfälschung sind verbindliche Angaben über die normale Zusammensetzung wichtig. Gesetzliche Vorschriften hierüber gibt es nicht. Auch sind einheitliche, amtliche Begriffsbestimmungen wegen der großen örtlichen Herstellungsverschiedenheiten nicht erlassen worden. Maßgeblich ist daher bei rechtlichen Entscheidungen die jeweils ortsübliche Herstellungsart der Wurst. Für *Rohwurst* ist von der Fachgruppe für Fleischwarenindustrie in Zusammenarbeit mit der Reichsfleischerinnung und dem Ministerium des Innern eine Definition ausgearbeitet worden, die jedoch wegen der zeitweiligen Fleischverknappung nicht in Kraft getreten ist.

Als *Verfälschung bei Rohwurst* käme der Zusatz von Bindemitteln, Pferdefleisch, Schwarten, Sehnen oder Organen in Frage. Die Gefahr einer Verfälschung ist jedoch nicht sehr groß, da die erwähnten Zusätze relativ leicht erkennbar sind. Die Sinnesprüfung reicht hierzu in der Regel nicht aus, ergänzend sind deshalb histologische, serologische oder chemische Untersuchungen erforderlich.

b) Kochwurst.

Bei der Gruppe der *Kochwürste* sind durch die andere Herstellungsart auch andere Veränderungen und Verfälschungen bedingt. Für Kochwürste gibt es überhaupt keine Begriffsbestimmungen. Sie bestehen gemeinhin aus Organen, Muskeln, Innereien, Fett und Blut. Die hauptsächlichsten Vertreter dieser Wurstarten sind die Leberwurst und die Blutwurstarten.

Ihre *Herstellungsart* ist durch die Bezeichnung Kochwürste angedeutet. Die Namengebung beruht aber nicht darauf, daß die Würste gekocht werden, sondern darauf, daß man gekochte Materialien verarbeitet. Die gekochten Teile werden durch den Wolf gelassen bzw. gekuttert, mit Gewürzen versehen und nach der Einfüllung in Därme in Wurstkesseln allgemein auf 80—85° erhitzt, ein Verfahren, das als „Ziehen“ bezeichnet wird. Anschließend wird die Wurst in Kaltwasser abgekühlt und zum Schluß meist geräuchert. Daß die Erwärmung auf 80—85° nicht immer ausreicht, um die vorhandenen Keime abzutöten, ist selbstverständlich; denn im Innern entwickeln sich nur Temperaturen von 58—66° C.

Das *Verderben der Kochwürste* wird weitgehend durch den Herstellungsgang beeinflußt. Eine zu warme Lagerung im Sommer oder zu geringe oder zu lange dauernde Abkühlung nach dem Ziehen bzw. eine unzureichende Erhitzung beim Ziehen hat eine *saure Gärung* zur Folge, die insbesondere an Leberwürsten infolge des Glykogengehaltes der Leber auftritt. Der Vorgang ist abakteriell und wahrscheinlich enzymatisch bedingt. Der Geruch derartiger Würste ist sauer, der Geschmack und das Aussehen anfangs unverändert, später faulig. Die Beurteilung lautet verdorben und genußuntauglich. — Auf ähnlichen Voraussetzungen beruht auch die *stickige Reifung*, die durch stechenden, muffigen Geruch gekennzeichnet ist.

Schließlich bleibt noch die *Fäulnis* der Kochwürste zu erwähnen, für die allgemein das schon bei der Rohwurst Gesagte gilt. Infolge eines zu hohen Anfangskeimgehaltes (z. B. durch Verwendung alten Blutes oder Fleisches) wird bei weiteren Herstellungsfehlern, z. B. Ziehen bei zu niedriger Temperatur, mangelhafter Räucherung, unzureichender Aufbewahrung, der Keimgehalt so hoch, daß eine sinnlich wahrnehmbare Fäulnis beginnt, die sich durch grünliche Verfärbung, schmierig-breiige Beschaffenheit, widerlichen, stechenden, stinkenden Geruch und kratzig-fauligen Geschmack zu erkennen gibt. Faulige Wurst ist als verdorben und genußuntauglich anzusehen.

Die *Verfälschungen* sind bei Kochwürsten besonders häufig, da das Kochen und Zerkleinern (Kuttern) des Wurstgutes zu der irrigen Meinung verleitet, daß das verarbeitete Rohmaterial bis zur Unkenntlichkeit verändert und daher der Nachweis einer Verfälschung nicht mehr zu erbringen sei. Durch die histologische Wurstuntersuchung ist es jedoch möglich, alle in die Wurst verarbeiteten Gewebsteile mit Sicherheit zu erkennen. Erschwert wird die Arbeit des tierärztlichen Sachverständigen nur durch den Mangel an amtlichen Begriffs-

bestimmungen für die normale Zusammensetzung der Wurst. Wegen der örtlich außerordentlich verschiedenen Herstellungsbräuche sollten Richtlinien über die Zusammensetzung der Waren in Zusammenhang mit den Kleinhandelshöchstpreisverordnungen erlassen werden. Hinsichtlich der Zusammensetzung unterscheidet man ganz allgemein zwischen einer ersten und zweiten Qualität einer Wurst und den geringeren Sorten.

Zur *Leberwurst I.* Qualität darf nur Leber, Muskulatur und Fett zugegeben werden, zu *Leberwurst II.* Sorte weniger Leber (10—30%), und zwar vom Rind, Schwein oder Schaf, ferner verschiedene Organe wie Herz, Euter, Milz, Schwarten, Pansen und Kalbsgekröse. Die Frage des Zusatzes von Kalbsgekröse ist stark umstritten gewesen. Da aber Pansen wie Kalbsdarm einen gewissen Nährwert haben und für die Volksernährung nicht entbehrt werden können, ist diese Frage heute dahin zu entscheiden, daß der Darm von Milchkälbern und Pansen verarbeitet werden dürfen, allerdings nur unter der Voraussetzung, daß der Darm aufgeschlitzt, gereinigt und gebrüht wird und daß er nicht in erste Qualitäten kommt. Die Verwertung derartiger Teile soll nämlich lediglich der Volksernährung, aber nicht der Bereicherung der Hersteller dienen.

Der Zusatz von Hühnereiern und von 2% Trockenmagermilchpulver oder Casein ist zugelassen. Semmel, Grütze und Mehl dürfen nur insoweit verwendet werden, als der Zusatz in der Namengebung (z. B. Grützwurst) zum Ausdruck kommt und sofern die Machart ortsüblich ist.

Bei *Blutwürsten* ist außer dem Schweine- oder Rinderblut die Zugabe von Speckwürfeln und Schwarten üblich, die für die richtige Bindung der Wurstmasse notwendig sind. Die besseren Qualitäten erhalten Zusätze von Fleisch oder Zunge. Nur in geringe Qualitäten kann Lunge verarbeitet werden.

Das in Deutschland reichlich anfallende Blut wird heute nur zu einem geringen Teile als Blutwurst verarbeitet. Viel Blut geht daher immer noch der Ernährung verloren. Die Konservierung des Blutes läßt auch deshalb vielfach noch zu wünschen übrig, weil seine Gewinnung meist noch recht unhygienisch geschieht. Durch den Schlachtschnitt läuft es über Haut und Haare, und zum Defibrinieren wird es in besonderen Gefäßen mit Händen oder mit Stöcken gerührt. Das Streben geht deshalb dahin, das Blut möglichst keimarm und sauber zu gewinnen und bei seiner weiteren Behandlung vor Verunreinigungen zu schützen. Besondere Beachtung verdienen in diesem Zusammenhang die neuen Entblutungsverfahren nach MEYER-BREDA und STOHRER. Hierbei wird das Blut durch Öffnen der Gefäße unter der Haut mittels Hohlmesser und daran angeschlossenen Schlauch in ein unter Vakuum stehendes Gefäß gesaugt. Eine Verschmutzung des Blutes durch das Rühren läßt sich auch durch *Zugabe von Natrium citricum* vermeiden, das eine Gerinnung verhindert und den weiteren Vorteil bietet, daß im Blute das Fibrin enthalten bleibt und damit auch der Ernährung zugänglich gemacht werden kann.

c) Brüh- und Bratwurst.

Die letzte Gruppe der Wurstsorten sind die *Brüh- und Bratwürste*. Für die Brühwurst in Dosen gibt es eine von der Fachgruppe Fleischwarenindustrie ausgearbeitete Begriffsbestimmung, die auch weitgehend im Fleischerhandwerk Eingang gefunden hat. Danach besteht Brühwurst aus einer Grundlage von gekuttertem Rinder-, Kalbs- oder Schweinefleisch, Salzen und Gewürzen.

Sehnen, Schwarten und Innereien (Organe) dürfen nicht zugesetzt werden. Der Zusatz von 2% Magermilchpulver oder Casein bedarf keiner Deklaration und ist bei Würsten, die zum alsbaldigen Gebrauch bestimmt sind, erlaubt. Zu den Brühwürsten zählen alle Arten von Wiener, Frankfurter, Halleschen, Bouillon- und Bockwürstchen und ähnlichen, ferner Jagd-, Bierwürste und Mortadella. Letztere werden allerdings zuweilen auch den Kochwürsten zugerechnet. Die Bratwürste unterscheiden sich davon nur durch ihren etwas geringeren Wassergehalt und die fehlende Räucherung.

Bei dem **Herstellungsgang** der Brühwurst wird zur Erzeugung von vollsaftiger Wurst dem Fleisch Wasser zugesetzt und das Würstchen anschließend geräuchert und gebrüht. Für die Wasseraufnahme des Fleisches ist das kolloide Quellvermögen der Muskelfasern ausschlaggebend. Dieses ist bei jungen Tieren größer als bei älteren, insbesondere wenn das Fleisch möglichst schlachtwarm verarbeitet werden kann. Sofern diese Methode technisch nicht durchführbar ist, wird das durch den Wolf gelassene Fleisch mit Salz und Salpeter gesalzen und 1—2 Tage im Kühlraum verwahrt. Erhöht wird das Wasserbindungsvermögen durch das Kuttern, ein Zerreißen der Muskulatur mittels rotierender Messer in kleinste Teile. Das Wasser wird während der Zerkleinerung in Form von Eisstücken zugesetzt. Diese weitgehende mechanische Durchmischung und Verarbeitung der Muskulatur bedingt naturgemäß einen sehr hohen Keimgehalt. Dieser soll durch die nachfolgende Räucherung bei 80—100° C und das Brühen unschädlich gemacht werden. Nach dem Räuchern werden die Würste gebrüht, d. h. in Wasser auf 68—70° C erwärmt und anschließend in Kaltwasser abgekühlt.

Besonders gefährdet sind die großkalibrigen Brühwürste wie Jagdwurst oder Mortadella, da der Rauch nicht bis ins Innerste eindringen kann und die Rauchttemperatur herabgesetzt werden muß, um ein Platzen der Hülle zu vermeiden. Die hygienische Beurteilung der für Brühwürstchen verwendeten Därme (Saitlinge) hat strenger zu erfolgen, da diese mitgegessen werden. Der Schafdarm wird von Schleimhaut und Serosa befreit, so daß nur die Submucosa übrigbleibt und als Hülle dient. In Zersetzung befindliche Därme können zu erheblichen Schäden führen. Besonders gilt dies für Brühwürstchen in Dosen. So beschrieb SCHÖNBERG kürzlich schwere Bombagen durch den FRAENKELschen Gasbacillus nach Verarbeitung grau und grünlich verfärbter Därme.

Das **Verderben** von Brühwürstchen hat sehr oft Herstellungsfehler oder unzureichende Aufbewahrung zur Voraussetzung. Besonders gefährdet ist die Brühwurst an der Stelle, wo sie beim Räuchern am Räucherspieß gehangen hat. Diese Auflagestelle wird durch den Rauch nicht desinfiziert und der Darm bleibt dort weich. Von diesem locus minoris resistentiae geht dann oft die Fäulnis aus.

Die Veränderungen der fauligen Wurst bestehen in grünlicher Verfärbung und schließlich Erweichung bzw. totalem breiigen Zerfall, wie er oft in bombierten Dosen angetroffen wird. Dementsprechend ist der Geruch stechend bis faulig und stinkend und der Geschmack widerlich faulig. Eine angefaulte Brühwurst ist als verdorben und genußuntauglich anzusehen.

Oftmals wird man von den Herstellern von Würstchen, insbesondere Dosenwürstchen, zu Rate gezogen, um die Ursachen von gehäuft vorkommender

Zersetzung der Würstchen (bei Dosenwürstchen meist mit Bombage verbunden) aufzuklären. Wir haben in solchen Fällen die Erfahrung gemacht, daß es zweckmäßig ist, den Betrieb zu besichtigen, auf offenkundige Fehler in der Fabrikation zu achten und an Ort und Stelle aus dem gesamten Produktionsgang vom in Hälften zerlegten Tierkörper bis zum fertiggestellten Würstchen Proben zu entnehmen und sofort Kulturen anzulegen. Durch diese Methode lassen sich häufig Fehlerquellen ermitteln. Außerdem hat sie den Vorzug, von dem Verhalten der Keime und der Keimart während des ganzen Produktionsganges ein aufschlußreiches Bild zu geben. Auf Grund dieser Erfahrung kamen wir zu der Anschauung, daß auch bei Brühwürstchen zwischen dem während des Arbeitsganges (Kuttern usw.) stark erhöhten Keimgehalt und den Konservierungsverfahren ein Gleichgewicht der Wirkungen eingehalten werden muß, wenn die Ware sich halten soll. Treten während des Arbeitsganges hier und da Fehler auf, so ist mit Sicherheit ein Verderben zu erwarten.

Als Verfälschung von Brühwürstchen kommen die Zugabe von Organen (Innereien), Schwarten und Sehnen in Betracht. Um jedoch auch derartige Nährstoffe in Brühwurstform der menschlichen Ernährung zugänglich zu machen, hat man in Berlin eine Brühwurst geringerer Sorte, die „Dampfwurst“, geschaffen. Ein *Schwartenzusatz* ist bereits makroskopisch an der grauglasigen Beschaffenheit der eingelagerten Stückchen erkennbar. Da jedoch außer Schwarte auch Schwartenzug zugesetzt wird, ist eine histologische Untersuchung erforderlich. Unter Schwarte ist nämlich Epidermis mit Teilen des Corium vom Schwein zu verstehen, während beim Schwartenzug die Epidermis entfernt ist, so daß lediglich das sehr fettreiche Stratum reticulare zur Verarbeitung kommt. Im histologischen Präparat ist die Epidermis leicht an dem Auftreten des Papillarkörpers, an Haarbälgen, Talg- und Schweißdrüsen erkennbar. Der Zusatz des sehr fetthaltigen Stratum reticulare (Schwartenzug) ist erlaubt, der von Schwarte dagegen nicht.

Als Verfälschung kommt bei Brühwürstchen gelegentlich die *Wiederverarbeitung alter Würstchen* vor. Sie ist durch die Einlagerung anders gefärbter Stücke in der Wurstmasse schon makroskopisch zu erkennen.

Der *Zusatz von Bindemitteln* war gerade bei Brühwürstchen früher sehr beliebt, um das Wasserbindungsvermögen noch weiter zu erhöhen. Da dieses nur auf Kosten der als Nährstoffe wichtigen Substanzen erfolgen kann, ist ein Zusatz von Bindemitteln mit Ausnahme von 2% Trockenmagermilch oder Casein verboten. Diese Zusätze dürfen allerdings in Dosenwürstchen nicht verarbeitet werden. Würstchen, die ein schwammiges Aussehen haben, sind verdächtig, Bindemittel zu enthalten und sind daher der chemischen Untersuchung zuzuführen. Von der gleichen Stelle wird auch der Fremdwassergehalt festgestellt. Der nach der FEDERSCHEN Zahl ermittelte Wassergehalt ist stark umstritten, da die individuelle und örtliche Verschiedenheit des Wassergehaltes im Tierkörper ungenügend berücksichtigt wird. Tierärztliche Autoren (BONGERT, MUCHLINSKI, JUNACK, SCHUPELIUS, SEEL) zeigten, daß je nach der Fütterung, dem Ernährungszustand usw. so erhebliche Abweichungen auftreten, daß sich aus der Verhältniszahl von Wasser zum organischen Nichtfett der Würstchen mit Sicherheit ein zu hoher Wassergehalt nicht immer feststellen läßt.

Als Verfälschung kommt schließlich eine *Färbung* mit sogenannter Kesselfarbe oder ähnlichen Farbstoffen vor, um den Würstchen ein schön geräuchertes

Aussehen zu geben. Das Färben von Würstchen oder von ihren Hüllen ist jedoch allgemein verboten. Durch Färben der Wurstmasse würde eine bereits in Zersetzung befindliche und in ihrem Aussehen veränderte Wurst mit dem Anschein einer normalen (besseren) Beschaffenheit versehen. Dadurch würde die natürliche Warnung des Verbrauchers durch die Zeichen der Verdorbenheit entfallen und die Gefahr von Erkrankungen heraufbeschworen. Farbzusätze sind daher verboten mit Ausnahme jener Fälle, in denen die Gelbfärbung der *Wursthülle* alter Brauch ist, wie z. B. bei der Gelbwurst in Süddeutschland. Der Nachweis der Färbung obliegt den chemischen Untersuchungsstellen.

Die bisher vermittelte Kenntnis von der Herstellung, Zusammensetzung, Veränderung, dem Verderben und der Verfälschung der Wurstarten läßt bereits eine kritische Wertung der verschiedenen Untersuchungsverfahren zu, mit Hilfe deren die erwähnten Veränderungen zu erkennen sind.

d) Durchführung der Wurstuntersuchung.

Der *Wurstuntersuchung* hat eine möglichst genaue Aufnahme des Vorberichtes voranzugehen, der Angaben über den Hersteller, den Käufer, die Kaufzeit, die Warenbezeichnung, den Preis, die seitherige Aufbewahrung, die vorgenommene Behandlung und den Grund der Beanstandung bzw. die nach dem Verzehr aufgetretenen Krankheitserscheinungen enthält. Die eigentliche Untersuchung beginnt mit einer *Sinnenprüfung*. Auf die Feststellung der Wurstsorte und die eventuelle Kennzeichnung (durch Plomben oder Warenzeichen) folgt die Prüfung der Hülle auf die verwendete Darmart, ferner auf die Oberflächenbeschaffenheit, ob sie glatt oder gefältelt ist (Abtrocknungszeichen), ob Auflagerungen oder Ausschwitzungen vorhanden sind oder ob Färbungen vorgenommen oder Zusammenhangstrennung zu beobachten sind. Ergänzt wird diese Feststellung durch Prüfung der Konsistenz, mittels deren sich der Abtrocknungsgrad der Wurst erkennen läßt. Nachdem noch der Geruch der Hülle und der unter der Hülle ermittelt ist, wird das Wurstgut selbst untersucht, indem die Hülle eingeritzt und die Wurst durchgebrochen wird. Die ganz frische Bruchfläche ist sofort abzuriechen, da sich irgendwelche Geruchsabweichungen so am besten wahrnehmen lassen. Auf der Bruchfläche läßt sich zugleich die Beschaffenheit der Wurstmasse erkennen. Schließlich ist eine Schnittfläche anzulegen und deren Aussehen auf Feuchtigkeit, Verfärbungen, Hohlräume und auf Zusammensetzung und Beschaffenheit der Gewebe unter Zuhilfenahme einer Lupe zu betrachten. Sofern der Vorbericht und der aufgenommene Befund eine Kostprobe ungefährlich erscheinen läßt, ist diese vorzunehmen, um geschmackliche Abweichungen festzustellen. Falls diese zu keinem eindeutigen Ergebnis führt (zur Vermeidung subjektiver Irrtümer sind stets mehrere Personen an dieser Geschmacksprobe zu beteiligen), ist eine Kochprobe anzusetzen. Zu diesem Zweck werden nach der Methode von FRANKE kleine, etwa würfelzuckergroße Stückchen Wurst in etwas Wasser im (mit Watte verschlossenen) ERLENMEYER-Kolben bis zum Kochen erhitzt. Geruchsabweichungen sind dann mit Sicherheit wahrzunehmen. Die beschriebene Sinnenprüfung hat für die Beurteilung der Wurst hinsichtlich der Verdorbenheit eine entscheidende Bedeutung, die durch die weiteren Untersuchungsverfahren nur unterstützt, jedoch nicht eingeschränkt werden kann.

Als weitere Verfahren kommen die *chemische, bakteriologische* und *histologische Untersuchung* in Betracht. Für den tierärztlichen Sachverständigen sind von den chemischen Untersuchungen nur die EBERSche Probe auf die Bildung von Ammoniak und die Feststellung des H_2S -Gehaltes mittels Bleiacetatpapier üblich. Beide Verfahren sind in ihren Ergebnissen bei Wurst unsicher, so daß sie nur informatorischen Charakter haben. Auch eine p_H -Bestimmung ist, wie GEWENIGER zeigte, wertlos. Die übrigen chemischen Untersuchungen auf Färbungen, Bindemittel, Wasserzusatz, Konservierungsmittel usw. sind das ausschließliche Arbeitsgebiet der chemischen Sachverständigen.

Für die *bakteriologische Wurstuntersuchung* haben mikroskopische Abklatschpräparate eine große Bedeutung, da ja bei den Koch- und Brühwürsten die enthaltenen Keime durch Räuchern oder Brühen (Ziehen) abgetötet sein können. Da demnach die kulturelle Untersuchung versagen muß, läßt sich nur im Klatsch- oder Schnittpräparat an Hand der Keimart und Keimmenge ein Eindruck von der Beschaffenheit des verwendeten Rohmaterials und der Hygiene des Betriebes gewinnen. Der Keimgehalt ist jedoch — wie bereits dargelegt — nicht zum alleinigen Maßstab für die Beurteilung der Wurst zu machen.

Für die kulturelle Untersuchung werden die in der bakteriologischen Fleischuntersuchung gebräuchlichen Buntplatten und außerdem Traubenzuckeragar in hoher Schicht auf Anaerobier und Traubenzuckerbouillon verwendet, die häufig die besten Ergebnisse lieferten.

Die *Untersuchung auf Verfälschungen* erfolgt unter der Quarzlampe und an histologischen Schnitten. Unter der *Analysenquarzlampe* erscheinen im ultravioletten Licht das Bindegewebe, Knorpel, Knochen und Sehnen weißlich leuchtend. Durch ein Beleuchten der Wurstscheiben mit der Quarzlampe läßt sich der ungefähre Sehnengehalt sofort ermitteln.

Durch die *histologische Untersuchung* lassen sich die in die Wurst verarbeiteten Einzelgewebe mit Sicherheit erkennen. Gut gebundene Würste werden 24 Stunden in Formalin fixiert, kurz gewässert und mit dem Gefriermikrotom geschnitten, die Schnitte mit Glycerineiweiß auf die Objektträger aufgezogen und nach VAN GIESON oder CALEJA oder mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Die CALEJA-Färbung erweist sich für die Differenzierung besonders geeignet. Bei Würsten, die infolge weicher oder fettiger Beschaffenheit weniger bindig sind, wird die Wurstmasse in Gelatine gebettet, wobei besonders fettige Wurst vorher durch Aufbrühen in physiologischer Kochsalzlösung oder durch Äther entfettet wird. Diese Verfahren sind von GASKELL-GRAEF, ESCHER, BREUSCH ausgearbeitet worden. Wertvolle Dienste leistet auch das Schneiden auf dem Gefriermikrotom mit gekühltem Messer nach HINTERSATZ.

Die Schwierigkeiten der Diagnose liegen darin begründet, daß man im Gegensatz zu der gewohnten Histologie keine ganzen Organteile zur Verfügung hat, sondern jeweils nur winzige Fetzen, die zudem in allen möglichen und oft recht ungewohnten Schnittebenen getroffen sind. Zudem haben die Organe durch die Herstellungsverfahren gewisse Formveränderungen erlitten. So ist z. B. Bindegewebe, das in rohem Zustande deutliche Einzelheiten der Struktur erkennen läßt, nach dem Kochen zu einer kollagenen Masse eingeschmolzen. Die quergestreifte Muskulatur verliert oft ihre Querstreifung und wird durch Kuttern zu einem feinen Gitterwerk auseinandergerissen. Schwierigkeiten

bereitet auch der Nachweis von Leber in Leberwurst, wenn Gefrierleber verwendet und das Wurstgut stark gekuttert ist. Unter solchen Umständen sind oftmals Leberzellen kaum noch zu erkennen, sondern lediglich die Gitterfasern, die nur bei sehr starker Abblendung in zart gefärbten Schnitten deutlich werden. Die angeführten Beispiele zeigen, daß die Wursthistologie ein sehr interessantes, aber auch schwieriges Arbeitsgebiet ist, das nur derjenige beherrscht, der die normale Histologie der Tierorgane kennt und mit der Verarbeitung der einzelnen Teile zur Wurst vertraut ist.

Selbstverständlich ist eine Wurstbeurteilung nur auf Grund der Durchsicht zahlreicher (etwa 20) Schnitte aus verschiedenen Stellen der Wurst möglich.

Schließlich ist noch als letztes Untersuchungsverfahren der Tierversuch zu erwähnen, der insbesondere in jenen Fällen angezeigt ist, die im Anschluß an menschliche Erkrankungen zur Untersuchung gelangen.

Die Verhütung und Erkennung dieser durch Lebensmittel tierischer Herkunft hervorgerufenen Erkrankungen von Menschen stellen das wichtigste Kapitel der tierärztlichen Lebensmittelhygiene dar.

e) Wurstvergiftungen.

Die durch Wurst bewirkten *bakteriellen Lebensmittelvergiftungen*, oft auch schlechthin „Wurstvergiftungen“ genannt, können durch drei verschiedene Ursachen bedingt sein, und zwar durch Saprophyten, die unter ungünstigen Umständen schädlich wirken können, durch die regelmäßig gesundheitsschädlichen Enteritiskakterien und durch die Toxine des *Bac. botulinus*.

Als Saprophyten, die zu Erkrankungen führen können, sind die in verdorbenen (faulen) Würsten anzutreffenden *B. coli* und *B. proteus* zu nennen. Bei der Zersetzung kommt es zur Entstehung von Toxalbuminen, welche Erkrankungen, Gastroenteritis mit mäßigem Fieber, auslösen. Diese Erkrankungen sind relativ harmlos, zeigen aber, daß in Fäulnis befindliche Wurst wegen einer möglichen Gefährdung der menschlichen Gesundheit stets zu beanstanden ist.

In vereinzelt Fällen sollen auch Keime der *Subtilis-Mesentericus*gruppe zu Erkrankungen durch Verzehr von verdorbener Wurst geführt haben. Da diese Keime jedoch bei jeder normalen Wurst anzutreffen sind, kann von einer spezifischen Schädigung nicht die Rede sein.

Dagegen ist die Lebensmittelvergiftung durch Keime der *Salmonellagruppe* stets ersten Charakters. Der Anteil der Wurst an den Lebensmittelvergiftungen beträgt im Mittel der Jahre 1932—1936 etwa 25% und betrifft vor allem Kochwürste.

Die *Infektion mit Paratyphus-Enteritiskernen* kann sekundärer Natur sein und z. B. durch menschliche Ausscheider, die bei der Wurstbereitung tätig sind, infolge Übertragung durch Ungeziefer (Nager) oder durch Übertragung aus dem Tierbestand des Besitzers (Rinder und eventuell Hunde) hervorgerufen werden. Die primäre (intravitale) Infektion von Fleisch und Organen kam am meisten durch notgeschlachtete Tiere zustande. Diese Infektionsquelle ist durch Einführung der bakteriologischen Fleischuntersuchung für alle Not- und Krankenschlachtungen verstopft. Allein schon durch diese Maßnahme wird alles infizierte Fleisch aus dem Verkehr gezogen. Auf diese vorbeugenden Maßnahmen ist das größte Gewicht zu legen, denn die Infektion einer Wurst mit den Keimen der Enteritisgruppe bewirkt keine sichtbaren Veränderungen des Lebensmittels.

Sind *Menschen* unter verdächtigen Symptomen an Gastroenteritis unter Schwindel und hohem Fieber *erkrankt*, so haben amtliche Erhebungen über die Ursache stattzufinden. Die Infektionsquelle soll in verständnisvoller Zusammenarbeit von beamtetem Arzt und beamtetem Tierarzt ermittelt werden. Das verdächtige Material ist für die bakteriologische Untersuchung zunächst sicherzustellen. Alsdann ist ärztlicherseits am Patienten die Diagnose durch Züchtung der Enteritisbakterien aus dem Stuhl und später durch einen entsprechenden positiven Widal zu erhärten. Von der verdächtigen Wurst werden Proben im Veterinäruntersuchungsamt und im Medizinaluntersuchungsamt untersucht. Der bakteriologische Befund ist mit dem des Patienten zu vergleichen. Allein auf Grund einer Gastroenteritis läßt sich keine Lebensmittelvergiftung feststellen.

In derartigen Erkrankungsfällen ist die im Lebensmittelgesetz vorgesehene Zusammenarbeit zwischen ärztlichen und tierärztlichen Sachverständigen eine unerläßliche Voraussetzung für die lückenlose Aufklärung der jeweils wirksamen Ursache.

Für die bakteriologische Untersuchung der Würste auf Enteritisbakterien werden die bei der bakteriologischen Fleischuntersuchung gebräuchlichen Platten (Malachitgrün-, DRIGALSKI-, GASSNER-, evtl. Endoplatte) und eine Anreicherungs-Tetrathionatbouillon beimpft. Die nach 24stündiger Bebrütung gewachsenen verdächtigen Kolonien werden mittels Probeagglutination auf dem Objektträger identifiziert. Eine Diagnose läßt sich mithin allgemein schon nach 24 Stunden, spätestens nach 36 Stunden stellen. Die genaue Differenzierung des Keimes nach seinem Vergärungsgepräge und seinem serologischen Verhalten (Rezeptorenanalyse) sind späteren Untersuchungen vorbehalten.

Würste, bei denen Enteritischeime angetroffen wurden, sind stets als gesundheitsschädlich und genußuntauglich zu beurteilen und sämtliches der Infektion verdächtiges Material zu beschlagnahmen.

Schließlich ist noch der *Botulismus* als eine der gefährlichsten Lebensmittelvergiftungen zu erörtern. In diesem Ausnahmefalle trägt die Bezeichnung „Lebensmittelvergiftung“ ihren Namen zu Recht, da das schädliche Agens nicht die lebenden *Botulinusbacillen*, sondern deren abgesonderte Toxine sind. Als Wurstarten, die zu *Botulismus* führten, sind Preßkopf, Schwartenmagen, Sülzen, Blut- und Brühwürste bekannt. Außer Wurst führten aber auch Schinken, Speck und konservierte Fische schon zu Erkrankungen. Dagegen sieht man *Botulismus* niemals nach Genuß von rohem Fleisch oder roher Wurst.

Die Zahl der *Botulismus*fälle ist in Deutschland seit 1903—1935 von 3% auf 27% aller Lebensmittelvergiftungen angestiegen. Seit 1936 werden sie leider nicht mehr statistisch erfaßt. Die Gefährlichkeit liegt in der Schwere der Erkrankung und der hohen Mortalität begründet, die in Deutschland 20%, in USA. sogar 65% beträgt.

Die *Botulinusbacillen* kommen im Boden vor und gelangen während der Verarbeitung durch Gewürze oder durch Verunreinigungen in die Wurst. Infolge mangelhafter Konservierung bleiben sie am Leben und können sich unter günstigen Lebensbedingungen (anaeroben Verhältnissen) vermehren.

Falls menschliche Erkrankungen vorkommen und nach 18—36stündiger Inubation eine Gastroenteritis mit anschließenden Symptomen der Bulbärparalyse auftreten, ist stets an *Botulismus* zu denken und umgehend eine Untersuchung

der verdächtigen Lebensmittel auf *Bac. botulinus* vorzunehmen. Die kulturellen Verfahren lassen vielfach im Stich, ebenso besitzt der mikroskopische Ausstrich keine Beweiskraft. Zu versuchen ist aber die Kultur in Schweinefleisch oder besser nach BIDAULT in Dosenfleischkonserven. Der Nachweis des Botulinustoxins ist vor allem durch den Tierversuch zu führen. Mäuse oder Meerschweinchen erhalten die Wurst per os oder subcutane Injektionen von filtrierten Auszügen, teils erhitzt, teils nicht erhitzt für die verschiedenen Tiere. Durch Kochung wird das Toxin abgetötet. Bei positivem Ausfall zeigen die Versuchstiere Lähmungen (Robbenstellung).

Zur Vorbeuge gegen eine Infektion der Wurstwaren mit *Bac. botulinus* ist eine peinlichst durchgeführte Hygiene im Betriebe erforderlich, die, wie bereits erwähnt, auch durch die tierärztliche Lebensmittelüberwachung beaufsichtigt wird. Gerade diese, in der Öffentlichkeit fast unbekannt Tätigkeit hat mithin für die Vorbeuge menschlicher Erkrankungen die allergrößte Bedeutung. Wenn es auch nicht möglich ist, jeden Betrieb etwa täglich zu besichtigen, so genügt doch meist schon die Erwartung einer möglichen Besichtigung, um für saubere Verhältnisse zu sorgen.

Literatur.

- ALBRECHT: Bakterielle Erkrankungen der Menschen nach Genuß von Nahrungsmitteln tierischer Herkunft. Münch. tierärztl. Wschr. 1934 I, 485, 498, 509, 521.
- ALTERAUGE: Histologische Untersuchungen von Brüh-, Rot- und Eingeweidewürsten Inaug.-Diss. Hannover 1937.
- BALKE: Systematisch-histologische Untersuchungen von Rotwürsten und Sülzen. Inaug.-Diss. Hannover 1933.
- BECKER: Untersuchungen über die Erscheinungen der Fäulnis bei rohen Fischen. Z. Fleisch- u. Milchhyg. 32, 157, 173, 186, 193, 210, 221, 233, 242 (1922).
- BELLER: Hühner- und Enteneier als Ursache von Lebensmittelvergiftungen. Reichsgesdh.bl. 1935, 940.
- u. REINHARD: Zum Vorkommen der Bakterien der Paratyphusgruppe in Enteneiern. Berl. tierärztl. Wschr. 1934 I, 226.
- BEU: Über den Einfluß des Räucherns auf die Fäulniserreger bei der Konservierung von Fleischwaren. Z. Fleisch- u. Milchhyg. 2, 51 (1892).
- BIDAULT: Über die Kultur des *Bac. botulinus* in Fleischkonserven. C. r. Soc. Biol. Paris 90, 1002 (1924).
- BISCHOFF: Bakterienflora unserer Flußfische und ihre Beziehungen zur Fischfäulnis. Inaug.-Diss. Berlin 1924.
- BONGERT: Ein weiteres Gutachten und Landesgerichtsurteil über die Unzuverlässigkeit der FEDERSchen Verhältniszahl (FVZ) zur Feststellung eines übermäßigen Wasserzusatzes in Dosenwürstchen. Berl. tierärztl. Wschr. 1932, 597.
- Die FEDERSche Verhältniszahl als Hilfsmittel zur Beurteilung eines unzulässigen Wasserzusatzes zu Fleischbrüh- und Fleischkochwürsten ist wissenschaftlich und technisch keineswegs begründet und als nicht geeignet für die gerichtliche Begutachtung abzulehnen. Dtsch. tierärztl. Wschr. 1936 I, 447, 479.
- u. MUCHLINSKI: Über die Zuverlässigkeit und den praktischen Wert der sogenannten FEDERSchen Zahl. Arch. Tierheilk. 57, 356 (1928).
- BRAUNERT: Histologische Analyse von gehackten Fleisch- und Wurstwaren. Inaug.-Diss. Berlin 1921.
- BREKENFELD: Die Bedeutung von Schnittpräparaten für die Beurteilung und Begutachtung von Fleisch- und Wurstwaren durch den Bakteriologen. Zbl. Bakter. II Orig. 75, 481 (1928).
- Fleischwarenbeurteilung durch das Mikroskop. Z. Unters. Lebensmitt. 57, 338 (1929).
- Die Bakterioskopie der Fleischwaren als Spiegelbild der hygienischen Verhältnisse des herstellenden Betriebes. Arch. Hyg. 107, 193 (1932).

- BREUSCH: Schnelleinbettung von Würsten und Fleischgemengen zur histologischen Untersuchung. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **40**, 430 (1930).
- BRUNS u. FROMME: Über Nahrungsmittelerkrankungen durch Enteneier. *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1350.
- CLAUSSEN: Über den Nachweis von Leber in Würsten und Fleischgemengen durch die histologische Untersuchung und den Versuch, den Lebergehalt mengenmäßig festzustellen. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **47**, 397 (1937).
- DREHER: Versuche über den Einfluß der Räucherung auf das in der Rohwurst enthaltene *Bact. proteus* und *Bact. coli* sowie den *Bac. mesentericus*. Inaug.-Diss. Berlin 1937.
- ESCHER: Zur Schnelleinbettung feingewiegter Wurstproben und Fleischgemenge. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **41**, 120 (1931).
- FRICKINGER: Die histologische Untersuchung von Fleischgemengen. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **38**, 317, 335 (1928).
- FROMME: Zur Ursache von Nahrungsmittelvergiftungen durch Enteneier. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 I**, 665.
- GEWENIGER: Die Bedeutung des Keimgehaltes und der Wasserstoffionenkonzentration für die Beurteilung von Würsten. *Z. Vet.kde* **46**, 205 (1934).
- GLAMSER: Ein Beitrag zur mikroskopischen Untersuchung von Wurstwaren mit der Gelatineeinbettungs-Gefrierschnittmethode. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **36**, 287 (1926).
- GLÄSSER: Die wichtigsten Formen der Verderbnis der Fleishdauerwurst. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1934 I**, 237.
- GREBE u. GRÄNING: Lebensmittelvergiftungen durch Enteneier. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1937 I**, 245.
- GRUSCHKE: Über Fäulnis und Zersetzung bei Würsten und die wichtigsten Methoden zu ihrer Feststellung. Inaug.-Diss. Berlin 1929.
- GRÜTTNER: Über die Befundaufnahme in der Lebensmittelkontrolle. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **39**, 405 (1929).
- HADI: Beitrag zur histologischen Untersuchung von Fleischgemengen unter besonderer Berücksichtigung der Veränderungen durch das Kochen, Pökeln und durch die Fäulnis. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1930 I**, 261.
- HILDEBRANDT: Beitrag zur Fischfäulnis. Inaug.-Diss. Berlin 1921.
- HILLE: Der Keimgehalt der Gewürze Majoran, weißer Pfeffer, Nelken und seine Bedeutung in der Wurstfabrikation. Inaug.-Diss. Berlin 1937.
- HINTERSATZ: Histologische Schnelluntersuchungen von Würsten und Fleischgemengen mittels eines neuen Gefriermikrotoms. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **41**, 306 (1931).
- Über die Wasserstoffionenkonzentration im Fischfleisch und ihre Bedeutung für die Feststellung der beginnenden Fäulnis. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1931 I**, 590.
- HOBING: Die bakteriologische Bedeutung der pflanzlichen Gewürze in der Wurst. *Tierärztl. Rdsch.* **1935**, 253.
- HOCK: Zur Kenntnis der Untersuchung von Würsten. *Tierärztl. Rdsch.* **1929**, 214.
- HÜLPHERS: Über Fäulnis bei Fischen und Krustentieren. *Ref. Jber. Vet.med.* **48**, 1206 (1928).
- JUNACK: Reichsgesundheitsamt und FEDERSches Verfahren. *Dtsch. Schlachthofztg* **25**, 297 (1935).
- KALLERT: Konservierung des Fleisches durch Gefrierverfahren. Berlin: Richard Schoetz 1926.
- KATHE: Bakterielle Lebensmittelvergiftungen in Schlesien 1924—1936. *Ärztbl. Schles.* **1937**, Nr 14/15.
- u. LERCHE: Bakterielle Lebensmittelschädigungen durch Enteneier. *Zbl. Bakter. I Orig.* **136**, 320 (1936).
- KAYSER: Neue Untersuchungen über die bakterielle Zersetzung der Fische. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1937 I**, 72.
- KELCH: Vergleichende Untersuchungen über die Haltbarkeit von Hackfleisch, Schabefleisch und Wurstbrät aus Gefrierfleisch. Inaug.-Diss. Berlin 1938.
- KERP u. RIESS: Über die Brauchbarkeit der FEDERSchen Zahl zur Beurteilung des Wasserstoffgehaltes von Hack- und Schabefleisch sowie von Fleischbrühwürsten und Fleischkochwürsten. *Z. Unters. Lebensmitt.* **49**, 217 (1925).
- KOCH: Die Fabrikation feiner Fleisch- und Wurstwaren, 5. Aufl. Berlin: Verlag Deutsche Fleischer-Zeitung 1937.

- LEHR: Die Entwicklung der Staatl. Lebensmittelkontrolle am Fischereihafen Wesermünde. Berlin. tierärztl. Wschr. **1936 I**, 796.
- Über die Verbesserung der Haltbarkeit und Güte von Seefischen durch Zusätze von Wassereis. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **47**, 213 (1937).
- Über die Beziehungen zwischen Dauer der Fangreise eines Fischdampfers und Qualität der angelandeten Fische. Berl. tierärztl. Wschr. **1937 I**, 367.
- u. KAYSER: Die Bedeutung des Keimgehaltes der Gewürze und ähnlicher Zutaten für die Haltbarkeit der Fischpräserven. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **48**, 61 (1937).
- LERCHE: Untersuchungen über das Auftreten fadenziehender Wurst. Fleischwarenind. **15**, 433 (1935).
- Zur Entstehung bakterieller Lebensmittelschädigungen durch Geflügel und Geflügelprodukte. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1936 I**, 531.
- Enteritisbakterien in Enteneiern und Lebensmitteln, die mit Enteneiern hergestellt wurden. Tierärztl. Rdsch. **1936**, 809.
- Werden Würste, denen Trockenmagermilch und Nährkasein zugesetzt wurden, in ihrer Beschaffenheit und Haltbarkeit beeinflußt? Z. Fleisch- u. Milchhyg. **47**, 315 (1937).
- Die beim Tier vorkommenden Erkrankungen der Bakterien der Paratyphus-Enteritisgruppe und ihre Epidemiologie. Zbl. Bakter. I Orig. **140**, 39 (1937).
- LINDNER: Wurstbindemittel und ihre Beurteilung. Z. Unters. Lebensmitt. **73**, 322 (1937).
- Über die Zusammensetzung und Güte von Würsten, insbesondere von Blasenwürsten. Dtsch. Lebensmitt.-Rdsch. **1938**, 14.
- LUDORFF: Das Salz zum Salzen von Därmen. Fleischwarenind. **1938**, 113.
- LUND u. SCHRÖDER: Die Bedeutung der histologischen Wurstuntersuchung. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1928**, Festschrift, 39.
- — Tierärztliche Wurstuntersuchungen. Hannover: Schaper 1930.
- MARTIN: Beteiligt sich die Cutis des Schweines an der Bildung des Speckes. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1935 I**, 529.
- MAYER: Zur Untersuchung und Beurteilung der Würste und ähnlicher Fleischgemenge. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **33**, 15, 26, 38, 46 (1923).
- MEYER, K. F.: Botulismus. KOLLE-UHLENHUTH u. KRAUS' Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Jena: Gustav Fischer 1928.
- MEYER, R.: Zur Statistik der Fleischvergiftungen in den Jahren 1931 und 1932. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **44**, 164 (1933).
- Zur Statistik der Fleischvergiftungen in den Jahren 1933 und 1934. Z. Fleisch- u. Milchhygiene **46**, 62, 83 (1935).
- Zur Statistik der Fleischvergiftungen im Jahre 1935. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **47**, 21 (1936).
- MIDDENDORF: Über das Vorkommen von Keimen der Enteritisgruppe in den Darmlymphknoten geschlachteter Kälber. Inaug.-Diss. Hannover 1936.
- MIESSNER u. KÖSER: Entenei und Lebensmittelvergiftungen. Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 717.
- MILBRADT: Die bei der Herstellung von Dauerwaren (Wurst usw.) durch nicht fachgemäße Behandlung auftretenden Schäden und ihre bakteriellen Ursachen. Inaug.-Diss. Hannover 1936.
- MOSER: Die Wurst als Nahrungsmittel mit besonderer Berücksichtigung ihres Bakteriengehaltes. Reichsgesdh.bl. **1935**, 905.
- Wurstuntersuchungen nach BREKENFELD. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **45**, 304 (1935).
- MÜLLER-CLAUS: Der Wärmegang in Wurstwaren beim Räuchern und Brühen und deren Einfluß auf die Bakterienflora im allgemeinen und einige pathogene Keime insbesondere. Arch. i. Hyg. u. Bakter. **120**, 1 (1938).
- OSTERTAG, v.: Lehrbuch der Schlachtvieh- und Fleischschau. Stuttgart: Ferdinand Enke 1932.
- PALLASKE: Zur Frage von Nahrungsmittelvergiftungen durch Enteneier. Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 1010.
- SAATH: Über die hygienische Behandlung der Seefische an Bord der Hochseefischdampfer. Inaug.-Diss. Berlin 1937.
- SAUER: Nahrungsmittelerkrankungen durch Enteneier. Münch. med. Wschr. **1934 II**, 1548.
- SCHAAF: Die infektiöse Enteritis der Enten. Zbl. Bakter. I Orig. **128**, 519 (1933).
- Enteritis-Infektion (Paratyphose, Salmonellose) des Geflügels. Weltgeflügelkongr. Berlin-Leipzig 1936, Wiss. Ber. II, S. 162.

- SCHUNERT: Über die Verwendung von Seemuscheln in der Volksernährung. Ernährg 2, 128 (1937).
- SCHNITTKER: Die Untersuchung von im Dortmunder Handel befindlichen Säulen unter besonderer Berücksichtigung der Ortsüblichkeit und des Preises. Inaug.-Diss. Berlin 1936.
- SCHÖNBERG: Über die Fischfäulnis und ihre bakteriologische Diagnose. Berl. tierärztl. Wschr. 1930 I, 427.
- Gibt es eine durch Autolyse hervorgerufene Zersetzung des Fischfleisches? Berl. tierärztl. Wschr. 1931 I, 65.
- Über Erfahrungen mit dem Wurstuntersuchungsverfahren nach BREKENFELD. Z. Fleisch- u. Milchhyg. 43, 325 (1933).
- Bakteriologische Grundlagen für die Frischerhaltung der Fische und Fischwaren. Dtsch. tierärztl. Wschr. 1935 I, 301.
- Über die Infektion von Enteneiern mit Breslaubakterien vom Eileiter aus. Berl. tierärztl. Wschr. 1935 I, 474.
- Die Untersuchung von Tieren stammender Lebensmittel. Berlin: Richard Schoetz 1936.
- u. DEBELIC: Über Fischfäulnisbakterien und Versuche zu ihrer Bekämpfung. Berl. tierärztl. Wschr. 1933 I, 396.
- u. KLÖCKNER: Die CO₂-Fischkühltruhen als wertvolles Hilfsmittel zur Versorgung des Binnenmarktes mit frischen Seefischen. Z. Fleisch- u. Milchhyg. 48, 121 (1938).
- Der Bacillus mesentericus viscosus als Ursache fadenziehender Wurst. Berl. tierärztl. Wschr. 1938 I, 14.
- u. WIDIK: Über weitere Versuche zur Frage der autolytischen Zersetzung des Fischfleisches. Berl. tierärztl. Wschr. 1938 I, 237 (Literatur).
- SCHUHBODE: Vergleichende histologische Untersuchungen über den Bau der quergestreiften Muskulatur bei Warm- und Kaltblütern. Dtsch. tierärztl. Wschr. 1938 I, 189, 221.
- SCHUPELIUS: Beitrag zur Beurteilung des Wassergehaltes im Fleisch sowie in Fleisch- und Wurstwaren auf Grund der FEDERSchen Zahl. Tierärztl. Rdsch. 1928, 403.
- SCHWERDT: Zur Beurteilung des Wasserzusatzes bei Dosenwürstchen. Dtsch. Schlachthofztg 26, 348 (1926).
- Begriffsbestimmungen für Dosenwürstchen. Fleischwarenind. 1933, 349.
- SEEL: Erläuterungen und Anträge zu der Abhandlung von KERP und RLESS usw. Dtsch. Schlachthofztg 26, 168, 183 (1926).
- ZEEB u. REIHLING: Die mikroskopische Untersuchung von Fleisch- und Wurstwaren. Z. Unters. Lebensmitt. 37, 1 (1919).
- SERAFINI u. UNGARO: Der Einfluß des Räucherns auf die Lebensfähigkeit der Bakterien. Z. Fleisch- und Milchhyg. 2, 52 (1892).
- SIEDENTOPF: Kritische Betrachtungen von Ergebnissen der Staatl. Lebensmittelkontrolle am Fischereihafen Wesermünde. Inaug.-Diss. Berlin 1936.
- SIGNER: Über die Lebensfähigkeit von etlichen Mikroorganismen in der Wurst. Ann. Igiene 19, 51 (1909).
- STENERT: Untersuchung über die Eignung von Kalbsgekrösen zur Herstellung von Eingeweidewürsten, insbesondere Leberwürsten. Inaug.-Diss. Hannover 1937.
- STOHRER: Geographisches und Geschichtliches über die Verwendung des Blutes als Nahrungsmittel. Dtsch. Schlachthofztg 1936, 295, 309.
- TELLER: Beitrag zur Frage der Nahrungsmittelvergiftungen durch Enteneier unter besonderer Berücksichtigung von Mayonnaise als Transportmittel. Inaug.-Diss. Berlin 1935.
- TILLMANN: Histologische Analyse Breslauer Wurstwaren. Inaug.-Diss. Hannover 1934.
- ULRICH: Über den Bakteriengehalt des Fischfleisches. Z. Hyg. 53, 176 (1906).
- WEBER: Verhütung der durch Enteneier verursachten Lebensmittelvergiftungen. Berl. tierärztl. Wschr. 1935 I, 649.
- WILLFÜHR, FROMME u. BRUNS: Nahrungsmittelerkrankungen durch Enteneier. Veröff. Med. verw. 39, H. 3.
- WUNDRAM: Grundsätze für die Beurteilung eines Wasserzusatzes zu Hack- oder Schabe-fleisch sowie zu Fleischbrühwürsten und Fleischwürsten nebst Anweisung zur Probenentnahme und chemischen Untersuchung sowie Erläuterungen des Reichsgesundheitsamtes. Z. Fleisch- u. Milchhyg. 35, 235 (1925).
- u. SCHÖNBERG: Tierärztliche Lebensmittelüberwachung. Berlin: Richard Schoetz 1937.

II. Typhus, Boden und Wasser.

Von

HEINZ ZEISS-Berlin.

Mit 1 Abbildung.

Inhalt.

	Seite
1. Die Fragestellung	25
2. Typhus, Boden und Wasser im Weltkrieg	30
3. Ergebnisse für die Richtlinien der zukünftigen Typhusforschung	39
Literatur	44

1. Die Fragestellung.

Der Einbruch des Bauchtyphus (T. a.) in die deutsche 3. Armee im Herbst 1914 unmittelbar nach der ersten Marneschlacht hatte den größten Eindruck auf mich als jungen Hygieniker gemacht. Mein Regiment (4. Sächsisches Feldart.-Regt. Nr. 48 aus Dresden) war nach dieser Schlacht in der Gegend südöstlich von Laon zwischen Craonne und Juvincourt in der Niederung des La Miette-Baches, eines Zuflusses der Aisne, eingesetzt worden. Diese Niederung ist ein Teil des großen Landschaftsglaciés der Festung Reims. Hier entwickelte sich dann, ehe die Front die ersten Anzeichen der Erstarrung zeigte, ungefähr Mitte September aus dem „Durchfall“ die „Ruhr“. Bald, unmittelbar im Anschluß daran, man kann sagen, beinahe gleichzeitig erschien der T. a. Er holte sich aus den Truppen, die im offenen Biwak auf zerstampften und vom Regen aufgeweichten Gefechtsfeldern lagen, der Kälte und Nässe, abwechselnd auch der dumpfen Wärme sonniger Herbsttage ausgesetzt, auf zäher Lehmerde, die auf durchlässigem Kalk lagerte, und auf dem schwankenden Sumpfboden der Bachniederung schlafend, ein Opfer nach dem anderen heraus. Seine unheilvolle Herrschaft zeigen die T. a.-Kurven der 1., 3., 5. und 7. Armee. Und als die Reihen, zumal bei der Infanterie, sich durch den T. a. mehr und mehr zu lichten begannen, fragten wir die zurückgebliebenen Bauern aus den Dörfern jener Gegend, ob sie früher die uns quälende Krankheit gekannt hatten. Sie antworteten, daß vor dem Kriege stets der T. a., hauptsächlich zur Herbstzeit, geherrscht habe, daß in ihrer Gegend keine großen Übungen, geschweige denn Manöver der Reimser Garnison stattgefunden hätten. Für diese Angaben habe ich keine Belege im französischen Schrifttum über den endemischen T. a. an der Aisne finden können mit Ausnahme eines Hinweises in der sehr beachtlichen Arbeit von BROUARDEL, der in diesem Notschrei über den T. a. in den französischen Garnisonstädten (1872—1884) aufschlußreiche Ziffern gibt. Auch unser Kriegssanitätsbericht weist auf einen französischen Ort hin, der schon

¹ Aus dem Hygienischen Institut der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin.

in Friedenszeiten als T. a.-Ort von Einquartierung verschont blieb. Sei dem nun, wie ihm wolle, so blieb bei uns der Eindruck, daß unsauberes Wasser, Ansteckung durch die französische Zivilbevölkerung und die Entbehrungen des Vormarsches bis zum beginnenden Stellungskrieg allein die Schuld am Ausbruch der Seuche haben, Gründe, die wir in Schulung und Lehre der Hygiene gelernt hatten. Dieser Eindruck über die Hauptrolle des Wassers war bei uns vorherrschend, auch als wir bei Typhusausbrüchen in Kleinasien in angeschulditem oder verdächtitem Wasser niemals Typhuskeime nachweisen konnten.

Meine an der Cholera auf dem asiatischen Kriegsschauplatz (1915/18) und später in Rußland (1921/32) gemachten Beobachtungen, die eine Stütze in den Angaben russischer Hygieniker fanden, führten mich zum Studium der Forschungen PETTENKOFERS und seiner Anhänger, namentlich WOLTERS. Von Anfang an strebte ich, von einer fanatischen Bestätigung oder Ablehnung ihrer Gedankengänge mich fernzuhalten, sondern im Gegenteil sie zu verstehen und an Hand der Tatsachen beides kritisch zu sichten, um sie nach dem eigenen Erlebnis einer Endemie, Epidemie oder Pandemie zu ergründen. Dabei mußte ich leider erfahren, daß man es in Kreisen der sog., sagen wir einmal „Schulbakteriologie“ als ein Kapitalverbrechen ansah und zum Teil noch ansieht, an den Ansichten KOCHS und seiner Schule auch nur zu deuteln. Ja, daß oft der Versuch gemacht wird, PETTENKOFERS Ansichten über Seuchenentstehung als „sekundär“ und diejenige KOCHS als „primär“ hinstellen, etwa in dem Sinne, als ob PETTENKOFER den Beweis für KOCH anzutreten habe. Es muß endlich einmal ganz deutlich gesagt werden, daß solches Unterfangen einer Fälschung gleichkommt, die allein schon durch die Geschichte der Hygiene widerlegt wird. Nach der anderen Seite, zu PETTENKOFERS Anhängern hin muß Versuchen entgegengetreten werden, durch allzu kühne, und immer wiederholte Behauptungen den klaren und nüchternen Weg anderer gut belegter Tatsachen zu verlassen. Denn beide Arbeitsweisen verschütten Möglichkeiten und Ansätze kritischer Auseinandersetzung und Verständigung oder erschüttern sie derart, daß sachliche Aussprachen, die auf jahrzehntelange mühsame Beobachtungen und Versuche ätiologischer, zumal parasitologischer Forschungen sich stützen, von Anfang an unmöglich sind und daher scheitern müssen. Denn wie lebensnotwendig solche Auseinandersetzungen für die Erforschung *europäischer Seuchen* sind, hat soeben der unübertreffliche MARTINI klar gelegt. Er betont dabei, daß PETTENKOFER Beziehungen zwischen Seuchenbewegungen und Bodenveränderungen, vor allem dem Steigen und Sinken des Grundwassers, ferner zwischen der Verteilung gewisser Seuchen und derjenigen bestimmter Bodenverhältnisse aufgezeigt hat. Und weiter fährt MARTINI fort:

„Diese Tatsachen harren heute noch der Erklärung. Darüber kann man nicht einfach hinweggehen, als passe das uns „Modernen“ nicht in die Linienführung unserer Anschauungen, praktischen Maßnahmen und wissenschaftlichen Forschungen. Diese richten sich ja vornehmlich auf Trennung von Bakterienarten und Stämmen, auf die „Mutationen“ meist richtiger Modifikationen derselben und ihre „Virulenzänderungen“ mit dem Bemühen, aus dieser Dreiheit die Seuchenbewegung zu erklären.“

Denn es wird noch manche umfangreiche und schwere Arbeit zur möglichst endgültigen Klärung der bakteriellen Infektionskrankheiten zu leisten sein, deren Ursache und Verbreitungswege uns seit beinahe einem halben Jahrhundert gesichert erscheinen.

Hierher gehört der Bauchtyphus! Gerade bei seiner Erforschung müssen wir in vielem ganz von vorn anfangen. „Manche Kreise hielten die große PETTENKOFERSche Frage für so rückständig, daß man nervös wurde, wenn davon die Rede war“, unterstreicht MARTINI mit Recht. Und er ist, soviel ich übersehen kann, der erste, der ohne Nervosität und ohne harten Ton sich mit den Behauptungen WOLTERS über die Bodenausdünstungen auseinandersetzt: „Eine Schwächung der Widerstandsfähigkeit von Menschen oder Tieren durch Bodenausdünstungen ist an sich durchaus nicht unvorstellbar. Es sind dieselben auch von verschiedener Seite, so in letzter Zeit von WOLTER, als die eigentlichen Erstursachen von Krankheiten angesprochen unter Heranziehung epidemiologischer Beobachtungen. Daß letztere aber schon beweisend seien, kann ich nicht anerkennen.“ Die deutsche Hygiene hat die unabweisbare Pflicht, endlich gewisse Behauptungen der KOCHSchen und PETTENKOFERSchen Schulen streng nachzuprüfen; denn deren Geschichte zeigt, daß es leider bisher noch nicht geschehen ist. Eine solche Prüfung haben REITER und ZEISS als eine Hauptaufgabe der Deutschen Gesellschaft für Hygiene in Dresden (1936), unbeschadet des Rechenschaftsberichts GILDEMEISTERS über die Erfolge der KOCHSchen Schule, gefordert.

Die beiden großen Typhusepidemien, die im Jahre 1926 in der Welt allgemeine Aufmerksamkeit fanden, nämlich in Hannover und Rostow am Don, beide auf eine schadhafte Wasserleitung zurückgeführt, veranlaßten eine neue leidenschaftliche Aussprache über die lokalistische und kontagionistische Theorie, d. h. Möglichkeit, Tatsache und Beweis über einen T. a.-Ausbruch durch eine Wasserleitung. Beiden Ausbrüchen ging eine „Wasserkrankheit“ als Vorkrankheit voraus. Weder in Hannover noch in Rostow gelang es, das *Bact. typhi* aus den Wasserleitungen oder aus den Flüssen Leine und Don zu züchten. Endlich, ganz gegen den Ausklang des Rostower Seuchenganges, und zwar im September — der Beginn lag im April und der Höhepunkt im Mai — wurde „vielfach ein Stäbchen nachgewiesen, das in die Gruppe Paratyphus A eingeordnet wurde“, wie DUBROWINSKI meldet (S. 237). Darauf chlorte man die Wasserleitung, trotzdem wurde das Stäbchen auch in der Folgezeit aus dem Leitungswasser isoliert. Und alle typhösen und paratyphösen Erkrankungen gingen zurück! Über seine Zugehörigkeit zur genannten Bakteriengruppe entstand ein wissenschaftlicher Streit, da BARYKIN behauptete, das Stäbchen sei ein *Paracoli*, während STUTZER und ZLATOGOROW (DUBROWINSKI S. 237) es für einen Paratyphus A hielten. Ich habe dann ungefähr zwei Jahre später diese Bakterien als Obergutachter am Moskauer Pasteurinstitut zur Bestimmung erhalten. Als Endergebnis konnte ich nur die Angaben STUTZERS und ZLATOGOROWS voll bestätigen: es handelte sich um echte Paratyphus A-Bakterien, die allen kulturellen und serologischen Anforderungen für eine solche Diagnose genügten.

Da mich durch Vorträge und Besprechungen mit russischen Hygienikern die Gesundheitsverhältnisse Rostows natürlich besonders fesselten, zumal einer von ihnen (DUBROWINSKI) den Rostower Ausbruch vom kontagionistischen und lokalistischen Standpunkt aus betrachtete, besuchte ich die Stadt drei Jahre später (Mai 1929). Unter Führung eines Beamten des städtischen Gesundheitsamtes nahm ich eine eingehende Besichtigung der Stadt, ihrer Umgebung, zumal des Donflusses, der Abfallstätten usw. vor. Ich konnte jedoch die gute Meinung über die gesundheitliche Güte der durch Wasserleitung und Kanalisation versorgten Stadt und die Sauberkeit des Bodens nicht teilen. Bekanntlich hat ja DUBROWINSKI eine Reihe eingehend begründeter Behauptungen über diese Verhältnisse aufgestellt,

mit denen er diejenigen PETTENKOFERS und WOLTERS über T.a.-Ausbrüche am Beispiel Rostows widerlegen zu können glaubte. Wenn ich mich aus eigener Anschauung allein auf die Bodenverhältnisse beziehe, so muß ich gestehen, daß diese mit die schmutzigsten damals (1929) waren, die mir je vorgekommen sind. Und wenn der mich führende Arzt des Städtischen Gesundheitsamtes sagte, sie seien während der T. a.-Epidemie im Mai 1926 nicht viel besser, ja eigentlich noch schlechter gewesen, so sind mir DUBROWINSKIS Behauptungen (S. 234/241) erst recht vollkommen unbegreiflich. Um so unverständlicher ist mir die sog. Wasserepidemie, als wohl in keinem Lande der Erde, vielleicht noch mit Ausnahme des Fernen Ostens, derartige Mengen abgekochten Wassers in Gestalt von Tee zu jeder Tages- und Jahreszeit — und gerade während der heißen — getrunken werden wie in Rußland. — Auf die meteorischen Verhältnisse in Rostow gehe ich absichtlich nicht ein, da wir hier nur „Wasser und T. a.“ besprechen.

Auf Grund dieser Rostower Epidemie stellte ich mir die T. a.-Ausbrüche in Rußland (Sowjetunion) für die Zeit von 1923/30 kritisch zusammen, wobei ich besonders auf die Verbreitung durch Wasser und Milch achtete. Das Ergebnis dieser unveröffentlichten und in der Handschrift leider verlorengegangenen Arbeit war wenig erfreulich. Denn die meisten Untersucher — mit Ausnahme des unbedingt zuverlässigen STUTZER — hatten sich keine Mühe gegeben, die Methoden des Nachweises und deren Erfolge irgendwie näher zu klären. Dagegen waren sie sehr schnell mit der Diagnose Wasser- oder Milchepidemie bei der Hand. Als führendes Beispiel für solche Schlüsse führte man die Vorgänge in Hannover und Rostow an. Je länger, um so mehr kam ich zu der Einsicht, daß wir Hygieniker es uns in der bakteriologischen Diagnose „T. a.-Verbreitung durch Wasser“ zu leicht machen, ganz im Gegensatz zu den strengen Forderungen, die wir sonst an ätiologische Beweise und ihre lückenlosen Ketten stellen. Denn es ist erstaunlich, daß nach Hannover und Rostow in der Forschung über den T. a. ein großes Schweigen eintrat mit Ausnahme kleiner, zwischen KNORR und WOLTER, außerdem zwischen NEUFELD, FRIEDBERGER und JÜRGENS ausgebrochener Geplänkel. Diese verrückten jedoch keineswegs die bereits starren Fronten, die STICKER anfangs 1926 zu bewegen versucht hatte. Erst seine größere Schrift „Die Loimologie des Typhus abdominalis“, die sich auf seinen Vortrag von 1932 stützte, wurde von der Mehrzahl der deutschen Hygieniker stark abgelehnt. Unter den vielen Stellen, die von der „Schulbakteriologie“ als ein ungerechtfertigter Frontalangriff auf die Seuchengesetzgebung betrachtet wird, ist folgende Feststellung STICKERS für unsere Betrachtung wichtig:

„Alle Versuche, den Typhuskeim in typhusgiftgebenden Brunnen und Leitungen bakterioskopisch aufzuzeigen, sind vergeblich geblieben; das hat sogar ein so gründlicher Untersucher der Wasserschäden wie der Bakteriologe AUGUST GAERTNER in Jena, wenn auch widerwillig und ein wenig verblümt, zugestehen müssen (1915).“

Man hat geglaubt, es bei der ablehnenden Kritik bewenden zu lassen. Die ausgebliebene Antwort auf STICKERS Fragen wurde aber im Jahre 1936 erneut und diesmal eindeutig und dringlich gefordert. — Damals erhielt die Schriftleitung der „Medizinischen Welt“ folgende Anfrage STICKERS in ihren Fragekasten: „*Wo und wann und wem ist es gelungen, bei einer Bauchtyphusepidemie, für welche die Trinkwasserversorgung angeschuldigt wurde, den Typhusbacillus unzweifelhaft im Trinkwasser festzustellen? Genaue Literaturangaben sind erwünscht.*“ Diese Anfrage veranlaßte mich, nun endlich einmal an die Aufgabe heranzugehen, den über die Verbreitung des T. a. und Paratyphus, sei es durch eine Wasserleitung, einen Brunnen oder durch natürliche Wasser veröffentlichten Stoff zu

sammeln, zu sichten und auf seine Stichhaltigkeit zu prüfen. Der Aufgabe unterzog sich RADOCHLA, die er in der folgenden Zusammenstellung der Kritik unterbreitet. Kurz vor dem Abschluß der RADOCHLASchen Arbeit erstattete BÜRGERs seinen Sammelbericht über die „Epidemiologie der Typhuserkrankungen und Lebensmittelinfektionen“, durch den er zwischen KOCHs und PETTENKOFERs Ansichten auszugleichen strebte.

Zumal der Verbreitung des T. a. und Paratyphus ist BÜRGERs nachgegangen und hat mit Recht für das bisher doch wirklich vernachlässigte und einseitig angefaßte Problem der „Haltbarkeit von Typhusbacillen in Wasser, Abwasser und Milch“ eine neue gründliche Bearbeitung gefordert.

Wenn wir das im Grunde magere Endergebnis RADOCHLAs überblicken, mager insofern, als doch unter Hunderten von T. a.-Ausbrüchen durch Wasser in verschwindender Minderzahl der spezifische Keim gefunden, trotz alledem jedoch das Wasser bei negativem Befund als mit T. a.-Bakterien verseucht erklärt wurde, so lohnt es sich, den Blick auf verschiedene andere große T. a.-Ausbrüche zu lenken, bei denen das Wasser angeschuldigt wurde und noch wird.

2. Typhus, Boden und Wasser im Weltkrieg.

Die lehrreichsten Beispiele liefert auch hier wiederum der Weltkrieg. Ich habe daher den deutschen, englischen, französischen¹ und nordamerikanischen Kriegssanitätsbericht nach dem Auftreten des T. a. und dessen Zusammenhang mit dem Wasser durchgearbeitet. Dabei muß ich das Augenmerk der deutschen Hygieniker auf den geradezu klassischen Bericht MIGNONs hinlenken, den der deutsche Bericht leider nur streift (S. 107), ohne seine Bedeutung für die Seuchenlehre, zumal des T. a. irgendwie zu erschöpfen. Ich muß gestehen, daß es keinen Kriegssanitätsbericht, vielleicht überhaupt keinen Bericht gibt, der das Wüten des T. a. in einer Armee derart klar und erschütternd schildert. Die Argonner Krankheit, wie sie die Franzosen nannten, die weiter nichts ist als der T. a., behandelt MIGNON weder vom lokalistischen noch vom kontagionistischen Standpunkt aus. Mit klarem und nüchternem Blick beschreibt er als gut und scharf beobachtender Arzt, wie seine Armee vom T. a. erfaßt und langsam zerstört wurde. Trotz aller im Laufe der Zeit ergriffenen hygienischen Maßnahmen, sei es nun Wasserchlorung, Trinkwasserbereiter, Sauberkeitsdisziplin, Schutzimpfung und welche Mittel ein umsichtiger Sanitätsoffizier bei einem T. a.-Ausbruch alle anwendet, hält die Krankheit ihre unerbittliche Herrschaft während des Feldzuges aufrecht! Warum? Die Antwort MIGNONs lautet: Nur weil der Boden der Argonnen, auf dem die französische Armee lag, von den Absonderungen der Hunderttausende besudelt war, die bis zum Grundwasserspiegel durchdrangen. Verließen Truppeneinheiten diesen durchlässigen Boden und wurden aus den Argonnen und dem „verhexten“ Boden weggenommen, so verließ sie auch der T. a. Wurden frische Truppenteile, die nie dort gelegen hatten und durchgeimpft waren, in die Argonnen gelegt, so vollzog sich rettungslos ihr Schicksal: der T. a. löste sie auf, wie MIGNON an eindrucksvollen Beispielen nachweist.

¹ Ein amtlicher französischer Kriegssanitätsbericht ist leider nicht erschienen, sondern nur ein mehr „persönlicher Bericht“. Es ist der des Armeearztes (Médecin inspecteur général) der französischen 3. Armee A. MIGNON.

Und wie war es bei der deutschen 5. Armee, die der französischen 3. in den Argonnen gegenüberlag? Unser Bericht meldet:

„Ferner ergibt sich die bemerkenswerte Tatsache, daß die in der Champagne und dem nördlichen französischen Lothringen kämpfenden Armeen (3. und besonders die 5. Armee) die Hauptbefallenen von der Krankheit im ganzen Kriegsverlauf blieben. — Die 5. Armee ist somit diese Seuche während des Krieges nicht losgeworden wie die anderen Armeen. Auch bei den Franzosen litt die der deutschen 5. Armee gegenüberliegende 3. französische Armee am stärksten unter Typhus“ (S. 107).

Man vergleiche hierzu unsere Kurve bei der 5. Armee (S. 106), die ihren „unsterblichen“ T. a. eindeutig aufweist. Dabei waren alle hygienischen Maßnahmen auch bei uns vorbildlich getroffen.

Doch damit nicht genug! Denn die Bestätigung der Beobachtungen MIGNONS liefert der nordamerikanische Bericht. Die USA.-Truppen, vollkommen frisch und vorher nie im Kampfe, gut genährt und gekleidet, gegen T. a., Paratyphus A und B mit einer Triplevaccine vollkommen durchgeimpft, bringen verschiedene Einheiten in die Argonnen. Und das Ergebnis? Auch sie werden vom T. a. ergriffen. Auch ihre Besatzungstruppen, die nach dem Waffenstillstand dort einrücken, müssen ihren Zoll dem T. a. zahlen! Ich habe die einzelnen Beispiele aus den Berichten in den folgenden Seiten absichtlich zum Teil wörtlich angeführt, denn die Amerikaner beschuldigen das *Wasser*. Im übrigen sind die Schilderungen MIGNONS über das Wasser ein Dokument für sich. In beiden Berichten sind aber auch genug Gegenbeispiele: *Trotz guten Wassers stirbt der T. a. nicht aus, oder trotz schlechten Wassers erkrankt kaum jemand oder überhaupt niemand!* Beide Berichte sind sich aber einig: der Boden der Kampfhandlungen oder der Ortsunterkünfte ist von menschlichen und tierischen Abfällen vollkommen verstopft, mag er nun durchlässig oder undurchlässig sein. Kurzum, er ist „siech“. Es kommt in einzelnen Gegenden die *Fliegenplage* hinzu, die nach den englischen und amerikanischen Berichten oft unglaubliche Ausdehnung angenommen hatte. Aber sonst meldet der englische Bericht keinen T. a.-Ausbruch wie MIGNON, da die Engländer nie in den Argonnen lagen, sondern die Nordfront innehatten¹. Und ihnen wird es so gegangen sein, wie unser Bericht für das deutsche Feldheer meldet: „daß die Höhe der Krankheitsgipfel vom Meere her zur Champagne hin (3. und 5. Armee) ansteigt und nach Süden hin wieder abfällt“ (S. 107). Diese Feststellung stimmt wiederum gut überein mit der T. a.-Verbreitungskarte BROUARDELS, zeigend, daß die nordöstlichen Departements fast T. a.-frei sind, während die östlichen endemischen T. a. haben und nach dem Südosten hin wieder verlieren. Die Zusammenstellung seiner Statistiken über die französischen Garnisonen ist eine gute Ergänzung für die Behauptungen und Ergebnisse der deutschen, französischen und nordamerikanischen Berichte.

Nun wird jeder nur halbwegs einsichtige Beobachter und Kriegsteilnehmer zugeben, daß der Boden der gesamten Front auf beiden Seiten der kämpfenden Heere „siech“ und das Wasser trotz aller Vorsorge nie ganz einwandfrei war. Und doch diese eigenartige medizinisch-geographische und bis ins einzelne

¹ In ihrem Bericht ist auch nirgends ein Hinweis auf T. a.-Ansteckung, nirgends ein positiver T. a.-Bakterienbefund im Wasser. Nur einmal eine Bemerkung (S. 23), daß in gut gedüngten Gegenden die Möglichkeit, mit T. a.-Bakterien in Berührung zu kommen, größer als anderswo sei.

gehende medizinisch-topographische Verbreitung des T. a.! Ziehen wir zur Ergänzung ein anderes Kriegsbeispiel heran, nämlich den Feldzug in Deutsch-Südwestafrika von 1904—1907. Wir wissen, daß der T. a. die Heeresseuche dieses Feldzuges war, wir wissen, daß der amtliche Sanitätsbericht die Einwirkung der T. a.-Schutzimpfung auf den Gang des T. a. leugnet (S. 219). Wir wissen, welche hygienisch unerträglichen Wasserverhältnisse in jenem Feldzug geherrscht haben. Ist das Wasser für die T. a.-Verbreitung in Deutsch-Südwestafrika anzuklagen? Auch diese Annahme wird in dem genannten Bericht abgelehnt (S. 216). Im Gegenteil, die Erfahrung lehrte, daß gerade die heiße Zeit einen ungeahnten T. a.-Zugang bei Feld- wie Etappentruppen hatte, während die Regenzeit den T. a. gewissermaßen sichtbar dämpfte. Der Bericht weist auf die deutliche örtliche und jahreszeitliche Gebundenheit in Deutsch-Südwestafrika hin, und er stellt in den *Vordergrund der T. a.-Verbreitung nicht das Trinkwasser, sondern den durch Mensch und Tier verschmutzten Untergrund der Lagerplätze und Ortsunterkünfte und — die Fliegen* (S. 217—220).

Lassen wir nun die Franzosen und die Nordamerikaner zu Worte kommen!

MIGNON zählt bei der Betrachtung der T.a.-Epidemie seiner Armee (39 712 T. a.-Erkrankungen innerhalb von 17 Monaten bei *einer* einzigen Armee von einem Effektivbestand von 225 000 Mann! — auf 6 Mann kam somit in den Argonnen 1 Typhuskranker, d. h. 17 % [!] — noch andere begünstigende Begleitumstände auf. Er nennt die Ermüdung, die Verschmutzung des Bodens und des Wassers (S. 572/573). Er fährt dann jedoch weiter fort (S. 574): „Eine andere Ursache fügte sich dieser allgewöhnlichen Ätiologie noch hinzu: der Aufenthalt in den Argonnen. Das große Waldgebirge war in zweifacher Hinsicht für die Soldaten gefährlich. Zum einen hielt sie der harte Kampf in ständiger Alarmbereitschaft, zum anderen beeinflusste sie der eigenartige Boden. Dieser besteht aus Schichten, die in der Reihenfolge von „Gaize“¹, Ton, Grünsand der Gaultformation und Kalk gelagert sind. Die Schicht Gaize bildet mit dem Ton zusammen auf der Erdoberfläche einen undurchlässigen Überzug, auf den wie in einem Geschirr der Schmutz aller „Waldesinsassen“ abgelagert wurde. Entstehen nun in diesem Überzug Risse, so ergeben sich diese organischen Stoffe unfiltriert von der Oberfläche bis zum Grundwasser, aus dem ja die Quellen entspringen und das Regenwasser sich sammelt. Wir haben bei verschiedenen bakteriologischen Trinkwasseruntersuchungen Proben gesehen, die eine derartige Menge Colibakterien enthielten, als ob sie mit Kot vermischt worden waren. Vielleicht gab es im Argonnerwasser spezifische Keime, welche die Schutzimpfung hätte berücksichtigen müssen, wie beispielsweise Prof. VINCENT verschiedene T. a.-Stämme in Marokko hat sammeln können, aus denen er seinen ersten polyvalenten Impfstoff herstellte.“

Um Angriffen vorzubeugen, die ihm vielleicht „Spekulation“ vorwerfen könnten, erbiethet sich MIGNON, mit Leichtigkeit die besondere Schädlichkeit des Aufenthaltes in den Argonnen durch Beispiele zu beweisen: „Die Seuchengeschichte derjenigen Truppenteile, die sich in diesem Maas-Waldgelände aufhielten, gibt den experimentellen Beweis für eine *Argonnenkrankheit*.“ Hier sind nun MIGNONS Beispiele.

„Das II. A.-K. besetzte als erstes nach dem Sieg an der Marne den westlichen Teil der Argonnen. Es traf Mitte September dort ein und befand sich in demjenigen guten Gesundheitszustand, wie er im Gros der französischen Armee herrschte. Vier Monate später war es durch die Krankheit dezimiert und zählte täglich 783 Kranke, von denen 34 einen schweren T. a., 21 fieberhafte Darmstörungen und 7 choleraähnliche Durchfälle hatten. — Sobald

¹ Herrn Prof. STILLE, Direktor des Geologisch-Paläontologischen Instituts der Universität Berlin, verdanke ich die fachmännische Deutung und Übersetzung der französischen geologischen Ausdrücke: „Gaize“ ist ein geologischer Lokalausdruck. Im vorliegenden Falle (Argonnen) wird unter ihm eine etwa in die mittlere Kreide (Grenze Gault-Cenoman) gehörige Schicht verstanden, bestehend aus einem kieselig-tonigen Gestein, das man etwa dem deutschen „Flammenmergel“ vergleichen darf. — MIGNON gibt eine Beschreibung von „gaize“ (S. 574, Fußnote): „Gaize“ ist ein kieselig-toniges Gestein, das durch einen wechselnden Gehalt einer weichen und leichten Kieselerde gekennzeichnet ist.

es aus dem Walde zurückgezogen worden war, wurde das A.-K. wieder gesund. Es konnte sogar die Woevre-Ebene und die Maashöhen im Kampf besetzen.“

Das zweite Beispiel: „Das XXXII. A.-K. rückt in die Stellung des II. A.-K. ein. Es setzt sich aus 2 Divisionen zusammen, die aus 2 verschiedenen Einheiten herausgenommen wurden. Die eine, nämlich die 32. Inf.-Div., kommt aus Flandern, die andere, 40. Inf.-Div., kommt von den Maasufeln, wo man bei ihr gerade die T. a.-Schutzimpfung begonnen hatte. In der gesamten Division waren innerhalb von 5 Tagen nur 20—30 T. a.-Fälle vorgekommen. Einen Monat später zählte man für die gleiche Zeit 130—137. Und von Monat zu Monat sah man die verderbenbringende Seuche immer weiter um sich greifen.

Vom 10. Januar bis 10. März . . .	803 Erkrankungen,
11. März „ 10. Mai . . .	918 „
11. Mai „ 10. Juli . . .	2037 „
11. Juli „ 10. August .	1731 „ (allein in 1 Monat).

Von da ab war das Armeekorps vollkommen erledigt.“

Und nun rollt das Schicksal weiter! MIGNON fährt fort: „Das X. A.-K. trifft aus der Gegend von Arras ein. Der Gesundheitszustand ist bis auf einige Darmstörungen und gewöhnliche Durchfälle, sehr gut. Sein Médecin inspecteur FOLLENFANT wundert sich bei seinem ersten Besuch beim Sanitätsdienst der 3. Armee, daß wir noch T. a. haben. Er kannte die epidemische Form der Krankheit *seit der T. a.-Schutzimpfung bei seinen Truppen nicht*. Aber hier ist die Antwort der Argonnen:

806 Erkrankungen im August,	867 Erkrankungen im Dezember,
1713 „ „ September,	583 „ „ Januar 1916
1519 „ „ Oktober,	338 „ „ Februar.
684 „ „ November,	

Begeben wir uns nun in den Ostabschnitt der Argonnen und in den Frontteil zwischen Le Four-de-Paris im Westen und dem Forêt de Hesse im Osten. Diese Stellungen wurden vom V. A. K. gehalten, das an Ort und Stelle während der ersten 17 Kriegsmonte geblieben war dank seiner Zusammensetzung aus 3 Divisionen, die sich in der rechten Hälfte der Argonnen ablösten. Hieraus erklärt sich seine geringere Heimsuchung gegenüber den eben genannten Korps. Es zählte 7528 T. a.-Fälle, die sich folgendermaßen verteilten:

November 1914 . . .	1098 Fälle,	Juli	600 Fälle
Dezember	640 „	August	725 „
Januar 1915	291 „	September	647 „
Februar	189 „	Oktober	576 „
März	153 „	November	435 „
April	176 „	Dezember	488 „
Mai	327 „	Januar 1916	423 „
Juni	477 „	Februar	283 „

Und nun machen wir die Gegenprobe zu diesem verhexten Argonnerwald! Da zeigte sich, daß der T. a. bei denjenigen Truppen an Häufigkeit abnimmt, je weiter sie von dem Waldboden entfernt sind, obwohl die übrigen hygienischen Bedingungen die gleichen auf dem rechten wie auf dem linken Flügel der Armee waren. So hielt das XV. A.-K., das sich nach der ersten Marneschlacht zwischen Bois de Malancourt und Verdun festgesetzt hatte, einen entwaldeten Frontabschnitt. Es wurde wie die übrigen Armeeteile gleich nach Beginn des Stellungskrieges vom T. a. ergriffen und hatte im November 1914 708 T. a.-Kranke gleich 1,74% auf eine durchschnittliche Stärke von 40 630 Mann. Jedoch fing vom Januar 1915 ab die Häufigkeit der Erkrankungen an zu fallen. Sie betrug nur 655 Fälle, sie fiel im Februar auf 220 und betrug im März 49 und im April 38. Bis zum Ende dieses Zeitabschnittes, der dem großen Angriff auf Verdun voranging, war der Gesundheitszustand der zwischen Argonnen und Maas eingesetzten Truppen zufriedenstellend.“

Ich habe absichtlich MIGNON selbst zu uns sprechen lassen, denn seine Schilderungen sind derart klar, eindeutig, ja geradezu klassisch als loimologische Beobachtung im Sinne PETTENKOFERS, STICKERS und WOLTERS, daß jede kurze

Inhaltswiedergabe ihren Wert vernichten würde. Denn hier spricht ein kluger Beobachter, der Tatsache an Tatsache, wie sie unter seinen Augen auftauchte, sich entwickelte und verging, feststellte. Ich kenne aus der Seuchengeschichte des T. a. eigentlich keine dramatischere Darstellung, aber auch keine, die derart eindeutig die Rolle des verschmutzten Bodens und Trinkwassers für einen örtlich genau umgrenzten T. a.-Ausbruch ohne Nachweis des T. a.-Bakteriums darlegt wie des Armeearztes MIGNON. Wie sehr er sich bereits vor der Mobilmachung über die T. a.-Gefahr seiner Armee klar war und wie sehr er die medizinisch-geographischen Bedingungen des Aufmarschgebiets der französischen 3. Armee kannte, geht aus seiner Bemerkung hervor:

„Bereits seit langem wußte ich, daß die Armee, deren Armeearzt ich werden sollte, sich in Lothringen versammeln sollte. Und es war allgemein bekannt, daß die Maasgegend ein ausgesprochen endemisches T. a.-Gebiet war“ («il était notoire que la Meuse avait une terre infectée par le bacille d'EBERTH» (S. 534).

Für die Verseuchung und Siechhaftigkeit des Bodens im Maastal sprechen folgende Bemerkungen: „Die Argonnen sind arm und Lothringen ist schmutzig. In diesen Gegenden herrscht der Brauch vor, die Misthaufen vor die Häuser zu setzen.“ Die ständigen Auswirkungen dieses Brauches auf den Boden und dessen Durchtränkung mit den faulenden festen und flüssigen Stoffen auf den gesamthygienischen Zustand der Maasdörfer werden eingehend beschrieben. Wenn auch die dort liegenden Armeen den Kampf gegen den Misthaufen aufnahmen, so blieb trotzdem die eingewurzelte sture Vorliebe der Bewohner Sieger über die Hygiene (S. 235/237).

Er schildert dann weiter seine Besprechungen mit VINCENT über die T. a.-Schutzimpfung, über die Widersprüche und Unsicherheiten VINCENTs, kurzum die Zweifel, die ihm — MIGNON — dann später über den Wert dieser Impfung kamen, die er in ihrer Auswirkung — Schutz gegen Ansteckung, leichteren Verlauf des T. a. — auf Grund seiner Beobachtungen entschieden bestreitet. Doch mit dieser Frage hat sich ja auch der deutsche Kriegssanitätsbericht (S. 107 f.) befaßt, die uns bei dem Problem T. a. durch Trinkwasser insofern berührt, als ja nach MIGNONs Angaben die geimpften Truppen gegen den T. a. in den Argonnen, dessen verschmutztes Wasser sie tranken, nicht geschützt waren.

Die Wasser- und Bodenverhältnisse schildert MIGNON eingehend und gibt dabei genaue Zahlen über die bakteriologischen Untersuchungen. Desgleichen behandelt er die Versuche, durch fahrbare und tragbare Trinkwasserbereiter, sowie durch Chlorung eine Besserung herbeizuführen (S. 251—253):

„Die Wasserverhältnisse der Argonnen wurden uns zum Verhängnis. Die Brunnen und Quellen nebst deren Zugängen waren durch die Armut der Waldbewohner vernachlässigt worden, so daß es in dieser Gegend wie in den ersten Tagen der Menschheit zuing. Die geologische Beschaffenheit des Geländes ließ den gesamten Schmutz der Erdoberfläche bequem durchfiltrieren. Die Gaize oder „pierre morte“¹, die die erste Schicht bildet und auf der Tonschicht ruht, welche die Töpfer aus Four-de-Paris abbauen, diene als Schwamm für das Rieselwasser der menschlichen Abfälle. Daher wurde die Schicht grünen Sandes der Gaultformation, die über dem rissigen Portlandkalk lagerte, gleichmäßig von den schädlichen Stoffen durchtränkt. Sie stand also unmittelbar mit der oberen Schicht in Verbindung, so daß deren Schmutz in die abgeteufte Wasserschächte gelangen konnte. Vergessen wir doch nicht, daß 110 000 Mann in den Argonnen lagen und sich in ihrer Umgebung faulende Nahrungsreste sowie normale oder krankhaft veränderte menschliche Ausscheidungen anhäuften. Auf die natürliche Desinfektionskraft der Sonne gegenüber der Erde

¹ „Pierre morte“ will besagen, daß es sich um ein kalkähnliches Gestein handelt, das seinen Kalk durch jüngere Auslaugung verloren hat und infolgedessen nicht mehr brennbar (also „morte“) ist. Pierre morte besagt also etwa dasselbe wie gaize (Mitteilung von Herrn Prof. STILLE).

konnte man nicht zählen, da die Soldaten sich in die dunkelsten Waldteile bei der Fliegerdeckung zurückzogen.

Eine einzige Rundfahrt durch die Argonnen genügte, um zu zeigen, daß der Boden eine große Ansteckungsgefahr in sich barg, daß ferner die Brunnen und Quellen, aus denen die Armee ihr Trinkwasser bezog, verschmutzt sein mußten. Die wissenschaftliche Bestätigung dieser Tatsache erhielten wir durch die ersten Untersuchungen des bakteriologischen Armeelaboratoriums und durch dessen fortlaufende Untersuchung der Wasserproben in den Schützengräben und Ortsunterkünften oder aus deren Umgebung.“

MIGNON gibt dann einen Überblick über den durchschnittlichen Keimgehalt in einem Liter Wasser von 7 Quellen und Brunnen, den CATHOIRE, Leiter des bakteriologischen Armeelaboratoriums, bestimmt hatte:

1. 1000 Coli und	1 300 000 Keime	5. 200 Coli und	950 000 Keime
2. 100 „ „	350 000 „	6. 2 800 „ „	20 000 000 „
3. 1000 „ „	650 000 „	7. 40 000 „ „	35 000 000 „
4. 5000 „ „	2 000 000 „		

Man konnte die Leute das Wasser ohne Gefahr der Vergiftung nicht trinken lassen, selbst wenn sie gegen T. a. geimpft waren. Man fing an zu chlören, ohne irgendwelchen sichtbaren Erfolg. Man ersetzte die Behälter aus Holz durch solche aus Metall und Zement oder aus Holz, das innen mit Teer oder Harz ausgepecht war. Neue Versuche mit Chlor, die ein solch erfahrener Hygieniker wie REMLINGER leitete. Wiederum erfolglos!

Welche Keime enthielt nun das Wasser außer den Colibakterien? Der Leser ist versucht anzunehmen, daß es in einem solchen Wasser, das den Typhus 17 Monate lang in der französischen 3. Armee unterhalten haben soll, von Bakterien des echten Typhus und des Paratyphus B zum mindesten gewimmelt haben sollte! *Nicht ein Wort über einen positiven Befund im Trinkwasser!* Wir sind sicher, daß CATHOIRE und REMLINGER, von denen letzterer eigens vom Zentrallaboratorium des Französischen Großen Hauptquartiers während der T. a.-Seuche entsandt worden war, den Befund von Bakterien der Typhusgruppe veröffentlicht hätten¹. So sind es anscheinend ganz harmlose Keime aus der

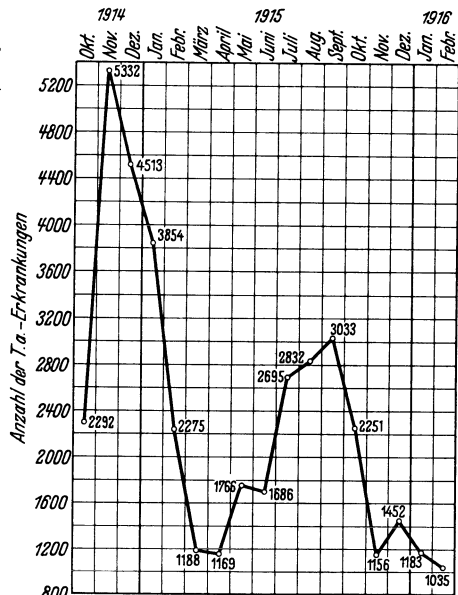


Abb. 1. Der Verlauf des Typhus abdominalis in der französischen 3. Armee vom Oktober 1914 bis Februar 1916 nach MIGNON: Le Service de Santé pendant la guerre 1914/18, Tome 1, p. 573.

¹ M.le Prof. REMLINGER (Tanger) und M.le Dr. CATHOIRE (Paris), an die ich mich über ihre Erfahrungen mit der Argonnenkrankheit wandte, waren so lebenswürdig, mir auf meine Anfragen genaue Auskunft zu erteilen. So schrieb mir M. REMLINGER, daß er damals nie Typhus und Paratyphusbakterien im angeschuldigten Wasser gefunden habe (6. 4. 38). Und M. CATHOIRE geht noch weiter, indem er zugibt, eine Züchtung dieser Keime aus dem Wasser der zahlreichen Wasserstellen überhaupt nie versucht zu haben, weil der Colititer und die chemische Analyse ihm allein den Beweis für die Verschmutzung des

Erde, wie Schimmelpilze, *Bac. subtilis* und *Bac. mesentericus*, die das „Typhuswasser“ in ungeheuren Scharen bevölkern, und zwar unabhängig vom Gang der Seuche, die sich im November 1914 zur steilsten Höhe hob und ihren tiefsten Stand im April 1915 erreichte. Dann ging sie wieder in die Höhe, den Sommer 1915 über bis in den September, hatte dort ihren Höhepunkt und sank von Ende September den ganzen Oktober bis Mitte November.

Wie war es nun mit der Trinkwasserversorgung? Darüber gibt MIGNON sehr lehrreichen Aufschluß (S. 258). Seine Armee bekam erstmals am 1. 10. 1915 — d. h. 2 Wochen *nach* dem Absinken der T. a.-Kurve — 14 fahrbare Trinkwasserbereiter, je 2 Wagen für eine Division, innerhalb von 10 Tagen (vom 1.—10. 10. 1915). Die bakteriologische Prüfung des Wassers aus diesen Fahrzeugen war durchweg zufriedenstellend, wenn auch die Coliprobe manchmal positiv ausfiel. Die Chlorung vertrieb dann den Rest.

Mit diesen fahrbaren Trinkwasserbereitern ist also das Verschwinden des T. a. in den Argonnen nicht gelöst worden. Denn auch die allgemeinen hygienischen Maßnahmen zur Verbesserung der Brunnen kamen ein wenig spät, wie MIGNON selbst zugibt (S. 253). Erst im Juni 1915, als man eine besondere „Wasserkommission des Großen Hauptquartiers“ geschaffen hatte, besserten Pionierkommandos die schadhaften Brunnen aus und bauten zahlreiche Pumpbrunnen (S. 253). Trotzdem stieg die T. a.-Kurve wieder steil an.

Beim Lesen der französischen Schilderung über die Bodenverhältnisse fällt uns die Mitteilung des französischen Arztes MICHEL ein, den RADOCHLA besonders erwähnt, da MICHEL für sich Prioritätsansprüche über die T. a.-Verbreitung durch das Trinkwasser erhebt. Auch BROUARDEL (S. 541) unterstützt diese Ansprüche, denen er geradezu den Wert eines Versuchs beimißt. — Der für uns wissenswerte Gang dieser Entdeckung ist folgender:

MICHEL hatte sich 1845 im Departement Haute-Marne niedergelassen, das jahrelang von T. a.-Ausbrüchen heimgesucht wurde, obwohl nichts für irgendwelche Störung in der Hygiene der betroffenen Bevölkerung sprach. Er fand schließlich den Herd in der Departementshauptstadt Chaumont, nämlich daß Bewohner der Umgegend, die sich nur ganz kurz in der Stadt aufgehalten und kaum in Berührung mit jemandem gekommen waren, den T. a. sich zuzogen („en avaient subi l'influence“). Einige Jahre später schlug MICHEL in Chaumont selbst seinen Wohnsitz auf und entdeckte seinen Worten nach während dieser Zeit den Grund für den T. a., der ein halbes Jahrhundert auf der Stadt lastete. Seine Beobachtung lautet, in kurzen Sätzen zusammengefaßt, folgendermaßen: Wenn die öffentlichen Brunnen während der Regenzeit ihr Wasser abgeben, geht der T. a. zurück; tritt Trockenheit und ein „konzentrierteres“ Wasser auf, wie er es nennt, breitet sich der T. a. in Zahl und an Schwere der Erkrankung stärker aus. Er ließ das Wasser chemisch untersuchen mit dem Ergebnis, daß dieses während der T. a.-Blüte außergewöhnlich und reichlich von organischen Stoffen verunreinigt war, die beim niedrigen T. a.-Stand weniger nachweisbar waren.

Diese Befunde stimmten mit seinen vergleichenden klinischen Feststellungen überein. — Die Erklärung für diese Erscheinungen fand MICHEL in folgenden Tatsachen: Chaumont liegt in einer Höhe von 335 m auf einem Flözfelsen. Abfälle wie Schmutzwasser ebenso die reinen Bergquellen filtrieren durch diesen Kalkboden in ein Sammelbecken am Fuß des Berges. Von hier aus bringt nun ein Hebewerk das verunreinigte Wasser wieder auf den Bergrücken, auf dem die Stadt liegt und füllt die zementierten Regenwasserbehälter auf,

Wassers lieferten (25. 4. 38). Seine Methode der Wasserchlorung in den Argonnen (Bar le Duc) hat CATHOIRE in *Rev. Hyg. et Police san.* **39**, 487—490 (1917) veröffentlicht. In demselben Band findet sich eine aus der Erfahrung mit verschmutztem Trinkwasser an einem französischen Frontabschnitt geschriebene Arbeit von A. ROCHAIX „Recherche rapide de la contamination bactériol. des eaux de boisson“ (472—483).

aus denen die Bewohner ihren Bedarf entnehmen. Von dem Zeitpunkt dieser Wasserversorgung ab ist der T. a. nach MICHELS Meinung in Chaumont endemisch geworden. Er gab seiner Überzeugung für diese Ursache im Jahre 1855 in der Öffentlichkeit Ausdruck. Seine Besserungsvorschläge gingen trotz erbitterten Widerstandes durch: Er ließ frisches Wasser aus entfernter einwandfreier Quelle in die öffentlichen Wasserbehälter laufen; der endemische T. a. verschwand sofort! Dieser erfreuliche Zustand hielt 3 Jahre an, bis sich der T. a. plötzlich wieder im Sommer ganz wie ehemals zeigte. Ohne sich irgendwie mit der Stadtverwaltung in Verbindung gesetzt zu haben, schloß unser Arzt aus dem Auftreten des T. a., daß nur die Wasserversorgung daran schuld sein könne! Die Nachfrage bestätigte seine Annahme, man hatte tatsächlich die alte Wasserleitung an die neue angeschlossen. Nachdem dieser Zustand beseitigt wurde, verschwand der T. a. — „Rien de plus concluant, de plus mathématique qu'un tel résultat“, so schließt er seinen Bericht, nachdem er vorher gesagt hatte: „je suis le premier en France qui ai reconnu et démontré que des matières organiques mélangées aux eaux potables étaient susceptibles de donner lieu à des accidents épidémiques et contagieux comme la fièvre typhoïde. Il n'est pas d'exemple pour appuyer cette assertion plus net, plus précis, plus autorisé que celui de la ville de Chaumont.“

Auch diesen Bericht habe ich absichtlich in dieser Ausführlichkeit wiedergegeben, da er weder vom lokalistischen noch vom kontagionistischen Standpunkt aus geschrieben ist, da seine Überlegungen aus der vorbakteriologischen Zeit stammten, er allerdings der wissenschaftlichen Welt in der Heroenzeit der Bakteriologie in der vorliegenden Form zugänglich gemacht wurde. Die beinahe wörtliche Übereinstimmung in der Schilderung der Bodenbeschaffenheit der endemischen T. a.-Herde in den Argonnen und in Chaumont ist bezeichnend.

Die Nordamerikaner berichten:

„Die 77. Division beteiligte sich aktiv an den Kämpfen im Abschnitt Maas-Argonnen im November 1918. Es war bekannt, daß der T. a. hauptsächlich endemisch in diesem Frontabschnitt sowohl bei der Entente wie auch beim Gegner herrschte. Die ersten T. a.-Fälle in der Division traten im Laufe November 1918 auf und der T. a. breitete sich mangels Gesundheitsdisziplin im Dezember 1918 und Januar 1919 weiter aus“ (S. 31). Obwohl die gesamte Division gegen T. a. und Paratyphus geimpft war, erschienen diese Krankheiten. „Die Mehrzahl der Fälle trat bei dem 307. Inf.-Rgt. auf und von diesem gehörten die meisten dem II. und III. Bataillon an. Diese beiden Bataillone waren nach dem Waffenstillstand in kleinen Städten längs des Aube-Flusses einquartiert. Diese im Flußtal gelegenen Städtchen litten während der ganzen Zeit vom Dezember 1918 bis Januar 1919 durch Hochwasser, und es war außerordentlich schwierig, auf die Dauer reine Latrinen zu erhalten, zumal in der Stadt Clairvaux, wo man sogar wegen Hochwassers die Latrinen außer Betrieb setzen mußte. Alle übrigen Einheiten der Divisionen mit Ausnahme der II. und III. Bat. Inf.-Rgt. Nr. 307 und der E.-Kompagnie des Inf.-Regt. Nr. 305 waren während dieser Zeit in einer höher gelegenen Gegend und auf einem besser drainierten Boden untergebracht“ (S. 31/32).

„Die Untersuchung des Ausbruches ergab mangelnde Gesundheitsdisziplin innerhalb der Division, ferner daß in einzelnen Einheiten der Kompagnie Wasserbehälter mehrere Tage lang gefehlt hatten. Obwohl das Wasser nach Eintreffen der Behälter gechlort wurde, tranken die Soldaten trotzdem weiterhin Wasser aus verbotenen Quellen unter der Ausrede, das gelieferte Wasser sei zu stark gechlort und daher untrinkbar. Die Untersuchung des gechlorten Wassers bei diesen Divisionen ergab die Tatsache, daß bei 35% der Wasservorräte keine Spur übermäßigen Chlors nachgewiesen werden konnte und daß bei ungefähr 20% ein derartig starker Chlorüberschuß vorhanden war, der das Wasser ungenießbar machte.“

Der Bericht über den Ausbruch bei der 77. Division schließt mit dem bemerkenswerten Hinweis, daß nach den erhobenen Tatsachen es als erwiesen zu gelten habe, daß einige Mann sich den T. a. oder Paratyphus in den Argonnen geholt haben, daß die Division nach dem Waffenstillstand in ein endemisches T. a.-Gebiet gelegt wurde, in dem dann die Krankheit wegen fehlender Gesundheitsdisziplin eine solche Ausbreitung erfuhr und es nun sehr schwer war, sie auszurotten.

In einer anderen Division, der 79., wurden alle Regimenter vom T. a. ergriffen trotz T. a.-Schutzimpfung. Die Truppen kämpften gegen Kriegsende in Gegenden, wo vorher deutsche Streitkräfte mit Darmkrankheiten gelegen hatten. In der ersten Novemberhälfte deckten die Leute ihren Wasserbedarf aus Granatlöchern, Quellen, Brunnen und von Oberflächenwasser. Darauf bekam die Hälfte der Division Durchfall, von diesen entpuppten sich 61 als T. a. Dagegen ergab die bakteriologische Wasseruntersuchung vieler Wasserstellen *keine T. a.-Bakterien*, sondern *nur positive Coliprobe*. Da die Gesundheitsdisziplin der Division schlecht war, außerdem unter dem Küchenpersonal eines besonders befallenen Infanterieregiments 9 Keimträger (8 für T. a. und 1 für Paratyphus A) gefunden wurden, glaubt der Bericht, die Ansteckung auf diese Keimträger zurückführen zu müssen (S. 32/33).

Die folgenden drei Berichte verdienen unsere besondere Aufmerksamkeit, da immer wieder das Wasser angeklagt wird, *ohne daß ein T. a.-Keim gefunden wurde*. So bei dem 2. Bat. des 350. Inf.Regts. der 88. Div. Das Bataillon bezog anfangs 1919 ein Wasser aus 3 Quellen der Ortsunterkunft Morlaincourt. Eine Quelle war „trinkbar“, und ihre Benützer blieben typhusfrei. „Die beiden übrigen Quellen wurden als stark verunreinigt („grossly contaminated“) befunden, eine entsprang unter einem Hause, in dem ein T. a.-Kranker lag. Zudem gab es mindestens 27 T. a.-Kranke unter der Zivilbevölkerung, und Soldaten wurden in zahlreichen Häusern mit T. a.-Kranken einquartiert“ (S. 33).

Im Dezember 1918 und Januar 1919 brach unter dem Personal zahlreicher nicht eingesetzter Sanitätseinheiten (Feldlazaretten, Sanitätskompagnien, Lazarettzügen), die in Stärke von mehr als 1800 Mann in Curel (Haute-Marne) zusammengezogen waren und die sämtlich gegen T. a. und Paratyphus geimpft waren, der T. a. aus. Nur bei einem Feldlazarett und einem Lazarettzug, die im gleichen Ort lagen, gab es keinen T. a. Die Wasserversorgung des Dorfes geschah durch 4 Quellen und viele Brunnen. Als der T. a. bereits marschierte, ergab eine Besichtigung, daß *das gesamte Wasser des Dorfes in ungekochtem Zustande nicht trinkbar war*. Die Hauptquelle für die Wasserversorgung des Militärs war eine Quelle, in deren Umgebung von 125 Fuß (ungefähr 40 m) 6 Abtritte lagen, von denen 4 höher als die Quelle lagen. Alle diese Abtritte flossen von Kotmassen über. Die Dorfeinwohner hatten keinen T. a., nur wenige Durchfälle gab es unter ihnen. Die Amerikaner waren bis zum Einzug ins Dorf gesund, keiner der Soldaten dieser 13 Formationen war irgendwo an der Front eingesetzt gewesen. Und noch während des Aufenthaltes in Curel litten 75% an unblutigen und fieberlosen Durchfällen.

Es ist nun bedauerlich, daß wir nichts über die Quartiere der zwei vollständig verschonten Formationen in demselben Dorf erfahren, die doch das gleiche verschmutzte Wasser getrunken haben. — Und nun zum Wasser! Die erste Formation bezog Quartier am 29. 11. und die letzte am 8. 12. 18. Das Wasser war vom 29. 11.—9. 12., also 10 Tage, nicht gechlort, dann wurde es 11 Tage, vom 9.—19. 12. gechlort. Dann setzte die Chlorung wieder 8 Tage, vom 10.—27. 12. aus, um von da an regelmäßig zu arbeiten.

Und nun der Gang des T. a.! Der erste Zugang kam am 19. 12., der Gipfel des Ausbruchs lag am 2. 1. 1919, und der Schluß wird um den 15. 1. berechnet. Obwohl die Chlorung vorübergehend ausgesetzt hatte (20.—27. 12., ganze 8 Tage!) sinkt die Kurve 5 Tage später ab. Und obwohl die gesamte Einquartierung das gleiche erst ungechlorte, dann wieder gechlorte, dann wieder chlorfreie Wasser getrunken hatte, bleiben 2 Einheiten vollkommen frei von irgendwelchem T. a. oder Paratyphus! Nicht ein Versuch, diesen Widerspruch zu klären! Hier kam ein folgerichtig denkender Hygieniker mit dem einfachen Schluß: T. a.-Ausbruch durch Wasser, dessen Ende durch Chlor, wie der Bericht meint (S. 33, 34), nicht mehr mit. — Denn es werden Tatsachen einer falsch gedachten und gedruckten Theorie zuliebe einfach umgebogen, mehr noch verfälscht!

Und genau so ist es mit dem letzten Beispiel, das von einer nordamerikanischen Auto-Fuhrparkkolonne in Marseille gemeldet wird (S. 34, 35). Der T. a.-Ausbruch wird von vornherein als „water-borne origin“ erklärt. Die Kolonne hatte ein aus drei Teilen bestehendes Lager. In den von der Marseiller Stadtwasser-

leitung versehenen zwei Teilen trat kein T. a. auf. Dieses Wasser mußte erst ein zentrales Absetzbecken vor dem Gebrauch durchlaufen. „Dieses war vermutlich nicht ganz einwandfrei, das Absetzen verkleinerte jedoch die Ansteckungsgefahr auf einen Bruchteil. Die Wasserversorgung für den dritten Lagerteil war ein Ausläufer der großen Stadtleitung. Von dort aus ging eine offene Röhrenleitung in das Lager, die auf ihrem sehr viele Kilometer langen Wege durch bewohnte Gegenden floß. Eine fäkale Verunreinigung der Leitungsränder war einwandfrei festgestellt, auch daß Regenfälle jene beseitigt und in den Wasserlauf gespült hatten. Als sichtbarer Beweis für diese Verunreinigung werden zahllose Würmer, Muscheln und organische Niederschläge angegeben. Für die technischen Bedürfnisse des Autoparks hatte man drei offene Wasserkränen angebracht, aus denen die Soldaten aber auch ihr Trinkwasser trotz aller Warnungen bezogen hatten, obwohl tadelloses, anscheinend gechlortes Trinkwasser gleichzeitig vorhanden, aber nicht benutzt worden war. — Und immer kommt eine allgemein gehaltene Angabe, die das Ende des T. a. erklären soll:

„Correction of existing defects in the water supply in Section C brought the outbreak to an end.“ Was bedeutet diese „correction of existing defects“?

Wurde der kilometerlange offene Lauf zugedeckt oder wurde das Wasser für die Autokühler und zum Wagenwaschen gechlort?

Der Bericht führt dann noch andere kleinere T. a.-Ausbrüche in verschiedenen USA.-Truppen in Frankreich an, die angeblich alle auf Wasser zurückgeführt werden („their epidemiology was of like nature to that of the outbreaks reviewed above“) (S. 35).

3. Ergebnisse für die Richtlinien der zukünftigen Typhusforschung.

Die Mitteilungen aus dem Krieg, über Hannover und Rostow, um bei diesen zahlenmäßig so großen und eindrucksvollen Beispielen zu bleiben, stellen die den Ausbrüchen vorangehenden „Wasserkrankheiten“ als „Vorkrankheit“ in den Vordergrund. Diese Erscheinungen im allgemeinen hat NERLICH kritisch beleuchtet und gefunden, daß initiale Durchfälle bei Typhus nur dann auftreten, wenn die Möglichkeit bestanden hat, daß außer den Typhusbacillen auch noch andere Keime von den Erkrankten aufgenommen werden konnten und daß bei reinen Kontaktinfektionen obiger Definition nichttyphöse Krankheitserscheinungen fehlen. Beziehen wir diese sehr wertvolle Feststellung auf die von MIGNON beschriebene Argonnenkrankheit oder auf Hannover und Rostow, so trifft Nerlich anscheinend das Richtige. Aber schon verläßt uns dessen Schein, wenn wir die scharf begrenzten örtlichen Bedingungen der genannten Ausbrüche betrachten. Andererseits muß man NERLICH wiederum zustimmen, wenn er auf die auffällige Beteiligung der Paratyphusbakterien hinweist. Dafür gibt uns Rostow ein besonderes Beispiel, bei dessen T. a.-Epidemie durch Wasser doch mehr Paratyphus A und B als T. a. oder mit diesem als Mischform klinisch, serologisch und bakteriologisch nachzuweisen war. Einen beinahe gleichen Verlauf finden wir in Hannover (WOLTER) und in den Argonnen, so daß MIGNON behauptet, er habe den Eindruck, daß jede T. a.-Epidemie mit dem T. a. beginnt und mit dem Paratyphus A und B auslaufe (S. 582). Aber an allen drei Orten niemals ein Nachweis im angeschuldigten Wasser für Bakterien dieser Gruppe. Diese von mir erneut unterstrichene Feststellung sei nochmals angesichts von

NERLICHs Behauptung gemacht, daß es T. a.-Epidemien gibt, denen eine durch andere Keime hervorgerufene Vorkrankheit vorausgeht. Für diese Möglichkeiten sprechen in der Tat die Wasserbefunde in Hannover, Rostow und in den Argonnen. Ihnen widersprechen aber die von BÜRGERs sowie die soeben aus dem Ruhrgebiet von THIELEPAPE angeführten Gegenbeispiele, ganz abgesehen davon die Bemerkungen GÄRTNERs zu dieser Frage (S. 14, 16). THIELEPAPE weist an zahlreichen fehlerhaften Wasserversorgungen des Ruhrgebiets starke bakterielle Verunreinigungen nach, die jene als Trinkwasser für ungeeignet erklären oder gar ausschalten müßten. Es zeigt sich jedoch die Tatsache, „daß die in der Arbeit von THIELEPAPE niedergelegten Beobachtungen bisher in keinem Fall zum Ausbruch von Typhusepidemien geführt haben“¹.

Das Verdienst die Frage der Wasserkrankheit an eindrucksvollen Beispielen erneut zur Besprechung gestellt zu haben, gebührt zweifellos RIMPAU. Wenn man diese bis ins einzelne gehenden epidemiologischen Schilderungen liest, so hat man öfters den Eindruck, als ob man MIGNON, zumal bei der Angabe der in dem von ihm angeschuldigten Wasser gefundenen Keime, lese. Und die Fülle der für RIMPAU auftauchenden und unlösbaren Widersprüche verdichtet sich am Schlusse seiner Ausführungen zur Behauptung, „daß das Agens der Wasserkrankheit auch im Wald- und Wiesenboden sich befinden kann. Daß hier etwas Spezifisches, das nicht mit Fäkalien an sich zusammen zu hängen braucht, anzunehmen ist, leuchtet besonders ein, wenn man, wie es kürzlich der Fall war, eine Wasseranlage zu begutachten hatte, die starken Verunreinigungen mit Fäkalien schon seit Jahren ständig ausgesetzt war und die niemals eine Wasserkrankheit veranlaßte. Aber plötzlich kam es zu einer Typhusepidemie mit 38 Erkrankungen und 5 Todesfällen, und zwar ebenso überraschend, wie es bei den jahrelang äußeren Verunreinigungen ausgesetzten Wasseranlagen der Beobachtung 4 und 5 zum Ausbruch einer Wasserkrankheit kam.“

Wenn wir das BÜRGERs'sche Geständnis, „ein gänzlich ungelöstes Problem ist dabei die Erscheinung der sogenannten Wasser-Krankheit“ (S. 24), auf den Typhusausbruch durch Wasser ausdehnen, wäre endlich viel zu einer neuen und vielleicht endgültigen Klärung in der T. a.-Loimologie getan, um so mehr wenn wir GÄRTNERs und KONRICHs Darstellungen lesen.

Wie notwendig eine solche wäre, beweisen die in allerletzter Zeit behaupteten T. a.-Wasserausbrüche in Frankreich (Briey) und England (Croydon). So sollte das trotz durch Ozonsalze gereinigte Trinkwasser Brieys eine erhebliche T. a.-Epidemie verursacht haben und T. a.-Bakterien im Wasser durch die Universität Nancy nachgewiesen worden sein. Meine Anfrage in Nancy brachte folgende Antwort der Inspection Départementale des Services d'Hygiène (26. 11. 1937):

„En réalité, 5 cas de fièvre paratyphoïde B ont été dépistés aux mois d'Août, Septembre et Octobre 1937. — L'analyse d'un premier échantillon d'eau prélevé à une concession communale a révélé la présence non pas de bacilles typhiques ou paratyphiques, mais de 100 colibacilles au litre. — Dans un 2ème temps, des échantillons ont été prélevés à l'usine de stérilisation immédiatement après ozonisation et à un robinet de concession communale. Les résultats ont été les suivants:

1. eau stérilisée à la sortie de l'émulseur:
 - 4 colonies au ccm,
 - 0 colibacille dans un litre d'eau;

¹ Briefliche Mitteilung Herrn Prof. GUNDELS an mich (18. 2. 1938).

2. robinet de concession particulière:

261 colonies au ccm, dont 23 liquéfiantes,
50 colibacilles au litre.

Ces résultats confirmaient les conclusions de l'enquête d'après laquelle l'eau se contaminait en traversant une canalisation qui n'était plus étanche. . .“

Über den T. a.-Ausbruch in Croydon gibt es einen jüngst erschienenen Bericht, der in allen Einzelheiten sehr lesenswert für unsere Frage ist und über den an anderer Stelle eingehend gesprochen werden soll. Nur eines ist geradezu lustig zu lesen (S. 17): Als nämlich der Bakteriologe des Gesundheitsministeriums Sir WILLIAM WILLCOX von dem mit der Hauptuntersuchung betrauten Medizinalbeamten MURPHY desselben Ministeriums gefragt wurde, wo seiner (WILLCOX) Meinung nach die Ansteckungsquelle zu suchen sei, antwortete WILLCOX, daß sie im verseuchten Boden zu suchen sei. Diese Ansicht begleitet MURPHY mit folgendem:

„Wenn Sir WILLIAM WILLCOX die Tatsache bekannt gewesen wäre, daß an den in Betracht kommenden Tagen ein T. a.-Keimausscheider im Wasserbehälter war (worüber er ohne jede Schuld nicht unterrichtet war), hätte seine Meinung über den Ansteckungsgrund sich nicht von derjenigen seiner ärztlichen Kollegen unterschieden!“ (S. 17).

Es fällt schwer, ein anderes Beispiel einer solchen Unterstellung und Hineindeutung gegenüber einer wissenschaftlichen Meinung und Überzeugung, während eines Seuchenganges aus dem angeschuldigten Wasser den T. a.-Keim zu züchten, vollständig fehl. Das schuldige Wasser war stark verunreinigt (S. 4).

Mit zu den Rätseln eines menschlichen T. a.-Ausbruchs gehören die Beobachtungen WOHLFEILS und MANCKES in dem endemischen T. a.-Nest Strausberg bei Berlin. Bei diesem als Milchepidemie beschriebenen Ausbruch spielten jedoch die schlechten hygienischen Verhältnisse (mangelhafte Abwasser- und Fäkalienbeseitigung) eine viel größere Rolle. Die Untersucher vermerken diesen Umstand und seinen Einfluß auf die T. a.-Endemie ganz eindeutig:

„Die Strausberger Erkrankungszahlen an Typhus während der letzten 3 Jahrzehnte haben bewiesen, daß mit Einführung einer zentralen Wasserversorgung der endemische Typhusherd nicht zum Erlöschen gebracht werden konnte. Der zentralen Abwasser- und Fäkalienbeseitigung kam im Falle Strausberg eine viel größere Bedeutung zu als der Verbesserung der Wasserversorgung“ (S. 272).

Wenn WOHLFEIL und MANCKE in den folgenden Ausführungen die T. a.-Keimträgerfrage wieder heranziehen, die doch im Weltkrieg, wie aus dem deutschen Heeressanitätsbericht und aus den Sätzen von ZEISS und RODENWALDT eindeutig hervorgeht, in der Auffassung der Vorkriegszeit nicht beantwortet wurde und die Probe auf das Exempel bei der Auflösung der Fronten nicht bestanden hat, so sei in diesem Zusammenhang auf die beachtlichen Darstellungen von BÜRGERS, GUTSCHMIDT und WOLTER über den T. a. in Ostpreußen hingewiesen, die doch alle drei bezeugen, daß das Bild von der Epidemiologie des T. a., wie wir es uns bisher gemacht haben, nicht mehr mit den Ereignissen und Tatsachen übereinstimmt. Diesen Standpunkt hat JÜRGENS trotz der alten und neuen Kritiken mit Recht vertreten. Auch seine Auffassung verdient ohne Nervosität bei der Neubearbeitung des T. a.-Problems in den Vordergrund gestellt zu werden.

Noch eine Bemerkung zu der so umstrittenen Frage von Boden, Grundwasser und T. a., die ja BÜRGERS wieder angeschnitten und sich mit WOLTER auseinandergesetzt hat (S. 321). Die Frage von BÜRGERS lautet (S. 32):

„Warum bricht denn in den Trockenperioden der Typhus epidemisch nur an einzelnen Orten aus, und warum bricht er zu derselben Zeit in Städten mit fast gänzlich dichten Straßendecken und gesicherten Kellern aus, während nichtkanalisierte kleinere Städte oder kleinere Ortschaften auf dem Lande, deren Untergrund seit Jahrhunderten mit Dejekten durchtränkt ist, frei bleiben?“

Diese und ähnliche Fragen hat man sicher bereits PETTENKOFER vorgelegt, sonst fänden wir nicht folgende seiner Sätze (S. 116):

„Ebenso überflüssig ist es, wenn in einer Kaserne, in einem Gefängnis usw. ein ganz vereinzelter Cholerafall vorkommt, zu fragen, ob dieser allein ergriffene Mann einen anderen Boden, ein anderes Grundwasser unter sich hatte als alle übrigen? Fast mit demselben Rechte könnte man bezweifeln, ob das Getreide auf dem Felde wächst, wenn man hier und da eine einzelne Garbe irgendwo im Hause stehend findet und nicht in Erfahrung bringen kann, wie sie dahin gekommen ist. Auch da könnte man, auf den Fußboden deutend, mit wichtiger Miene fragen: wo ist da das Ackerland? Die Dürftigkeit und Unbestimmtheit unseres Wissens vorläufig noch in diesen Dingen nach so vielen Seiten hin ist gewiß auch der natürliche Grund, warum alle Jene, deren Ideengang nur in bereits feststehenden Bahnen sich zu bewegen gewohnt ist, fast regelmäßig in jedem vorkommenden speziellen Falle keinen Einfluß von Boden und Grundwasser wahrzunehmen imstande sind...“

Diese Worte PETTENKOFERs gehören an den Anfang der zukünftigen Prüfung: Boden, Wasser und T. a.!

Überblicken wir ganz kurz die Meinungen über die Verbreitung des T. a. durch das Wasser in den letzten 35 Jahren (1903—38) im Schrifttum der Hygiene mit Ausnahme des aus der PETTENKOFERschen Schule stammenden. Man wird dabei sicher über die Einförmigkeit und die stets übernommene und ungeprüfte Weitergabe der bisher als sicher erwiesenen Tatsachen erstaunt sein. Nur wenige Bearbeiter, wie BAERTHLEIN (S. 1254), HOFFMANN (S. 470) und KUTSCHER (S. 821/822) sind kritisch genug, zu zweifeln, oder mansichert sich nach allen Seiten wie BRUNS und GÄRTNER. Dagegen sind für BÜRGER (S. 910—915), BOECKER (S. 75, 76), JAMESON (S. 386), KOLLE und HETSCH (S. 144, 146), Müller (S. 145—160), NEUFELD (S. 297—303), OHLMÜLLER und SPITTA (S. 348) die T. a.-Ausbrüche durch Wasser eine unumstößliche und durch unmittelbaren oder mittelbaren Beweis erbrachte Tatsache.

Diese durch fast alle Bearbeitungen laufenden Widersprüche und Tatsachen, meist jedoch Widersprüche, die in dem umfassenden Vortrag von BRUNS sich niedergeschlagen haben, lassen Maßnahmen bei derartiger Unklarheit verständlich erscheinen. So, um nur ein Beispiel zu erwähnen, erzählte mir der Leiter eines mitteldeutschen Wasserwerks vor Jahren, daß die Wasserleitung ständig gechlort werde, weil *einmal* vor langer Zeit in *einer* Wasserprobe, die noch dazu im prüfenden bakteriologischen Laboratorium aus dem dortigen Wasserzapfhahn entnommen worden war, Para-B-Bakterien gefunden worden waren. An diesen Fund schloß sich kein Para-B-Ausbruch durch Wasser, das Wasserwerk war bis heute stets einwandfrei.

Die von RADOCHLA und *mir* gebrachten Tatsachen über die Verbreitung des T. a. und Paratyphus durch das Wasser, die STICKERs und WOLTERs Zweifel und Anfechtungen voll rechtfertigen und die auch in den Ausführungen von BRUNS und BÜRGERs deutlich zutage treten, *verpflichten uns, die T. a.-Leimologie vollkommen neu zu bearbeiten*. Wo im einzelnen angepackt werden muß, haben die vier genannten Beobachter bereits in vielfachen Hinweisen gezeigt. Wenn ich daher diese Fragen hier erneut aufgegriffen und zur Aussprache gestellt habe, so betone ich jedoch ganz klar, daß ich nicht im geringsten die Absicht habe,

die Bakteriologie und die bestehende Seuchengesetzgebung zu unterhöhlen. Im Gegenteil, sie haben allein schon beim T. a. solche Lücken, über die wir uns bei der geschlossenen Kausalreihe subtropischer und tropischer Infektionskrankheiten schämen müßten, wenn wir sie derart selbstbewußt und oft vollkommen unbewiesen zur Schau tragen und auf sie hygienische Seuchenbekämpfungsmaßnahmen gründen wollten wie bei der Verbreitung des T. a. durch das Wasser. Daher bringen uns solche Darstellungen über die Theorien KOCHS und PETTENKOFERS, wie wir sie z. B. bei KÜSTER, NACHTIGALL oder REDEZKY finden, nicht um einen Deut weiter. Ebensowenig vermögen die Auseinandersetzungen zwischen GINS und LOTZE oder die gegen diesen von BÜRGERS¹ erhobenen Vorwürfe und die von ihm angerufenen angeblichen Widerlegungen die Sachlage zu klären. Sie vermehren einzig und allein die bestehende „Nervosität“, von der MARTINI spricht.

Es müssen daher in einer großen und gut organisierten Gemeinschaftsarbeit, die von der Deutschen Gesellschaft für Hygiene in den Grundzügen festgelegt, von ihren Beauftragten durchgeführt und dann der Öffentlichkeit und der wissenschaftlichen Aussprache zugänglich zu machen ist, die T. a.-Probleme einige Schritte der Lösung nähergebracht werden. Denn es kommt nicht darauf an, sich gegenseitig am laufenden Bande zu beweisen, wer „recht hat“, sondern darzulegen, was tatsächlich wahr und was nicht mehr haltbar ist, ganz unbeschadet verstorbener oder lebender Autoritäten! Denn genau so wie die Cholera — dafür zeugen die Arbeiten KREHNKEs und OLZSCHAs — ist der T. a. uns heute noch trotz einer Reihe feststehender Tatsachen, die fast nur auf klinischem und bakteriologischem Gebiete liegen, ein Rätsel. Und für die Lösung dieses Rätsels tragen die Untersuchungen RADOCHLAS in ihren verneinenden und bejahenden Feststellungen einen wirklich grundlegenden Stein bei.

Wie lautet doch GÄRTNERs Forderung (S. 16) wegen der durch Wasser verursachten Magen-Darmkatarrhe? „Nichts liegt uns ferner, als die Möglichkeit der Übermittlung bestimmter Krankheiten durch Wasser zu bestreiten, aber man soll doch nicht mehr behaupten, als man beweisen kann, und nicht unnötige Beunruhigungen hervorrufen. Es sei darum gebeten, jeden Fall von Digestionsstörungen durch Wassergenuß gründlich motiviert zu veröffentlichen, damit klar werde, ob und wieviel Wahres an diesen Gerüchten und den bis jetzt doch recht mangelhaft durchgeführten Deduktionen ist.“

Diese Forderung gilt erst recht für die T. a.-Verbreitung durch Wasser!

¹ BÜRGERS ist ein Versehen unterlaufen, wenn er behauptet (S. 32) SCHUBERT und KAUFFMANN hätten die Arbeiten LOTZES (Zbl. Bakter. I Orig. 121 (1931)] widerlegt. Eine rückwärts datierte Widerlegung ist bisher nicht üblich, denn SCHUBERT hat seine experimentellen Untersuchungen zur Epidemiologie in der Münch. med. Wschr. 1928 I, 773 veröffentlicht. Er konnte also LOTZES Arbeit gar nicht widerlegen. Ebenso ist bei KAUFFMANN [Zbl. Hyg. 25, 273 (1931)] nicht einmal der Name LOTZES erwähnt. Auch sind die Veröffentlichungen LOTZES und KAUFFMANNs zu gleicher Zeit erschienen, ohne daß einer die andere kannte. Insofern hat BÜRGERS recht, daß ein endgiltiges Urteil über LOTZES Untersuchungen nicht zu fällen ist. Allerdings ist dieses der Fall, da noch kein einziger seiner Gegner sie nachgeprüft hat.

Literatur.

- BAERTHLEIN, K.: Abdominaltyphus. KOLLE-KRAUS-UHLENHUTHs Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl., Bd. 3,2, S. 1175—1376. 1931.
- BOECKER, E.: Typhus-Paratyphus-Erkrankungen einschließlich Nahrungsmittelvergiftungen und Botulismus. a) Erkrankungen des Menschen. M. GUNDELS Die ansteckenden Krankheiten, S. 69—94. Leipzig 1935.
- BROUARDEL, P.: Répartition de la fièvre typhoïde en France. Ann. Hyg. publ., III. s. 21, 5—35 (1889) (mit einer Karte).
- BRUNS, H.: Typhusepidemien und Trinkwasserleitungen. Gas- u. Wasserfach 1927, H. 23.
- BÜRGER, B.: Bact. coli im Trinkwasser: Definition, Nachweis und hygienische Bedeutung. Gesdh.ing. 50, 910—915 (1927).
- BÜRGER, J.: Epidemiologie der Typhuserkrankungen und Lebensmittelinfektionen. Ber. 17. Tagg. dtsh. Ver.igg Mikrobiol. 20.—22. Sept. 1937. Zbl. Bakter. I Orig. 140, 13—38 (1937).
- BUSCH, P.: Damals in Südwestafrika. Veröff. Heeres-San.wes. 101 (1936).
- DUBROWINSKI, S. B.: Über die Typhus- und Paratyphusepidemie in Rostow am Don 1926. Zbl. Bakter. I Orig. 113, 225—244 (1929).
- FRIEDBERGER, E.: Zur Typhusepidemie in Hannover. Med. Klin. 1927 II, 1091—1097.
- GÄRTNER, A.: Die Hygiene des Wassers. Braunschweig 1915.
- GILDEMEISTER, E.: Die kommenden Aufgaben der Mikrobiologie. Reichsgesdh.bl. 12, 4—7 (1937).
- GINS, H. A.: Beiträge zur Pathogenese und Epidemiologie der Infektionskrankheiten. Leipzig 1935.
- Neuere Gesichtspunkte zum Infektionsproblem. Z. ärztl. Fortbildg 34, 647, 648 (1937).
- GUTSCHMIDT, H.: Der Typhus in Ostpreußen und seine Bekämpfung unter Berücksichtigung militärhygienischer Erfahrungen. Z. Hyg. 119, 459—475 (1937).
- HOFFMANN, W.: Typhus. A. WALDMANN u. W. HOFFMANNs Lehrbuch der Militärhygiene, S. 465—476. Berlin 1936.
- JAMESON, W. and G. PARKINSON: A Synopsis of Hygiene, 5. Ed.. London 1936.
- JÜRGENS, G.: Epidemiologische Betrachtungen über die Hannoversche Typhusepidemie. Med. Klin. 1927 II, 1012—1017, 1053—1056.
- Grundlagen der Epidemiologie. Leipzig 1936.
- KOLLE, W. u. H. HETSCH: Experimentelle Bakteriologie und Infektionskrankheiten. 8. umgearb. Aufl. Berlin u. Wien 1938.
- KONRICH, F.: Typhusbacillen in Brunnenwässern ohne ätiologische Bedeutung. Z. Hyg. 60, 208—220 (1908).
- KNORR, M.: Explosiv- und Tardivepidemien. (Ein Beitrag zur Frage der Trinkwasser-epidemien.) Münch. med. Wschr. 1927 II, 1945—1950.
- KREHNKE, W.: Der Gang der Cholera in Deutschland seit ihrem ersten Auftreten bis heute. Veröff. Volksgesdh.dienst. 49, H. 2 (1937).
- KÜSTER, E.: Wetter und Auftreten von Epidemien. F. LINKE u. B. DE RUDDERS Medizinisch-meteorologische Statistik, S. 115—150. Berlin 1936.
- KUTSCHER, K. H.: Abdominaltyphus. KOLLE-WASSERMANNs Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 3, S. 717—836. 1913.
- LOTZE, H.: Wandlungen in der Auffassung von der Seuchenentstehung. Hippokrates 6, 197—206 (1934).
- Neuere Gesichtspunkte zum Infektionsproblem. Z. ärztl. Fortbildg 34, 437—443 (1937).
- Schlußwort. Z. ärztl. Fortbildg 34, 648 (1937).
- MARTINI, E.: Wege der Seuchen (Lebensgemeinschaft, Kultur, Boden und Klima als Grundlage von Epidemien). Stuttgart 1936.
- The Medical Department of the United States Army in the World war. Vol. 9. Communicable and other Diseases. Wash. U. S. Gov. Print. Off. 1928.
- MICHEL, H.: Propagation de la fièvre typhoïde. Ann. Hyg. publ. 22, 541—544 (1889).
- MIGNON, A.: Le Service de Santé pendant la guerre 1914—1918, Tome I. Premières opérations militaires et stabilisation. Années 1914—1915. Paris 1926.
- Mitteilungen über den Typhus in Briey. Münch. med. Wschr. 1937 II, 1840, 1968.
- MÜLLER, P. TH.: Vorlesungen über allgemeine Epidemiologie. Jena 1914.

- NACHTIGALL, G.: Die Bedeutung des Bodens in der Hygiene. E. BLANCKs Handbuch der Bodenlehre, Bd. 10, S. 207—258 (1932).
- NERLICH, G.: Durchfälle als Vorläufer von Typhuserkrankungen. Arch. f. Hyg. **110**, 111 bis 124 (1933).
- NEUFELD, F.: Typhus. KOLLE-WASSERMANNs Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 2, S. 204—308. 1903.
- Official History of the Great War. Medical-Services-Diseases of the war (Enteric Group of Fevers, p. 11—63. London 1922.*
- OHLMÜLLER, W. u. O. SPITTA: Untersuchung und Beurteilung des Wassers und des Abwassers. 5. Aufl. Berlin 1931.
- OLZSCHA, R.: Die Epidemiologie und Epidemiographie der Cholera in Rußland. Z. Hyg. **120** (1938).
- PETTENKOFER, M.: Verbreitungsart der Cholera in Indien. Braunschweig 1871.
- REDETZKY, H.: Die verschiedenen Theorien über Entstehung, Verlauf und Erlöschen von Seuchen vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege. Erg. Hyg. **12**, 465 bis 528 (1931).
- REITER, H.: Die Deutsche Gesellschaft für Hygiene. Reichsgesdh.bl. **11**, 907—911 (1936).
- Report on a public local inquiry into an outbreak of typhoid fever at Croydon in October and November 1937. (Ministry of Health.) London 1938.*
- RIMPAU, W.: Epidemien von Brechruhr und gastro-enteritischen Erkrankungen unbekannter Ätiologie. Arch. f. Hyg. **115**, 272—290 (1936).
- RODENWALDT, E.: Seuchenkämpfe. (Bericht des beratenden Hygienikers der 5. Kais. osm. Armee.) Heidelberg 1921.
- Sanitätsbericht über das deutsche Heer (deutsches Feld- und Besatzungsheer) im Weltkriege 1914/1918, Bd. 3. (Die Krankenbewegung bei dem deutschen Feld- und Besatzungsheer.) Berlin 1934.*
- über die Kaiserliche Schutztruppe für Südwestafrika während des Herero- und Hottentottenaufstandes für die Zeit vom 1. Januar 1904 bis 31. März 1907. Berlin 1920.
- STICKER, G.: Zur Loimologie des Typhus abdominalis, Forschgn u. Fortschr. **2**, Nr 3, 22—24 (1926).
- Die Loimologie des Typhus abdominalis. Stuttgart 1933.
- Die Epidemiologie des Typhus abdominalis. Vortr. Abt. Gesch. d. Med. u. Naturwiss., 92. Verslg dtsch. Naturforsch. u. Ärzte, Wiesbaden 1932, JANUS 177—178 (1933).
- THIELEPAPE, E.: Untersuchungen über die Wasserversorgung in ländlichen Gemeinden. Med. Diss. Berlin 1938.
- WOHLFEIL, T. u. MANCKE: Die Typhusepidemie in Strausberg und ihre Lehren für die Typhusbekämpfung. Veröff. Volksgesdh.dienst **50**, H. 3 (1936).
- WOLTER, F.: Gutachten der Entstehungsursachen der Typhusepidemie in Hannover im Jahre 1926. Veröff. Med.verw. **27**, Nr 6, 143—194 (1928).
- Das Problem der Typhusbacillenträger und ihrer Bekämpfung vom kontagionistischen und vom lokalistischen Standpunkt. Erg. Med. **21**, 275—310 (1936).
- Der Typhus in Ostpreußen und seine Bekämpfung unter Berücksichtigung militärhygienischer Erfahrungen. (Ein epidemiologischer Kommentar zu dem Berichte von Oberstabsarzt Dr. GUTSCHMIDT.) Z. Hyg. **120**, 341—349 (1938).
- ZEISS, H.: Die nationalen Aufgaben der deutschen Hygiene. Reichsgesdh.bl. **1936**, Nr. 52, 962—971.
- u. E. RODENWALDT: Einführung in die Hygiene und Seuchenlehre, 2. Aufl. Stuttgart 1937.
- ZÖLLNER, F.: Südwestafrikanische Feldzugserinnerungen eines Militärarztes aus den Jahren 1904—1906. Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 276—278.

Die Verbreitung des Typhus und des Paratyphus durch das Wasser (1845—1936¹).

Von

RAIMUND RADOCHLA-Berlin.

Mit 1 Abbildung.

Inhalt.

	Seite
I. Das Wasser als Ansteckungsquelle	46—56
II. Zusammenstellung aus der Weltliteratur	56—91

I. Das Wasser als Ansteckungsquelle.

Wenn auch schon HIPPOKRATES in seinem berühmten Werk „*Περὶ ἀέρων ὑδάτων τόπων*“ auf die Bedeutung des Wassers hinwies, indem er das Abkochen und Filtrieren von verdächtigem Wasser empfahl (161), so bestanden doch bis zur letzten Hälfte des 19. Jahrhunderts sehr unklare Begriffe über die Ätiologie des Typhus abdominalis, soweit man letzteren von anderen Krankheiten abgrenzen konnte. Miasmatische und giftige Bodengase wurden als die hauptsächlichsten auslösenden Kräfte von Infektionskrankheiten oder sogar als diese selbst angesehen. Man brachte auch die rasche Ausdehnung einer Epidemie mit dem schnellen Fallen des Luftdruckes in Verbindung. So sollten die stets wärmeren Häuser die bei fallendem Luftdruck aufsteigenden Bodengase wie einen Schröpfkopf in sich aufsaugen (313).

Im Jahre 1845 griff MICHEL, ein französischer Arzt in Chaumont, den Gedanken einer Infektionsmöglichkeit durch das Trinkwasser wieder auf. Auch stellte er die Behauptung auf, daß er diese Infektionsquelle überhaupt zuerst entdeckt habe (206). Elf Jahre später sah der Engländer BUDD die Ursache der Typhuseuchen in einem Krankheitsgift, das in den Fäkalien zu suchen sei. Und erst die zweckmäßige Vernichtung dieser schädlichen Stoffe werde eine wirksame Bekämpfung dieser Epidemien bedeuten. Damit schuf BUDD die erste hygienische Grundlage der Lehre, die man dann aus der später erfolgten Entdeckung des Typhuserregers zog.

Die Entwicklung des Gedankens, daß ein bestimmtes Gift zugrunde liegen müsse, wurde durch PETTENKOFER in eine andere Richtung gelenkt. Er leugnete, daß überhaupt jemals eine Typhus- oder Choleraepidemie durch Trinkwasser verursacht worden sei. Er stellte sich damit später in einen bewußten Gegensatz zu den Ergebnissen der Arbeiten von KOCH, GAFFKY und EBERTH. In neuerer Zeit sind dann als Verfechter der PETTENKOFERSCHEN Theorie hauptsächlich BECK, EMMERICH, FRIEDBERGER, GMÜND, KERSCHENSTEINER,

¹ Aus dem Hygienischen Institut der Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin. Direktor: Prof. Dr. H. ZEISS.

STICKER und WOLTER hervorgetreten. Von den letzten Typhusgängen hatte besonders der Ausbruch in Hannover (1926) die Gegensätzlichkeit der Lehren KOCHs und PETTENKOFERs wieder aufleben lassen. WOLTER sucht, entgegen den Anhängern KOCHs, die Ursache der vier zum Teil sehr schweren Bauchtyphuseuchen: Detmold (1904), Pforzheim (1919), Gelsenkirchen (1921) und Hannover (1926) im Sinne PETTENKOFERs zu deuten und erklärt die scharfe örtliche Abgrenzung und die Verschonung der Nachbarorte aus einer verschiedenen „örtlichen Disposition“. Denn Detmolds Vorstadt Berlebeck, die an die gleiche Wasserleitung angeschlossen war und die Vorstadt Redlinghausen, die nicht an der „inkriminierten“ Wasserleitung teilhatte, blieben verschont. Als weitere Umstände sieht er noch gewisse Feuchtigkeitsschwankungen im Boden bzw. wechselnde Feuchtigkeitszustände der oberen Bodenschichten an, die zum Teil durch Kanalisationseinführung oder durch Bergbau bedingt sein können. „Der Einfluß des Bodens ist aber“, um mit WOLTER zu reden, „so zu denken, daß die eigentlichen gasförmigen Typhuseuchen in essentieller Spezifität sich aus chemischen Prozessen in einem siechhaften Boden, in scharfer örtlicher Begrenzung auf größere oder kleinere Herde, entwickelt und *primär* auf dem Wege der Atmungsorgane zu einer Bodengasintoxikation des Blutes führt. Darauf erfolgt sekundär die Entwicklung der pathogenen Typhusbacillen aus anderen Mikroorganismen (*Bact. coli*) in unserem Organismus, sobald die Gewebe desselben, welche nach R. KOCH den eigentlichen Nährboden dieses *obligaten* (nicht saprophyten!) Organismus darstellten, unter dem Einfluß der primären Krankheitsursache krankhaft verändert sind“ (322).

Bis zu dem Zeitpunkt, da es bakteriologische Untersuchungsmethoden gab, die den Nachweis des Typhusbacteriums im Wasser ermöglichten, mußte man sich mit einem indirekten Nachweis begnügen. Die Kennzeichen einer Seuchentstehung durch eine Infektionsquelle, zu der alle Erkrankten im gleichen Maße Zutritt haben, sind ein schneller bis explosiver Ausbruch und eine deutliche oder scharfe örtliche Abgrenzung. Von den Typhus- oder Paratyphuseuchen, die auf S. 56—77 zusammengestellt worden sind, zeigen 64 = 24,3%¹ rasches, fast gleichzeitiges oder explosives Hochschnellen der Morbiditätszahl und 83 = 31,5% waren in einem bestimmten Entnehmerkreis aufgetreten. Unter denen der Zusammenstellung S. 77—91 sprachen für einen schnellen Anstieg 22 = 22% und für eine bestimmte Abgrenzung 30 = 30% der Epidemien. Wenn sich auch eine gewisse Übereinstimmung zwischen diesen beiden untersuchten Gruppen zeigt, so sind sie jedoch nicht als zuverlässig zu werten, da die Schilderungen durch die einzelnen Verfasser zum Teil sehr undeutlich waren oder diese Merkmale gar nicht berücksichtigt hatten.

Oft gingen bei den in den oben angegebenen Zusammenstellungen aufgeführten Typhus- und Paratyphusepidemien einige harmlos erscheinende Typhusfälle voraus, denen dann ganz unerwartet eine große Zahl von Erkrankungen folgten, oder es herrschte in einem Ort jahrelang der Bauchtyphus endemisch, um sich plötzlich in eine große und schwere Epidemie zu verwandeln. Eine bestimmte Zahl der untersuchten Seuchen zeigten in ihrem

¹ Die Zahlen sind in der Folge als abgerundete Angaben zu verstehen, da in mehreren Mitteilungen die Zahl der einzelnen Epidemien nicht mit Sicherheit festzustellen war und oft nur *mehrere* Typhus- bzw. Paratyphusepidemien angegeben wurden.

epidemiologischen Bild insofern eine Besonderheit, weil hier zuerst eine sog. „Wasserkrankheit“ oder „Vorkrankheit“ auftrat.

Zusammenstellung 1.

Typhus- und Paratyphusepidemien durch Wasser, die mit einer Vorkrankheit begannen.

1. Würzburg (1872), zuerst „Diarrhöen mit nachfolgenden 24 Typhusfällen“ (39).
2. Fort Preußen der Festung Stettin (1872), „fieberhafte Magenerkrankungen, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit“, zum Teil übergehend in „11 sichere Typhen“ (31).
3. Breslau (1874), „Massenerkrankungen, ein Teil mehr gastrointestinale und Brechdurchfall“ (132).
4. Jokohama (1877), „vorher Diarrhöen, dann isolierter Typhusausbruch“ (279).
5. Genf (1884), „plötzlich zahlreiche Fälle von gutartigen Diarrhöen, denen 14 Tage später eine rasche Typhusausbreitung folgte“ (314).
6. Angermünde (1894), explosives Entstehen von 116 „gastrointestinalen Erkrankungen, davon 89 ausgesprochene Typhen“ (199).
7. X. (1898), „mehr oder weniger schwere gastrointestinale Erscheinungen, danach 3 Typhusfälle“ (77).
8. Rellingen (1901), „nach 3 Vorkrankheiten explosiv 5 Typhuserkrankungen“ (65).
9. Lincoln (1911/1912), „zunächst einige tausend Magen- und Darmerkrankungen mit Diarrhöen, danach Anstieg der Typhusmorbidität“ (188a).
10. Rockfort (1912), „ungefähr 10 000 Fälle von akuten Magen- und Darmkatarrh und 200 Fälle von Typhuserkrankungen“ (139).
11. Ein Dampfer auf dem Mississippisee, „mehr als 700 gastrointestinale Erscheinungen“ (188).
12. Dampfer „Rochester“ auf dem Eriesee (1913): 122 gastrointestinale, 42 typhusähnliche und 4 Typhusfälle (307).
13. Seneca Falls (1918—1920), 3mal „Diarrhöen und Darmstörungen als Vorkrankheit mit jedesmaligem Nachfolgen von Typhus“ (275).
14. Everett (1923), Epidemie von „Darmkrankheiten“ (52).
15. Santa Ana (1924), „50% der Einwohner erkrankten an Ruhr, und 8 Tage später trat der Typhus auf“ (62).
16. Hannover (1926): 30 000—40 000 Magen- und Darmkrankheiten, 2423 typhöse Fälle, 2224 Typhusfälle, 154 Paratyphusfälle und 9 Typhus- und Paratyphusfälle. Die Mortalität betrug 282 (103, 104, 105, 118 und 210).
17. Rostow am Don (1926), „im Sommer Enteritiden, im Herbst Typhus- und Paratyphuserkrankungen“ (56).
18. Dorf X an der Möhnetsperre, „früher (1920) Typhus bei 20% der Einwohner, jetzt (1927) explosiv eine große Zahl von Magen- und Darmerkrankungen leichter Art“ (319).
19. Gasthof an einem Schwarzwaldsee (1928), „zuerst Diarrhöen, Übelkeit, Kopfschmerzen und Nackensteifigkeit bei 33 Erkrankten, dann davon später 23 sichere Typhusfälle und ein Paratyphusfall“ (122).
20. Angehörige eines Zirkusunternehmens (1934), „zuerst Diarrhöen, dann Typhus-epidemie mit 77 Erkrankungen“ (207).
21. Arbeiter in einer Fabrik (O. J.), „nach zahlreichen Diarrhöen 2 Typhuserkrankungen“ (152).

Mit Ausnahme des Typhusausbruches in Santa Ana (1924), bei dem die Ruhr als Vorkrankheit auftrat, standen immer Magen- und Darmstörungen im Vordergrund. Desgleichen ist es auffällig, daß durchaus nicht alle Erkrankten später das Krankheitsbild des Bauchtyphus boten, sondern die Typhusmorbidität betrug meist nur eine ganz bedeutend kleinere Zahl. Manchmal scheint es überhaupt nicht zu einer Entwicklung der eigentlichen Krankheit gekommen zu sein, und es gehören sicherlich besondere Faktoren dazu, um diesen Werdegang zu begünstigen.

Unter den untersuchten Epidemien der Zusammenstellungen S. 56—77 u. 77—91 ist der Paratyphus nur mit 15 = 3,9% beteiligt und davon gehört fast die Hälfte

unter diejenigen, die erst sekundär aus einer Vorkrankheit entstanden sind. Am deutlichsten läßt sich diese Eigentümlichkeit an den Erkrankungen von Hannover (1926) und an der kleinen Zahl von Typhusfällen in dem Gasthof am Schwarzwaldsee (1928) feststellen. Die Typhus- und Paratyphusepidemie in Rostow am Don wird jedoch entgegen den Angaben DUBROWINSKIS von BARIKIN und KAMPANEJEZ als solche bestritten, da sie glauben, daß es sich nur um eine „Paracoligruppe“ gehandelt habe.

NERLICH bezeichnet die *Vorkrankheiten als das dritte Typhusproblem* der neueren Zeit. Nach seiner Anschauung können diese, dem eigentlichen Typhus vorangehenden Erkrankungen, nicht nur gastrointestinal, sondern auch mit grippeähnlichen oder katarrhalischen Erscheinungen auftreten, um dann nach entsprechender Inkubationszeit dem Bauchtyphus Platz zu machen.

Zusammenstellung 2a.

Anteil der einzelnen Monate des Jahres bei den Typhus- und Paratyphusausbrüchen in der Zusammenstellung S. 56—77.

Januar	27 = 10,3%	Juli	52 = 19,7%
Februar	28 = 10,6%	August	49 = 18,6%
März	24 = 9,1%	September	58 = 22 %
April	21 = 7,6%	Oktober	48 = 18,2%
Mai	23 = 8,7%	November	46 = 17 %
Juni	49 = 18,6%	Dezember	52 = 19,7%

106 Mitteilungen waren ohne Angaben der einzelnen Monate oder der Jahreszeit.

Zusammenstellung 2b.

Anteil der einzelnen Monate des Jahres bei den Typhus- und Paratyphusausbrüchen in der Zusammenstellung S. 77—91.

Januar	9 = 9%	Juli	19 = 19%
Februar	11 = 11%	August	20 = 20%
März	10 = 10%	September	20 = 20%
April	7 = 7%	Oktober	23 = 23%
Mai	10 = 10%	November	21 = 21%
Juni	11 = 11%	Dezember	25 = 25%

35 Mitteilungen waren ohne Angaben der Jahreszeit.

Die jahreszeitliche Gebundenheit der Typhusseuchen erwies sich auch wieder bei den untersuchten Epidemien in den Zusammenstellungen S. 56—77 u. 77—91. Sie zeigten nach anfänglichem Schwanken des prozentualen Anteiles in den Monaten Januar bis Mai eine beharrlich steigende Bevorzugung der heißen Jahreszeit und *fanden ihren Höhepunkt im Monat September*. Nach anfänglichem Abstieg bis Oktober, begann im Dezember nach Angabe der einzelnen Forscher nochmals ein besonders gehäuftes Auftreten. Die nach der Zusammenstellung S. 56—91 gezeichnete Kurve weist im letzten Jahresmonat überhaupt erst den höchsten Prozentsatz auf.

Auf Grund der zusammengestellten Mitteilungen aus den verschiedenen Ländern der Erde habe ich nun noch den Versuch unternommen, *neben dieser jahreszeitlichen noch eine geographische Bindung* nachzuweisen (S. 50). *Von allen Typhusorten stehen diejenigen Deutschlands, Frankreichs und der Vereinigten Staaten von Nordamerika an erster Stelle. Der Anteil Deutschlands beträgt fast 50%, insbesondere ist der Südwesten des Reiches stark heimgesucht worden. In*

Frankreich ist die Verteilung über das Land wenig nach einer bestimmten Richtung hin ausgeprägt, dagegen zeigt die Schweiz eine fast ausschließliche Bevorzugung der nördlichen Landstriche, Gegenden, die an den Südwesten Deutschlands anschließen.

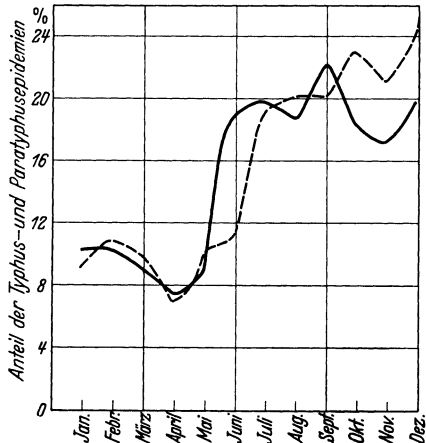


Abb. 1. Der jahreszeitliche Gang des Typhus und Paratyphus bei den sogenannten Wasserepidemien. — Typhus- und Paratyphusausbrüche durch Wasser, insbesondere durch Trinkwasser, bei denen der Nachweis des Bact. typhi und paratyphi nicht gelungen ist. - - - Typhus- und Paratyphusausbrüche durch Wasser, bei denen Bact. typhi und paratyphi im Wasser nachgewiesen wurde.

Die Mehrzahl der Aufbrüche der Schweiz traten im Norden im Anschluß an das Typhusgebiet des deutschen Südwestens auf.

Für den von mir untersuchten Zeitraum von 1845—1936 habe ich noch folgende Typhuseuchen durch Wasser feststellen können:

Vereinigte Staaten	Belgien 2
von Nordamerika 37	Nordafrika 2
Italien 12	Bolivien 2
England 11	Lettland 1
Ungarn 7	Estland 1
Tschechoslowakei . . 7	Brasilien 1
Polen 6	Uruguay 1
Rußland 4	Südwest-Mexiko . . 1
Österreich 4	Südafrik. Bund . . 1
Rumänien 3	Ostindien 1
Schweden 4	Australien. 1
Südslawien 2	

In der Zusammenstellung S. 56—77 fanden sich als hauptsächlichste Infektionsquellen eine Verseuchung der zentralen Wasserleitung in 99 = 37,6% und der Brunnen in 97 = 36,8% der Fälle. Der Anteil des unmittelbaren Verbrauches von ungereinigtem und infiziertem Fluß-, See- oder Bachwasser betrug 47 = 17,4%. Die anderen Epidemien waren in ihrer Ätiologie unklar. Bei denen in der Zusammenstellung S. 77—91 wurden die zentralen Wasserleitungen mit 23 = 23,0%, die der Brunnen dagegen mit 62 = 62,0% nach den einzelnen Literaturangaben als sichere oder wahrscheinlichere Ursache angegeben. Für

Der einzige Unsicherheitsfaktor besteht in der oft ungenauen Angabe der geographischen Ortslage. Andererseits muß berücksichtigt werden, daß nicht jeder Seuchengang veröffentlicht worden ist.

Zusammenstellung 3.

Typhus- und Paratyphusausbrüche und -erkrankungen nach geographischem Vorkommen geordnet in den Zusammenstellungen S. 56—91.

Deutsches Reich 202: NO15, SO 17, O 1, NW 6, SW 28, W 25, M 20.

Im Osten spielten sich 16,3%, im Westen 29,1% sowie 13,8% im Südwesten und 9,9% in Mitteldeutschland ab. Bei 35 Seuchengängen war der Ausbruchsort nicht zu ermitteln.

Frankreich 46: NW 3, SW 6, W 1, NO 2, SO 6, N 12, M 16.

Im Westen traten 21,7%, im Norden 26,0%, im Osten 17,3% und Mittelfrankreich 34,7% Seuchengänge auf, während bei 42 Epidemien der Nachweis für eine geographische Verteilung nicht möglich war.

Schweiz 18: N 15, M 1, S 2.

verseuchtes See-, Fluß- oder Bachwasser, das ungereinigt verwendet wurde, betrug der Prozentanteil 9,0%, die der übrigen blieben in ihrer Infektionsmöglichkeit ungeklärt.

Am höchsten sind nach der ersten obigen Angabe diejenige Zahl von Fällen, die nach einer Verseuchung einer zentralen Wasserleitung entstanden sind, sei es, daß Typhusstühle oder Urin von Typhuskranken, zum Teil nachweislich, unmittelbar das Leitungswasser oder das Wasserreservoir selbst infizierten oder daß Abwässer von Typhushäusern, die in undichte Leitungsröhren eindringen, Infektionsquellen waren.

Oft wird in den Veröffentlichungen darauf hingewiesen, daß eine vorgenommene Reinigung oder eine völlige Änderung der Wasserversorgung eine bedeutende oder doch auffällige Herabsetzung der Typhusmorbidity oder gar ein völliges Erlöschen der Seuche bewirkt habe.

So schreibt WAITE (315), daß geeignete Maßnahmen nach der Verunreinigung der Wasserleitung durch ein schadhafes Abflußrohr die Epidemie zum Stillstand brachten. Einen wesentlichen Rückgang der Bauchtyphuserkrankungen nach Anlage einer guten Wasserleitung in Mainz und in Koblenz erwähnt OVERWEG. LAUGHLIN führte als schlagendes Beispiel Pittsburg an, dessen Stadtteile, versorgt mit filtriertem Wasser, eine Mortalität von 13,4, im Gegensatz zu denen, die schlechtes Wasser erhielten und eine Mortalität von 46,9 auf 100000 Einwohner aufwiesen (169). Auch HOWARD sah die Ursache der erheblichen Verringerung der Typhuserkrankungen in den Provinzen Kanadas in der Trinkwasserversorgung durch die Wasserwerke (125). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen SCHOPOHL (270), PERKINS (232), ROGER (232) und VELDEE (310).

Die *Brunnen* waren als Seuchenursache nach der Zusammenstellung S. 56—77 mit einer fast hohen Prozentzahl wie die der Wasserleitungen, nach der Zusammenstellung S. 77—91 jedoch mit einer viel höheren, beteiligt. Es ist hierbei zu berücksichtigen, daß in einer Reihe von Fällen nicht nur ein Brunnen, sondern gleichzeitig mehrere verunreinigt waren und somit die Seuche von verschiedenen Punkten ausgehen konnte. Nach den Veröffentlichungen steht bei der Untersuchung der Infektionsquellen an erster Stelle diejenige, die durch die unmittelbare Nähe von Abortgruben begründet wurde, welche entweder selbst undicht waren oder nach Regengüssen ihren Inhalt einschwemmten, oder es gelangten Typhusentleerungen unmittelbar in einen Brunnen. Zum Teil waren die letzteren schlecht gedeckt, hatten durchlässige Wände, lagen in gleicher Höhe mit der Straße oder hatten schadhafte Zuleitungen oder Ableitungen.

MORALES und Mitarbeiter (213, 214) meinen, daß der Bauchtyphus dort am häufigsten vorkommt, wo das Wasser aus Brunnen entnommen wird (214). Die Möglichkeiten, ein solches Wasser zu verseuchen, sind auch viel mannigfaltiger als eine zentrale Wasserleitung anzustecken. Die Wäschereinigungen von Typhuskranken in Brunnennähe oder am Brunnen selbst sind eine verhältnismäßig oft auftretende Ursache gewesen, desgleichen die oben erwähnte Dung- oder Abortgrubennähe. Diese Möglichkeiten bieten sich gerade auf dem Lande dar und können so einen Ausgangspunkt der häufigen Erkrankungen in den Dörfern werden, sei es als Trinkwasserinfektion oder auch durch infiziertes Gebrauchswasser, das, beispielsweise zum Spülen von Milchgefäßen verwendet, ähnlich wie bei der Tuberkulose, gelegentlich zur Quelle der Infektion werden kann, nicht muß.

Wenn nun solche Brunnen der Ausgangspunkt einer Bauchtyphusepidemie sind, so muß ihre Schließung oder Reinigung zum Erlöschen oder doch zur sichtbaren Eindämmung der Seuchen führen. Solche Beobachtungen machten LIEBERMEISTER in Zürich (1865) (178) und in Basel (1867) (178), ferner FROMMÜLLER in Fürth (1873) (75), von GRÜNBAUM in Einbeck (1890), bei der Epidemie in Oppeln (99) und von FULTON (77).

Wie ein Laboratoriumsversuch mutet das Verhalten von einigen in den Zusammenstellungen 4 und 5 aufgeführten Seuchen an. So schien sich der Verlauf der Epidemie in Fünfkirchen immer nach der jeweiligen Möglichkeit der Benutzung eines Brunnens gerichtet zu haben. Wurde er geschlossen, so erlosch sie, wurde er geöffnet, so traten wieder zahlreiche Typhuserkrankungen auf (187). Nach den Mitteilungen wurden damals im Brunnenwasser Typhusbakterien nachgewiesen. Eine ähnliche Beobachtung machte auch OVERWEG (226). Bei einer großen Trockenheit auf der Insel Capri war man gezwungen, Trinkwasser in Fässern aus Neapel einzuführen. In Neapel herrschte damals Typhus unter der Bevölkerung, und die Seuche brach dann in Capri aus.

In den Zusammenstellungen 4 und 5 ist, soweit es möglich war, die nachweisliche Infektion durch typhusbakterienhaltiges Material, wie Stuhl, Urin, Waschwasser, das von einem ermittelten Keimträger stammte, angegeben worden; denn es ist, um mit RIMPAU zu sprechen, „töricht, die Ursache in einem schlechten Brunnen zu erblicken, ohne daß die Frage gestellt wird, wo der mit Typhuskeimen behaftete Mensch steckt, der den Brunnen verseucht hat.“ Bei allen diesen Ausbrüchen, bei denen das Wasser von Wasserleitungen und Brunnen, insbesondere das bevorzugt untersuchte Trinkwasser, verdächtig auf eine Verunreinigung oder mit Bestimmtheit mit typhushaltigem Material verseucht war, war es unbedingt richtig, diese Quelle als erste hygienische Maßnahme von der weiteren Benutzung durch die Bevölkerung auszuschließen und unschädlich zu machen. „Die Hebung der Wasserhygiene bedeutet auch nach den Erwägungen der Tropenhygieniker den ersten und wichtigsten Schritt zur Einwirkung auf die Epidemiologie des Typhus“ (MENSE).

Nachdem EBERTH im Jahre 1880 den Typhuserreger in den Mesenterialdrüsen und in der Milz, zu derselben Zeit ROBERT KOCH in den Organen von Typhusleichen nachgewiesen hatten und GAFFKY die Isolierung in Reinkulturen gelungen war, unternahm BRAUTLECHT zuerst den Versuch, diese Keime aus dem Trinkwasser von Braunschweig, wo der Typhus damals auftrat, zu züchten. Die Tiere, mit denen er seine Forschungen anstellte; erkrankten nach seinen Angaben unter ähnlichen Erscheinungen, wie sie der Typhus bei den Menschen bietet. Aus dem Trinkwasser von Düren, einem endemischen Typhusort, gelang es ZANDER Erreger zu isolieren. Er legte Kulturen auf Kartoffeln an und erwähnt in seinem Bericht, daß seine Versuchstiere an Diarrhöen, Fieber und allgemeiner Trägheit erkrankten. Jedoch konnte er ein abschließendes Ergebnis nicht erzielen. Desgleichen blieben die Versuche von RINDFLEISCH (1882) ohne besondere Schlußfolgerungen.

Ein Jahr später legte LETZERICH auf Hausenblasengallerte Kulturen von Mikroorganismen an, die er aus dem Trinkwasser von Frankfurt a. M. gewonnen hatte. Die Einspritzungen in die Kaninchenbauchhöhle zeigten am getöteten Tier Veränderungen in den PAYERSchen Plaques.

Als erste Veröffentlichung über den Versuch eines Nachweises von Typhuserregern im Trinkwasser im Zusammenhang mit einer Typhusepidemie fand sich diejenige von VAUGHAN und NOVY im Jahre 1877, 3 Jahre vor der Entdeckung des *Bacterium typhi* durch KOCH, EBERTH und GAFFKY, jedoch allein durch ihr tierpathogenes Verhalten festgestellt. Nach dieser Zeit erfolgte eine Reihe von Arbeiten, die mehr oder minder umstritten wurden.

So lehnt KARLINSKI als Anhänger PETTENKOFERs zum Beispiel die Bakterienfunde von MICHEL, MÖRS, GAMBUCCI, CHANTEMESSE, WIDAL, DREYFUSS, MARPMANN, BEUMER, KOWALSKI, CAMARA-ROCHA, THOINOT, ROLLET, BOUDET und DE BLASI und LOIR ab und meint, daß MARPMANNs Fund dafür „zeugt, daß er wahrscheinlich nie echte Typhusbacillen gesehen habe“. Aber auch DRIGALSKI zweifelt unbedingt die Fälle von CHANTEMESSE an, da beweisende Untersuchungen als Stütze für seine heiklen Behauptungen nicht vorhanden seien.

Der erste, dessen Nachweis von Typhusbakterien im Wasser eine größere Zustimmung fand, war LÖSENER. In seiner Veröffentlichung brachte er, wie auch TAVEL und andere, eine Zusammenstellung von „positiven und angeblich positiven Funden“ von Typhuserregern im Trinkwasser. Er isolierte den Erreger (1895) aus dem Berliner Leitungswasser mit Methoden, die auch heute noch Anerkennung finden (S. 84). Allerdings ist sein Befund nicht mit einer Typhusepidemie in Zusammenhang zu setzen. Nach STRÖSZNER sind bis zum Jahre 1905 seiner Meinung nach folgende einwandfreie Bakterienfunde des Bauchtyphus im Trinkwasser veröffentlicht worden: LÖSENER, HANKIN, KÜBLER und NEUFELD, FISCHER und FLATAU, TAVEL, BONHOFF und VON JAKSCH und RAU.

STRÖSZNER selbst beschreibt (1905) einen Erregernachweis im Trinkwasser, den er selbst als positiv ansieht. Die bakteriologischen Untersuchungsmethoden waren jedoch bis zum Jahre 1906 nur sehr wenig entwickelt, und der wirklich einwandfrei gelungene Nachweis gehörte „zu den seltensten und schwierigsten Erfolgen der Bakteriologie“ [v. DRIGALSKI (55)]. v. DRIGALSKI erkennt „eigentlich nur 7 Fälle in der Literatur“ an, „in denen sie mit Sicherheit identifiziert!“ — aus dem Wasser nachgewiesen wurden: LÖSENER, KÜBLER und NEUFELD, FISCHER und FLATAU, TAVEL, KONRADI und BRUNS. Bei einer Epidemie gelang es ihm selbst, einen Erreger im Trinkwasser zu finden, den er als „erwiesen“ für den „typischen KOCH-EBERTHSchen Typhusbacillus“ ansah.

Ähnliche positive Funde erhalten auch durch KUTSCHER eine Anerkennung: Im Brunnenwasser von KÜBLER und NEUFELD, HANKIN, FISCHER und FLATAU, MATTHES und NEUMANN, STRÖSZNER, KAISER, MAYER, v. DRIGALSKI und CONRADI; im Wasser eines Erdbehälters von SPRINGFELD, GRÄVE und BRUNS, im Leitungswasser von JAKSCH und RAU, TAVEL, GÄRTNER und NOETEL.

„Alle Nachweise vor dem Bekanntwerden der Agglutination und des PFEIFFERschen Versuches . . . müssen wir“, nach SCHOPOHL, „mit größter Vorsicht aufnehmen.“ Unter diesen Einschränkungen sind für ihn nur folgende Berichte beweisend: LÖSENER, KÜBLER und NEUFELD, HANKIN, GENERSICH, HANRIOT, FISCHER und FLATAU, TAVEL, KONRADI, JAKSCH und RAU, STRÖSZNER, KONRICH und MAYER.

Im Jahre 1912 berichtet SCHOPOHL über einen eigenen gelungenen Nachweis des Typhusbacteriums im Trinkwasser. Es sind somit vom Jahre 1895—1912 nach zum Teil übereinstimmenden Angaben von STRÖSZNER, v. DRIGALSKI, KUTSCHER und SCHOPOHL folgende *positive Funde von Typhuskeimen im Wasser*

gemacht worden: LÖSENER (1895), KÜBLER und NEUFELD (1898), HANKIN (1899), TAVEL (1900), GENERSICH (1900 ?), HANRIOT (1900), FISCHER und FLATAU (1901), NOETEL (1903), KONRADI (1903), SPRINGFELD, GRÄVE und BRUNS (1903), v. JAKSCH und RAU (1904), CONRADI (1904), STRÖSZNER (1905), MAYER (1905), KAISER (1906), KONRICH (1906) und SCHOPOHL (1912).

Nach allen diesen Veröffentlichungen sind die isolierten Erreger nach Methoden untersucht worden, die auch noch heute fast alle als beweisend anzusehen sind. Mit Ausnahme von LÖSENER und KONRICH werden diese bakteriologischen Funde von allen Forschern mit Typhusausbrüchen oder mit Einzelerkrankungen in Verbindung gebracht, die sämtlich zu derselben Zeit, wo die Wasseruntersuchungen unternommen worden sind, auftraten.

BECK lehnt jedoch diese Verbindung zwischen Typhuskeim im Wasser und Typhusausbruch bei der Seuche in Saargemünd ab (Juli und August 1904). Er gibt zu, daß in einer Quelle, die bei der Bevölkerung sehr beliebt war, am 8. 8. 1904 Typhuserreger gefunden worden seien, jedoch war es nach seiner Ansicht unerklärlich, daß 3 Wochen nach dem Brunnenschluß (30. 7.), „die Epidemie noch in Blüte war“. Sie erlosch am 27. 8. Nach seiner Meinung waren hier nicht das sicher verseuchte Trinkwasser, sondern die Bodenverhältnisse anzuschuldigen.

Die letzte Veröffentlichung über Typhusbakterien im Trinkwasser stammt nach der Zusammenstellung S. 90 von PASQUALE (1921) anlässlich der Epidemie in Trisungo. Wenn auch die eigentliche Infektionsquelle des Brunnenwassers unklar geblieben ist, so sind seine bakteriologischen Untersuchungsmethoden doch als eindeutig anzusehen.

Nach ihm sind in Italien von folgenden Forschern gleichfalls im Wasser Typhuskeime nachgewiesen worden: ABBAE in Turin, im Wasserleitungswasser von Bologna durch PAGLIARO und BADALONI, ferner in Florenz, in Fenis durch BERTERELLI, in Pavia durch MONTE, in Pisa durch SORMANI, in Verese durch RESSI und von DE BLASI in Albano-Laziale. Durch das Fehlen von Literaturangaben konnte ich diese Fälle nicht nachprüfen (mit Ausnahme der Mitteilung von SORMANI).

Im Vergleich zu Typhusausbrüchen, bei denen ein Nachweis nicht gelungen ist oder gar nicht unternommen wurde, mit den, nach Angaben der Verfasser, positiven Ergebnissen, ist der Prozentsatz letzterer gering. Unter den in der Zusammenstellung 5 angeführten Epidemien wurden, einschließlich der angezweifelte Resultate, bei 96 Typhuseuchen und gehäuften Typhuserkrankungen der pathogene Erreger 197mal gefunden, ferner gelang es bei 8 Paratyphuseuchen den Erreger 25mal zu isolieren, und 1mal wurde ein „*Bacillus pseudothyphicus*“ nachgewiesen.

SCHOPOHL führt 3 Ursachen an, die den *fehlenden Nachweis begründen* sollen:

1. Zu spät eingesetzte Untersuchungen, so daß das Bacterium bereits verschwunden ist.
2. Nur spärliches Vorhandensein der Bakterien, so daß sie dem Nachweis entgehen.

3. Fehlen eines eigentlichen Anreicherungsverfahrens, wie man es zum Beispiel bei der Cholera zur Verfügung hat. Es fehlt jedoch nicht nur das Anreicherungsverfahren, sondern es versagen auch nach KOLLE und HETSCH die Spezialnährböden. Außerdem gelingt der Nachweis im verdächtigen Wasser

angeblich auch deswegen so selten, weil durch die lange Inkubationszeit die Erreger im Wasser wegen ihrer beschränkten Lebensfähigkeit gar nicht mehr aufzufinden sein sollen, wenn der Typhus in Erscheinung getreten ist.

Diese Schwierigkeiten des bakteriologischen Nachweises sind mit die wesentlichen Gründe, die zu einer Ablehnung des *Bacterium typhi* als Ursache einer Wasserinfektion oder in seiner Zugehörigkeit zur Seuchenätiologie führen. STICKER meint, daß man bisher noch keine Beweise für einen Zusammenhang zwischen Typhuskeim und Typhuseuche habe. Noch weiter geht LISBOA, der den KOCH-EBERTH-GAFFKYSchen Erreger als Krankheitsursache des Bauchtyphus überhaupt ablehnt und als den in Frage kommenden pathogenen Makroorganismus ein filtrierbares Virus annimmt.

Sicher muß man bei der Beurteilung „auch der anscheinend klarsten Fälle“ vorsichtig sein, wie KONRICH in seinem Bericht über zwei Typhusgänge betont, denn bei der näheren örtlichen Untersuchung, die er mit GÄRTNER zusammen unternahm, kam er trotz einwandfreier Laboratoriumsergebnisse zu der Schlußfolgerung, daß beide Seuchen nicht durch das Trinkwasser, sondern durch Kontakt hervorgerufen worden seien. Oder es wurden Typhuskeime, in einigen Fällen auch solche des Paratyphus, nachgewiesen, ohne daß man einen Zusammenhang zwischen Wasser und Epidemie finden konnte.

Vergleicht man die Tabellen der einzelnen Forscher, *in denen die Trinkwasserepidemien durch Typhus denen aus anderer Ursache gegenübergestellt wurden, so kommt man zu keinem einheitlichen Ergebnis.* SCHÜDER fand unter 638 größeren und kleineren Typhuseuchen und 12 Einzelerkrankungen in den Jahren 1870 bis 1899 eine Beteiligung der Trinkwasserätiologie mit 70,8%, SCHLEGTENDAHL fand unter 862 Ausbrüchen des Bauchtyphus im Regierungsbezirk Aachen dagegen nur 33%, DÖNITZ kaum 16% bei den Untersuchungen in Berlin und SOLBRIG eine fast so niedrige Beteiligung im Regierungsbezirk Allenstein. Andererseits kommt der Bericht der Medizinal-Abteilung des Preußischen Kriegsministeriums (1900) zu der Schlußfolgerung, daß die Verbreitung der Typhuserkrankungen am häufigsten durch das Wasser erfolgt sei. PFEIFFER meint, daß in früheren Kriegen der Abdominaltyphus, Flecktyphus und der Rückfalltyphus „zusammengeworfen“ worden seien, „so daß es kaum gelingt, den Zahlenanteil des Typhus abzutrennen“. Eine genaue Mitteilung habe man erst aus dem Kriege 1870/71. „Die Wasserversorgung hat bei der Typhusausbreitung im Weltkriege nur eine geringe sekundäre Rolle gespielt, Fälle, in denen das Leitungswasser von Städten mit Typhusbacillen verseucht wurde, sind vorgekommen, haben aber für die Typhusmorbidity unserer Truppen nur eine verschwindende Bedeutung erlangt.“

Der außerordentlich geringe Anteil der Paratyphuserkrankungen durch Genuß verseuchten Trinkwassers im Vergleich mit den Bauchtyphusausbrüchen ist auch im Weltkrieg beobachtet worden. HÜBENER meint sogar, daß „von keiner Seite mit Sicherheit“ festgestellt wurde, daß „Wasser der Verbreitung der Seuche Vorschub“ geleistet hat. Andererseits beschreibt er selbst einen Seuchenausbruch, bei dem es 16mal in den verschiedenen Laboratorien gelang, den „Nachweis von Paratyphus im Trinkwasser“ zu erbringen. Ebenso veröffentlicht SCHAD eine Paratyphusepidemie (1934), bei der er den Beweis für das Vorliegen des echten Paratyphuserregers führen konnte. Die geringe Zahl der Paratyphusausbrüche erklärt HÜBENER mit der Annahme, es sei nur durch die geringe

Anzahl der Keime im Wasser in den meisten Fällen nicht „zur Auslösung der Krankheit im menschlichen Organismus“ gekommen.

Trotz der verschiedenen Einwände, die man gegen die sog. Wasserepidemien, sei es Typhus oder Paratyphus, geführt hat, besteht die Möglichkeit, daß Wasser eine, aber nicht die einzige Rolle in der Typhus- und Paratyphusätiologie spielen kann. Das Bacterium typhi wird allein nicht in jedem Falle eine Seuche hervorrufen können, zumal es „bevorzugte und gewissermaßen gegen *Baccharityphus* immune Städte gibt, bei denen trotz stärksten Verkehrs nie eine Seuche auftrat“, eine Feststellung, die besonders ZEISS und RODENWALDT betonen (325). Es müssen also zu den bakteriologisch begründeten Ursachen noch andere begünstigende Umstände hinzukommen, wie geographische, jahreszeitliche, oder solche, die durch die Umwelt bestimmt sind, Faktoren, die selbstverständlich neben der Krankheitsbereitschaft des Makroorganismus, wie sie z. B. auch die „eigenartige Altersdisposition des Typhus, die genotypisch die Jahre 15—40 bedingt“, stehen müssen.

Erst der Zusammenschluß aller dieser Erkenntnisse wird hoffentlich später uns die Typhusätiologie durch das Wasser einmal klären.

II. Zusammenstellung aus der Weltliteratur.

Zusammenstellung 4.

Typhus und Paratyphusausbrüche durch Wasser, insbesondere durch Trinkwasser, bei denen der Nachweis des Bact. typhi und paratyphi nicht gelungen ist.

MICHEL (206). *Ort des Typhusausbruchs*: Chaumont; *Jahreszeit der Epidemie*: 1845; *Epidemiologisches Bild*: Typhus endemisch; *Ursachen der Epidemie*: Der hochgelegene Ort liegt auf durchlässigem Kalkgestein. Das sich am Fuß des Gebirges ansammelnde Wasser wurde bei trockener Jahreszeit zum Ort hochgehoben. In dieser Zeit bedeutend höhere Morbidität.

BRANDT (25). *Ort des Typhusausbruchs*: Stettin, Bevölkerung und Militär; *Jahreszeit der Epidemie*: 1849—1859, hauptsächlich Sommer, Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Typhus-epidemien; *Ursachen der Epidemie*: Wahrscheinlich durch Eindringen von Oderwasser und Bodenwasser in undichte, eiserne Leitungsröhren sowie direkte und indirekte Entnahme von verseuchtem Oderwasser. Ausdünstungen des Bodens sind in erster Linie verantwortlich zu machen.

GEGENBAUER (85a). *Ort des Typhusausbruchs*: Wien; *Jahreszeit der Epidemie*: 1851 bis 1873; *Epidemiologisches Bild*: Sehr hohe Typhussterblichkeit: 1864: 412, 1855: 1584, 1857—1869: 2,10 auf 1000 Einwohner und 1,16 auf 1000 Einwohner (geringer Flecktyphusanteil); *Ursachen der Epidemie*: Kaiser Ferdinands-Wasserleitung und auch Hausleitungen mit „ganz ungenügend filtriertem“ Donaukanalwasser beliefert.

GEGENBAUER (85b). *Ort des Typhusausbruchs*: Wien; *Jahreszeit der Epidemie*: 1874 bis 1883; *Epidemiologisches Bild*: Mortalität 1873: 726, 1874: 372, 1875: 351. Morbidität 1877: 893 und Mortalität 337, 1880: 149 = 0,21 auf 1000; *Ursachen der Epidemie*: Absinken nach Einführung der Hochquellwasserleitung. Ansteigen der Mortalität um 1875 durch Hochwasser und Inbrauchnahme der alten Wasserleitung, Anstieg 1877 durch Wiedergebrauch des Donauwassers wegen Wassermangels.

TAVEL (291). *Ort des Typhusausbruchs*: Olten; *Jahreszeit der Epidemie*: 1855—1900; *Epidemiologisches Bild*: 1855 sehr schwere Epidemie, „Ende der 60er und anfangs der 70er Jahre“, 2 umschriebene Epidemien 1878, Oktober, etwa 150 Fälle, 12 in allen Quartieren, die städtisches Leitungswasser benutzten. 1893—1900 kein Typhusfall, 1900 expl. Epid. *Ursachen der Epidemie*: Mit voller Sicherheit auf infizierten Sodbrunnen zurückzuführen. In einem Hofgut im Sommer 1878 sehr schwere Epidemie, die Exkremente, das Badewasser usw. wurden in einen Tümpel geschüttet, der bei Gewitterregen in den Fluß „Dünner“ übertrat, der zum Quellgebiet der Wasserleitung gehörte, außerdem unvollkommene Betonröhren. 1893—1894 neue Wasserleitung mit Kalkmilchdesinfektion.

v. ARX (4). *Ort des Typhusausbruchs*: Olten; *Jahreszeit der Epidemie*: 1879—1888; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie seit 1855; *Ursachen der Epidemie*: Epidemie jedesmal nach langdauerndem äußerst niedrigem Wasserstand. Der ständige Schlammansatz in der Leitung wurde durch Bachwasser des „Dünnerbaches“ infiziert.

DÜNSCHMANN (57). *Ort des Typhusausbruchs*: Wiesbaden; *Jahreszeit der Epidemie*: 1859—1898; *Epidemiologisches Bild*: 1890 Höhepunkt im Sommer, nach 1890 im Herbst. Mortalität bis 1859: $16,2\text{‰}$, 1859—1870: $8,4\text{‰}$, 1870—1880: $3,8\text{‰}$, 1880—1890: $2,3\text{‰}$, 1891—1898: $1,1\text{‰}$; *Ursachen der Epidemie*: Bis 1859 wurden bei ungenügender Wasserzufuhr aus einem einwandfreien öffentlichen Brunnen das minderwertige Wasser von Pumpbrunnen verwendet, nach 1859 wurde die Zahl der öffentlichen Brunnen von 19 auf 37 vermehrt. Neben der schlechten Wasserversorgung noch schlechte Abortanlagen, dadurch leichte Infizierung des Grundwassers. 1890 zentrale Wasserleitung.

LIEBERMEISTER (178). *Ort des Typhusausbruchs*: Solothurn; *Jahreszeit der Epidemie*: 1865, Sommer; *Epidemiologisches Bild*: 1854—1855 schwere Epidemie, 1865, Mai—Juli, Morbidität 11. Im August plötzlich ansteigende Morbidität von 82 (Mortalität 14). „Dazu noch eine nicht unbeträchtliche Zahl.“ *Ursachen der Epidemie*: Es erkrankten nur Entnehmer der „Langendorfer“ Wasserleitung. Ein Bach, der von einem Irrenhaus, wo Typhus vorkam, verseucht wurde, infizierte die Wasserleitung.

LIEBERMEISTER (178). *Ort des Typhusausbruchs*: Zürich, Kaserne; *Jahreszeit der Epidemie*: 1865, Mai; *Epidemiologisches Bild*: Plötzlicher Ausbruch; *Ursachen der Epidemie*: Höchstwasser durch einen Sodbrunnen mit undichtem Mauerwerk, der 11 Fuß von einem Jauchtrog mit altem und neuen Gemäuer“ entfernt war. Nur Benutzer dieser Quelle erkrankten. Nach Brunnenschluß erlosch die Epidemie.

LIEBERMEISTER (178). *Ort des Typhusausbruchs*: Basel, „Schorenfabrik“; *Jahreszeit der Epidemie*: 1867; *Epidemiologisches Bild*: Schnell ansteigende Zahl von 45 Fällen, meist schwerere, viele außerordentlich schwer; *Ursachen der Epidemie*: Infiziertes Kanalabwasser gelangte unzweifelhaft in einem 14 m entfernten Brunnen, der viel benutzt wurde. Mit Brunnenschluß hörte die Epidemie auf.

BIERMER (18). *Ort des Typhusausbruchs*: Oerlikon bei Zürich; *Jahreszeit der Epidemie*: 1867, Sommer, Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 40; *Ursachen der Epidemie*: Ausbreitung in 12 Häusern, deren Bewohner 3 Brunnen benutzten, die von einer Quelle gespeist wurden. Abwässer, die auf die Erde der Brunnenstube und auf die Quellwiese gegossen worden waren, sind als Infektionsursache anzusehen.

Med. Abteilung des Kgl. preuß. Kriegsministeriums (199). *Ort des Typhusausbruchs*: Remilly; *Jahreszeit der Epidemie*: 1870, Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Infektionsherde in einzelnen Häusern. *Ursachen der Epidemie*: Dungwasser konnte bei anhaltendem Regen in einen benutzten Brunnen fließen. Nach Brunnenschluß keine weiteren Erkrankungen.

STOEHR (287). *Ort des Typhusausbruchs*: Gefrees bei Berneck (1500 Einwohner); *Jahreszeit der Epidemie*: 1870, Juni; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 68, Mortalität 14; *Ursachen der Epidemie*: Epidemie fast ausschließlich lokal im Gebiet einer Wasserleitung, die sehr defekte, hölzerne Röhren rührte, in welche leicht Straßenabwässer eindringen konnten. Nach Ausbesserung der Leitung verschwand die Epidemie.

GÄRTNER (84). *Ort des Typhusausbruchs*: Halle (Frankfurter Stiftung); *Jahreszeit der Epidemie*: 1871, Juli bis August; *Epidemiologisches Bild*: Explosive Morbidität 359; *Ursachen der Epidemie*: Schmutzwasser aus einem infizierten Graben drang durch die undichte Oberstollenwasserleitung, die den erkrankten Teil des Anstaltsgebietes versorgte.

ZUCKSCHWERDT¹ (326). *Ort des Typhusausbruchs*: Halle, Waisenhaus (700 Insassen); *Jahreszeit der Epidemie*: 1871; *Epidemiologisches Bild*: Binnen 4 Wochen Morbidität 279; *Ursachen der Epidemie*: Es erkrankten nur die Entnehmer der „Oberstollenwasserleitung“. Die gemauerte Kanalleitung der Grundwasserzuführung war zur betreffenden Zeit an einer Stelle unter einem schmutzigen Bach undicht geworden.

BIERMER (18). *Ort des Typhusausbruchs*: Winterthur; *Jahreszeit der Epidemie*: 1872, Februar; *Epidemiologisches Bild*: Früher sporadisch, im Januar 1872 3 einzelne Erkrankungen, im Februar rascher Anstieg (in 8—14 Tagen 1% der Bevölkerung). Ingesamte Morbidität 303; *Ursachen der Epidemie*: Tauwetter verursacht einen Einbruch von infiziertem Abwasser in einen Brunnen. Entnehmer von anderen Quellen blieben gesund.

¹ Es sind in der Folge mehrere Verfasser für einen Seuchenfall angegeben worden, um die Angaben vollständiger anführen zu können (s. a. Zusammenstellung 5).

KÖSTLIN (164). *Ort des Typhusausbruchs*: Teil von Stuttgart; *Jahreszeit der Epidemie*: 1872; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Frühjahrsregen drang mit verseuchtem Abwasser aus gedüngten Wiesen in die „Vogelsangleitung“.

BRUNNER (31). *Ort des Typhusausbruchs*: Fort Preußen der Festung Stettin, Pommer. Füs.-Regiment; *Jahreszeit der Epidemie*: 1872, April; *Epidemiologisches Bild*: Explosive lokale heftige Fiebererscheinungen, die zum Teil in Typhus übergingen. 15 fieberhafte Magenerkrankungen, 11 sicherer Typhus. Gesamte Morbidität 35; *Ursachen der Epidemie*: Senkgruben in durchlässigem Sand waren durch Grundwasser verseucht worden und hatten einen Brunnen infiziert, dessen Wasser allein von den Mannschaften der betreffenden Kaserne benutzt worden war.

HAEGLER (100). *Ort des Typhusausbruchs*: Lausen bei Basel; *Jahreszeit der Epidemie*: 1872; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 100; *Ursachen der Epidemie*: Ein durch Entleerungen von Typhuskranken infizierter Bach stand mit der Trinkwasser liefernden Quelle in Verbindung.

Ärztliche Mitteilung aus Baden (1). *Ort des Typhusausbruchs*: Welm im Schwarzwald (2373 Einwohner); *Jahreszeit der Epidemie*: 1872/1873; *Epidemiologisches Bild*: Milder Verlauf. Morbidität 300, Mortalität 15; *Ursachen der Epidemie*: Erhöhung der Typhusmorbidität seit 1866, wo eine Wasserleitung eingeführt wurde, die schlechtes Trinkwasser lieferte.

VALENTINER (306). *Ort des Typhusausbruchs*: Pyrmont, in 3 Häusern am Kaiserplatz und in 2 Häusern am Altenauplatz; *Jahreszeit der Epidemie*: 1873, Sommer; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 36, Mortalität 1; *Ursachen der Epidemie*: Die betroffenen Häuser erhalten Wasser von einer Pumpe. Zwischen dieser und einer Latrine befanden sich stark infizierte Erdschichten. Brunnenschluß im August 1873, Epidemieende im September 1873.

GERHARDT (89). *Ort des Typhusausbruchs*: Würzburg, Julius-Hospital; *Jahreszeit der Epidemie*: 1872—1873; *Epidemiologisches Bild*: Als Vorkrankheit Diarrhöe, 24 Typhuserkrankungen; *Ursachen der Epidemie*: Wahrscheinlich durch einen Pumpbrunnen, der schlechtes Wasser enthielt. Brunnenschluß Februar 1873. Von März 1873 bis Januar 1874 nur noch 3 Erkrankungen.

FROMMÜLLER (75). *Ort des Typhusausbruchs*: Fürth (unterer Stadtteil); *Jahreszeit der Epidemie*: Juni 1873 bis Juni 1874; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 59, Mortalität 9; *Ursachen der Epidemie*: Lokale Epidemie in fast allen Häusern, die einen Brunnen benutzten, in dessen Nähe sich eine versenkte Grube befand. Nach Zementierung derselben erlosch die Epidemie.

LORENZ (185). *Ort des Typhusausbruchs*: Nenzenheim (Mittelfranken, 700 Einwohner); *Jahreszeit der Epidemie*: 1874, November und Dezember; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 30; *Ursachen der Epidemie*: Von den Erkrankten bezogen 22 ihr Trinkwasser aus einem Brunnen, der an einem Haus mit Typhuserkrankten lag, außerdem bestanden sehr primitive, offene Dorfbrunnen, und von 50 Privatbrunnen lieferten nur 10 genießbares Wasser.

MORGAN (215). *Ort des Typhusausbruchs*: Dorf an der Ostküste von Glamerganshire (1700 Einwohner); *Jahreszeit der Epidemie*: 1874, 2. Oktoberhälfte; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 85; *Ursachen der Epidemie*: Wasserlauf, der durch Abwasser aus einem Typhushaus verseucht wurde, war als Trinkwasser verwendet worden.

MÜLLER (216). *Ort des Typhusausbruchs*: Eberbach (Württemberg); *Jahreszeit der Epidemie*: Ende August 1874 bis Mai 1875; *Epidemiologisches Bild*: In ungewöhnlich heftiger Weise auftretende Epidemie. Explosiv im August in 3 Häusern, Höhepunkt Oktober-November; *Ursachen der Epidemie*: Starke Gewitterregen hatten durch Einschwemmung eine Quelle in einem Keller infiziert. Die ersten Erkrankten hatten einen Brunnen, gespeist von dieser Quelle, benutzt. Noch 3 andere Brunnen wurden als verseucht erkannt.

JACOBI (132). *Ort des Typhusausbruchs*: Breslau; *Jahreszeit der Epidemie*: 1874, Epidemieausbruch Dezember; *Epidemiologisches Bild*: Lokale Epidemie. Im Januar Massenerkrankungen, ein Teil mehr Gastroenteritis und Brechdurchfälle. Morbidität 202; *Ursachen der Epidemie*: Epidemie war auf 9 Häuser beschränkt. Der Frost zwang zur Benutzung eines Hofbrunnens, dessen obere Verkleidung defekt war. Entleerungsstelle von Geschirr am Brunnen.

THORNE (299). *Ort des Typhusausbruchs*: Lewes; *Jahreszeit der Epidemie*: Um¹ 1874; *Epidemiologisches Bild*: Binnen 3 Wochen in rascher Folge 450 Erkrankungen; *Ursachen*

¹ Bei ungenauer Orig.-Lit.-Angabe der Jahreszahl in den folgenden Fällen immer „Um“.

der Epidemie: Typhus in 27% der Wohnungen, die ihr Trinkwasser von der „Lewes Waterwork Comp.“ bezogen. In 6% in Wohnungen andere Wasserversorgung.

HART (110). *Ort des Typhusausbruchs*: Gunnislake; *Jahreszeit der Epidemie*: 1875; *Epidemiologisches Bild*: Epidemie in ungefähr 100 Häusern, Morbidität 143; *Ursachen der Epidemie*: Von 1916 Entnehmern des „Stollwassers“ erkrankten 183, von anderen Wasserentnehmern nur 5. Kurz vor der Epidemie waren Entleerungen von 2 Typhuskranken vor einem heftigen Regen auf einem Müllhaufen in Nähe des Stollwassers geschüttet worden.

BROWN (30). *Ort des Typhusausbruchs*: Mansfield (Pennsylvanien), Normalschule, 69 Schüler; *Jahreszeit der Epidemie*: 1875, Ende Oktober, Anfang Dezember; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 53; *Ursachen der Epidemie*: Wahrscheinlich durch Trinkwasser aus 2 verdorbenen Brunnen.

HART (110). *Ort des Typhusausbruchs*: Abertillery (Monmouth); *Jahreszeit der Epidemie*: Ø; *Epidemiologisches Bild*: Epidemie in einem Bezirk von 100 Häusern; *Ursachen der Epidemie*: Die befallenen Häuser bezogen ihr Wasser aus einer Quelle vom Fuße eines zerklüfteten Sandsteinhügels, auf dem unter anderem einige Landhäuser lagen, worin sich der primäre Typhusfall ereignet hatte.

THORNE-THORNE (300). *Ort des Typhusausbruchs*: Bradfort, Wilts; *Jahreszeit der Epidemie*: Ø; *Epidemiologisches Bild*: Einwohner von 2 Häusern und 20 Schulkinder erkrankten; *Ursachen der Epidemie*: Eine Quelle, die die beiden Häuser und die Schulkinder versorgte, war durch ihre Lage neben einen schadhafte Steinkanal, der durch Abgänge eines Typhuskranken verseucht worden war, infiziert worden.

MÜLLER (216). *Ort des Typhusausbruchs*: Oberkollwangen (232 Einwohner); *Jahreszeit der Epidemie*: Oktober 1875 bis Januar 1876; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 30; *Ursachen der Epidemie*: Abwässer aus einem Typhushaus verseuchten eine Quelle. Kein einziger Typhusfall bei Entnahme aus anderem Trinkwasser.

ALLIX (3). *Ort des Typhusausbruchs*: Auxerre; *Jahreszeit der Epidemie*: 1875, September; *Epidemiologisches Bild*: Plötzliche Erkrankung bei einer großen Zahl; *Ursachen der Epidemie*: Nur Entnehmer eines bestimmten Leitungswassers erkrankten. Typhusdejekt. von einer vom 15.—25. August erkrankten Frau konnten nachweisbar durch die durchlässige Juraformation in eine Quelle der Leitung eingedrungen sein.

NIERICKER (220). *Ort des Typhusausbruchs*: Untersippenthal (Baden) (1058 Einwohner); *Jahreszeit der Epidemie*: 1877, September bis Mitte Oktober; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 69; *Ursachen der Epidemie*: Vermutlich durch Verseuchung eines Dorfbrunnens, der schadhafte hölzerne Rohrleitung hatte, die in einem Bach verliefen. Durch Abwässer aus einem Hause, wo im August Typhuserkrankung vorgekommen war, war ein Teich und damit der oben erwähnte Bach infiziert worden.

SKREČKA (281). *Ort des Typhusausbruchs*: Berlin, Spandauer Straße 48—49; *Jahreszeit der Epidemie*: 1877, Juli; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 53, Mortalität 1, lokal in einem Haus und einem Nebenhause; *Ursachen der Epidemie*: Wasser eines Pumpbrunnens des Hauses 49 war ausschließlich Trinkwasserlieferant. Auch Bewohner von anderen Häusern waren dadurch erkrankt. Verunreinigung leicht möglich durch Aufgrabungen in einem Hof. Schlammfang und Ausgußleitung für Abwässer neben dem Brunnen.

SIMMONS (279). *Ort des Typhusausbruchs*: Yokohama (1 Quartier); *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1877; *Epidemiologisches Bild*: Vorher Diarrhöen, dann isolierter Typhusausbruch. Nach und nach 23 Fälle; *Ursachen der Epidemie*: Das Quartier hatte eigene hölzerne Wasserleitung, die quer durch eine breite Schleuse ging. Die Nachbarschaft war ohne Typhus.

SCHMIDTS Jahrbuch (268). *Ort des Typhusausbruchs*: Gerlachsheim, Hauptstraße; *Jahreszeit der Epidemie*: 1878, Dezember; *Epidemiologisches Bild*: Binnen 3 Wochen eine Morbidität von 52 Fällen; *Ursachen der Epidemie*: Erkrankungen in der wohlhabenden Bevölkerung der Straße, die Wasser vom Planbrunnen tranken. Nachweisbare Verunreinigung durch Straßenabwässer und infizierte Abwässer aus einem Typhushaus.

THOINOT (294). *Ort des Typhusausbruchs*: Troyes; *Jahreszeit der Epidemie*: 1878—1886; *Epidemiologisches Bild*: Schwerste Epidemie von insgesamt 417 Todesfällen; *Ursachen der Epidemie*: Trinkwasser aus einem Nebenfluß der „Seine“, die direkt mit 487 Latrinen kommunizierte. 2586 völlig undichte Latrinen (Trinkwasser aus 6—20 m tiefen Brunnen). Völlig undichte Ausmauerung der Sammelkanäle.

ROUX (256). *Ort des Typhusausbruchs*: Angoulême, Garnison 3290 Mann; *Jahreszeit der Epidemie*: 1877—1886, 1887, Januar bis Juni; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 1799,

Mortalität 301, Morbidität 332, Mortalität 30; *Ursachen der Epidemie*: Die Flüsse „Charente“ und „Touvre“ lieferten das Trinkwasser. Ersterer empfing oberhalb der Entnahmestelle 2 Sammelkanäle, die „Touvre“ oberhalb der Stadt die Exkremente der Stadt „Ruelle“.

GUÉNAU DE MUSSY (98). *Ort des Typhusausbruchs*: Catenham, Vorstadt von London, sowie eine 12 km entfernte Irrenanstalt; *Jahreszeit der Epidemie*: 1879, Februar; *Epidemiologisches Bild*: In 2 Wochen Morbidität von 47. In der Irrenanstalt Morbidität von 38; *Ursachen der Epidemie*: Nur Benutzer der allgemeinen Wasserleitung erkrankten, ausgenommen 2 Personen, die aus Brunnen entnommen, aber in Typhushäuser verkehrt hatten. Auch die Irrenanstalt erhielt dasselbe Leitungswasser. 14 Tage vor der Epidemie war das Wasserreservoir durch Typhuskranke verseucht worden.

GRAU (93). *Ort des Typhusausbruchs*: Tann a. d. Röhn; *Jahreszeit der Epidemie*: 1879, Februar bis April; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 33; *Ursachen der Epidemie*: Ausbruch in Nähe eines verdorbenen Brunnens, in dem infizierte Abwässer von einem Gasthof mit Typhuskranken einfließen konnte.

BARDOC (7). *Ort des Typhusausbruchs*: Dorf Monts; *Jahreszeit der Epidemie*: 1879, Juli; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 14, Mortalität 4; *Ursachen der Epidemie*: Im November 1878 2 Typhusfälle im hochgelegenen Dorfteich. Typhusepidemie in Häusern, die das Trinkwasser aus einer Quelle entnahmen, deren Überfülle als Waschwasser benutzt wurde. Entnehmer von anderen Quellen blieben gesund.

GUÉNAU DE MUSSY (93). *Ort des Typhusausbruchs*: Insel Capri, Bevölkerung und Garnison; *Jahreszeit der Epidemie*: 1881, Frühjahr; *Epidemiologisches Bild*: 10—12 Tage nach Benutzung des Trinkwassers 15 Erkrankungen in der Garnison sowie Typhus in der Bevölkerung; *Ursachen der Epidemie*: Trockenheit zwang zur Einfuhr von Trinkwasser, das verseucht worden war, in Fässern aus Neapel. Danach Ausbruch der Epidemie. Nach Regen wieder Trinkwasser aus Capri und damit Aufhören der Epidemie.

GAFFKY (78). *Ort des Typhusausbruchs*: Wittenberg a. d. E. (Kaserne); *Jahreszeit der Epidemie*: 1882, April bis Juni; *Epidemiologisches Bild*: 4 Wochen nach einigen Fällen explosiver Ausbruch. Mitte April mit einer Morbidität von 22 bis Juli eine Morbidität von 90; *Ursachen der Epidemie*: Es wurde angenommen, daß eine undichte Latrine das Grundwasser und damit die Brunnen verseucht hatte.

GUÉNAU DE MUSSY (98). *Ort des Typhusausbruchs*: Auxerre (16 000 Einwohner); *Jahreszeit der Epidemie*: 1882, Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Rasch hintereinander 700—800 Fälle; *Ursachen der Epidemie*: Erkrankungen lediglich bei Entnahme der „Vallan-Wasserleitung“. Das Vallanreservoir war durch eine Düngerstätte infiziert worden.

RAMDOHR (242). *Ort des Typhusausbruchs*: Oschatz (Kaserne); *Jahreszeit der Epidemie*: 1882, Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 7; *Ursachen der Epidemie*: Die Wasserleitung führte „Döllnitzbachwasser“. Der Bach durchfloß 3 Typhusdörfer, wo bis 23. Dezember 28 Fälle bekannt worden waren. Eine Verseuchung des Baches war leicht möglich.

Med. Abteilung des Kgl. Preuß. Kriegsministeriums (199). *Ort des Typhusausbruchs*: Friedland (Fußart.-Regt); *Jahreszeit der Epidemie*: 1882, August/September; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 102; *Ursachen der Epidemie*: Einzelne an Diarrhöen leidende Soldaten verseuchten einen Brunnen (Fäkalien in unmittelbarer Nähe), der von Soldaten benutzt worden war.

Med. Abteilung des Kgl. Preuß. Kriegsministeriums (199). *Ort des Typhusausbruchs*: Bromberg (Kaserne); *Jahreszeit der Epidemie*: 1882—1884, Berichtsjahr; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Infiziertes Latrinenwasser gelangte in einen Brunnen.

Med. Abteilung des Kgl. Preuß. Kriegsministeriums (199). *Ort des Typhusausbruchs*: Aschersleben (Kaserne); *Jahreszeit der Epidemie*: 1882—1884, Berichtsjahr; *Epidemiologisches Bild*: Kleine Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: „Eine“flußwasser, das durch Abwässer möglicherweise verseucht worden war, wurde als Trinkwasser benutzt. Oberhalb der Stadt war wahrscheinlich das Flußwasser durch Typhuskranke verseucht worden.

EICHHORST (60, 47a). *Ort des Typhusausbruchs*: Zürich; *Jahreszeit der Epidemie*: 1884, Sommer; *Epidemiologisches Bild*: Früher kleine, jetzt heftige Epidemie; *Ursachen der Epidemie*: Verunreinigung des aus der „Limmat“ bzw. aus dem See geschöpften Brauchwassers. Verwendung zum Teil unfiltriert. Hauskomplex mit anderer Wasserversorgung blieb verschont.

HEIDENHAIN (114). *Ort des Typhusausbruchs*: Vorstädte Cöslins; *Jahreszeit der Epidemie*: Bis 1884; *Epidemiologisches Bild*: Typhus endemisch; *Ursachen der Epidemie*: Nur die mit Brunnen versorgten Vorstädte waren befallen worden. Mit Anschluß an die Stadtwasserleitung hörte die Epidemie auf.

HELWIG (116). *Ort des Typhusausbruchs*: Mainz (Kaserne und Bevölkerung); *Jahreszeit der Epidemie*: 1884, Sommer; *Epidemiologisches Bild*: Bevölkerung: Morbidität 129, Mortalität 13; Kaserne: Morbidität in den Jahren 1874—1884 11, 1884 58. Außergewöhnlich lange Inkubation und sehr langsamer Verlauf im Jahre 1884; *Ursachen der Epidemie*: Alle Erkrankten hatten Selterwasser getrunken, das aus einem Brunnenwasser hergestellt wurde. Der Deckel des Brunnens lag in einem gleichen Niveau mit einer Flußrinne, die verseuchte Abwässer von einem Typhushaus führte und den Brunnen leicht infizieren konnte.

BALLIET (6). *Ort des Typhusausbruchs*: Thoiry bei Genf; *Jahreszeit der Epidemie*: 1884, Juli-August; *Epidemiologisches Bild*: Bis 23. August Morbidität 15; *Ursachen der Epidemie*: 18 Haushaltungen, wo der Typhus auftrat, hatten einen Brunnen benutzt, in dessen Nähe Typhuswäsche gewaschen worden war.

VON HASELBERG (111). *Ort des Typhusausbruchs*: Stralsund; *Jahreszeit der Epidemie*: 1884—1900; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität im Jahre 1884 betrug 5737; *Ursachen der Epidemie*: Bis 1894 stammte das Gebrauchswasser aus Teichen, das Trinkwasser aus Brunnen. Nach Anlage einer neuen einwandfreien Wasserleitung sofort erhebliche Abnahme der Morbidität, jetzt fast kein Typhusfall mehr.

BORDES (22). *Ort des Typhusausbruchs*: Aricansz-Dessus; *Jahreszeit der Epidemie*: 1885—1888; *Epidemiologisches Bild*: Typhus endemisch; *Ursachen der Epidemie*: Unausgesetzte Infektion eines Baches, der das Trinkwasser lieferte, durch Abwässer. Entnehmer von anderem Trinkwasser blieben verschont.

VULLIET (314). *Ort des Typhusausbruchs*: Genf; *Jahreszeit der Epidemie*: 1884, Januar bis Mai; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie, plötzlich zahlreiche Fälle von gutartigen Diarrhöen, 14 Tage später rasche Typhusausbreitung, vom 1. Januar bis 3. Mai. Morbidität 1600; *Ursachen der Epidemie*: Nur die mit „Rhonewasser“ versorgten Stadtteile beteiligten sich an der Epidemie. Dieses Wasser war leicht durch oberhalb einfließende Kloakenwässer zu infizieren.

Med. Abteilung des Kgl. Preuß. Kriegsministeriums (199). *Ort des Typhusausbruchs*: Breslau (Kaserne); *Jahreszeit der Epidemie*: 1884—1885; *Epidemiologisches Bild*: Rasch hintereinander „typhöse“ Erkrankungen; *Ursachen der Epidemie*: Erkrankte hatten einen Brunnen benutzt, der in der Nähe eines Hauses mit Typhusfällen stand.

PFUHL (237). *Ort des Typhusausbruchs*: Altona (Inf.-Regt.); *Jahreszeit der Epidemie*: 1885, Sommer; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 49, Mortalität 1 (9 Erkrankte mit Ikterus); *Ursachen der Epidemie*: Oberhalb der Elbe in den letzten Jahren große Ausdehnung des Typhus. Alle Abwässer von Hamburg gingen in die Elbe, in der die Truppe badete. Sofortiges Aufhören der Epidemie nach Ausrücken in das Manöver.

SIMMONDS (280). *Ort des Typhusausbruchs*: Hamburg; *Jahreszeit der Epidemie*: 1885; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Gelegentlich konnten mit der Flutwelle, die unterhalb der Elbe einfloß, Kloakenwässer stromaufwärts getragen werden, so daß möglicherweise dadurch eine Infektion des aus der Elbe entnommenen Trinkwassers entstanden sein konnte.

HAUSER und KREGLINGER (112). *Ort des Typhusausbruchs*: Triberg; *Jahreszeit der Epidemie*: 1885; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: In die „Gutach“, die die Wasserleitung versorgte, gelangten oberhalb der Entnehmerstation Abwässer von einem Typhuskranken. Ausbreitung der Epidemie entlang dem Flußlauf.

HELMKAMPF (115). *Ort des Typhusausbruchs*: Kranichfeld (Thüringen, etwa 1600 Einwohner); *Jahreszeit der Epidemie*: 1885, Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 27; *Ursachen der Epidemie*: Fälle durch die ganze Stadt verteilt. Gemeinsam bei 21 Erkrankten der Genuß von „Stubenquellwasser“, deren „tributäres“ Gebiet in zerklüftetem Muschelkalk liegt, wo mehrere Dörfer sich befinden. „Von dort muß die Infektion erfolgt sein.“

CHARRIN (42). *Ort des Typhusausbruchs*: Épinay-sous-Sénart; *Jahreszeit der Epidemie*: 1886, Sommer und Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 17; *Ursachen der Epidemie*: Die Erkrankten benutzten mit Ausnahme von zweien einen Hofbrunnen, der durch die dicht danebenstehende Abtrittgrube infiziert worden war.

FALK (63). *Ort des Typhusausbruchs*: Berlin, Dorf Nowawes; *Jahreszeit der Epidemie*: 1886, November, Dezember; *Epidemiologisches Bild*: Schnell hintereinander ganz schwere

„Unterleibstyphe“; *Ursachen der Epidemie*: Die Epidemie war auf die Wasserentnahme beschränkt, die einem Straßenbrunnen, der wahrscheinlich durch einen Typhuskranken im Frühjahr verseucht worden war, benutzt hatten.

FRATINI (71). *Ort des Typhusausbruchs*: Pierre (kleiner Ort); *Jahreszeit der Epidemie*: 1887; *Epidemiologisches Bild*: Von 49 Personen erkrankten 22; *Ursachen der Epidemie*: Es erkrankten nur Benutzer eines Zysternenwassers, das aus gesammelten Regenwasser bestand und im März durch einen Typhusfall verunreinigt worden war.

CHAUDON (43). *Ort des Typhusausbruchs*: Baalborn; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1887 (Juni); *Epidemiologisches Bild*: Vom 4.—19. Juni plötzlich 52 Erkrankungen. Insgesamt eine Morbidität von 140 ($\frac{1}{3}$ der Einwohner) und Mortalität von 14 Fällen; *Ursachen der Epidemie*: Angenommen wurde eine Brunneninfektion durch Überschwemmung nach Gewitterregen.

CHANTEMESSE und WIDAL (40). *Ort des Typhusausbruchs*: Paris; *Jahreszeit der Epidemie*: 1887—1889; *Epidemiologisches Bild*: 1887 zahlreiche Typhusfälle, 1888 sehr seltene, 1889 sehr zahlreiche Erkrankungen; *Ursachen der Epidemie*: 1887 kurz nach der „Seinewasser“-verteilung. 1888 keine „Seinewasser“-verteilung. 1889 „Seinewasser“-verteilung und Erkrankungen besonders im Seine-Arondissement.

CLUZON (44). *Ort des Typhusausbruchs*: Vernon; *Jahreszeit der Epidemie*: 1887, September; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv Anfang September, Morbidität 22; *Ursachen der Epidemie*: Die Epidemie beschränkte sich auf eine Kompanie, deren Trinkwasser von Typhuswäse verseucht worden war.

DEMUTH (50). *Ort des Typhusausbruchs*: Altleiningen; *Jahreszeit der Epidemie*: 1887, Dezember; *Epidemiologisches Bild*: Explosive Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Brunnenwasser hatte deutlichen Zufluß von einer Düngerstätte. Dadurch erkrankten sämtliche Bewohner eines Doppelhauses mit einer Ausnahme.

DEMUTH (50). *Ort des Typhusausbruchs*: Frankenthal; *Jahreszeit der Epidemie*: \emptyset *Epidemiologisches Bild*: Explosive Epidemie. In 5 Häusern in wenigen Tagen eine Morbidität von 18 Fällen; *Ursachen der Epidemie*: Alle hatten verseuchtes Brunnenwasser getrunken Vorher war ein an Typhus erkranktes Kind in eines dieser Häuser gebracht worden.

BOECKER (20). *Ort des Typhusausbruchs*: Potsdam (Lehr-Inf.-Regt.); *Jahreszeit der Epidemie*: 1888, Juni bis Juli; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 17; *Ursachen der Epidemie*: Benutzung der auf Grund einer Untersuchung als ungeeignet bezeichnetes Trinkwasser aus der Wasserleitung vom „Ruinenberg“. Das Wasser stammte aus der leicht zu verunreinigenden Havelbucht und stand lange Zeit bis zum Gebrauch im offenen Havelbassin. Trotz Schnellfiltrat grünlich-trübes Aussehen und bitterer Geschmack.

SCHÜLER (273). *Ort des Typhusausbruchs*: Lyck (Ulanen-Regt.); *Jahreszeit der Epidemie*: 15. Oktober 1888 bis Ende Februar 1889; *Epidemiologisches Bild*: 23 „typhöse“ Erkrankungen; *Ursachen der Epidemie*: Verwendung von verseuchtem Seewasser als Genußwasser. Nach Verbot deutliche Abnahme der Morbidität, 2 später Erkrankte gaben den Seewassergenuß zu. Das Wasser war durch Unrat aus anliegenden Häusern verseucht worden.

SCHNEIDER (269). *Ort des Typhusausbruchs*: Lyck (Soldaten); *Jahreszeit der Epidemie* \emptyset ; *Epidemiologisches Bild*: Mehrere Mannschaften; *Ursachen der Epidemie*: Genuß des von den Stadtabwässern verseuchten „Lycksees“.

Korpsarzt des 11. Armeekorps (162). *Ort des Typhusausbruchs*: Marburg (Militär); *Jahreszeit der Epidemie*: 1888, Mai bis Juli; *Epidemiologisches Bild*: 19 Mannschaften erkrankten; *Ursachen der Epidemie*: In den heißen Monaten war aus zwei verbotenen Brunnen Trinkwasser entnommen worden.

Sanitätsbericht der Kgl. Preuß. Armee (260—263). *Ort des Typhusausbruchs*: Königsberg i. Pr., Mühlhausen i. E., Neustadt O.S., Posen, Graudenz; *Jahreszeit der Epidemie*: 1888—1889 (Berichtsjahr); *Epidemiologisches Bild*: Typhuserkrankungen; *Ursachen der Epidemie*: Das Trinkwasser wurde mit größerer oder geringerer Wahrscheinlichkeit als Typhusquelle beschuldigt.

SEYDEL (277). *Ort des Typhusausbruchs*: Königsberg i. Pr.; *Jahreszeit der Epidemie*: 1888, Mai bis August; *Epidemiologisches Bild*: Bis Mai sporadisch, vom 6.—13. Mai Morbidität 86, vom 13.—19. Mai Morbidität 195, bis 15. August Morbidität 3, Mortalität 7; *Ursachen der Epidemie*: Im Sommer und Herbst 1887 im Sammelgebiet der Wasserleitung mehrfach lokale Epidemie. Infektion der Wasserleitung durch unzureichende Filteranlagen, die zum Teil fast 1 Jahr nicht gereinigt worden waren.

YERSIN (323). *Ort des Typhusausbruchs*: Meiringen a. d. Aar; *Jahreszeit der Epidemie*: 1888, Mai bis Juli; *Epidemiologisches Bild*: In der Umgebung Typhus endemisch. Ende Mai fast explosiv; *Ursachen der Epidemie*: Vorwiegend Erkrankungen bei Benutzung einer Wasserleitung, deren schadhafte hölzerne Röhren verseuchtem Abwasser ausgesetzt worden waren.

GÄRTNER (82). *Ort des Typhusausbruchs*: Soest (Westfalen); *Jahreszeit der Epidemie*: 1889—1893, Höhepunkt September (1892 Höhepunkt September und Dezember); *Epidemiologisches Bild*: (Früher endemisch) 1889 August bis Januar 1890; 1892, August bis 1893, März Morbidität 437 (2 Ausbrüche, 2,8% der Einwohner); *Ursachen der Epidemie*: Wahrscheinlich durch Wasserinfektion. — Explosiver Charakter der 1. Epidemie deutete auf Wasserinfektion. Bei der 2. Epidemie waren 1044 Häuser = 41% an die allgemeine Wasserleitung, 741 Häuser = 7,5% waren an die allgemeine Wasserleitung nicht angeschlossen. Rascher Ausbruch und gleichmäßige Verteilung als Hinweis auf die Wasserinfektion anzusehen. Es bestanden verschiedene Infektionsmöglichkeiten des Wassers.

LÉCUYER (171). *Ort des Typhusausbruchs*: Bourg; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1888; *Epidemiologisches Bild*: Lokale Epidemie, Morbidität 6; *Ursachen der Epidemie*: Alle Erkrankten hatten Trinkwasser aus einem 2 m tiefen Brunnen, der neben einem Dunghaufen lag, entnommen.

POUCHET (240). *Ort des Typhusausbruchs*: Joigny; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1888; *Epidemiologisches Bild*: Typhus endemisch; *Ursachen der Epidemie*: Besonders starke Häufung von Typhuserkrankungen in einem Häuserkomplex, dessen Bewohner ihr Wasser aus einem Brunnen entnahmen, der durch mangelhafte Kanalisation stark verunreinigt worden war.

FRÄNKEL und PIEFKE (72). *Ort des Typhusausbruchs*: Berlin; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1889 (Höhepunkt Februar bis März); *Epidemiologisches Bild*: Morbidität betrug im Jahre 1888 15, im Jahre 1889 688; *Ursachen der Epidemie*: Typhus im scharf umgrenzten Gebiet des „Stralauer Wasserwerks“. Im Winter wurde das Spreewasser mit viel zu hoher Geschwindigkeit durch die Sandfilter gejagt und so ungenügend gereinigt.

SAARNOW (257). *Ort des Typhusausbruchs*: Stadt und Dorf Kehl (Bad. Pionier-Bat.); *Jahreszeit der Epidemie*: 1889, Juli; *Epidemiologisches Bild*: Plötzlich 3 Fälle in 19 Tagen, „5 ausgebildete Typhen und 16 leichtere typhöse Erkrankungen mit tödlicher Folge“; *Ursachen der Epidemie*: Nach Art der Epidemie scheinbare Trinkwasserinfektion. Erlöschen der Epidemie nach Anlage neuer Brunnen.

WEISS (317). *Ort des Typhusausbruchs*: Essen und Umgebung; *Jahreszeit der Epidemie*: 1889, Juli bis August (Höhepunkt Juli bis gegen September); *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 1013, Mortalität 67; *Ursachen der Epidemie*: Nur die Arbeiter der Krupffabrik, die außerhalb der eigenen Kolonie wohnten, erkrankten. Die Kolonie hatte eigene Wasserleitung.

LATHAN (170). *Ort des Typhusausbruchs*: Beverley (England); *Jahreszeit der Epidemie*: 1889; *Epidemiologisches Bild*: Typhus war wiederholt ausgebrochen; *Ursachen der Epidemie*: Nachweislicher Übertritt von Schmutzwasser eines Dorfes in das Wasser der Wasserleitung.

THOINOT (295). *Ort des Typhusausbruchs*: Bar-le-Duc (etwa 20 000 Einwohner); *Jahreszeit der Epidemie*: 1889; *Epidemiologisches Bild*: Schwere Epidemie, Mortalität 154, auch später noch gehäufte Erkrankungen; *Ursachen der Epidemie*: Erkrankungen im Gebiet der sog. Kalkquellen, die mit einem „Erdsturz“ in Nähe eines Dorfes, in dem Düngewässer flossen, nachweislich in Verbindung standen.

Sanitätsbericht der Kgl. Preuß. Armee (261). *Ort des Typhusausbruchs*: Spandau (Garde-Regt. zu Fuß); *Jahreszeit der Epidemie*: 1889—1890 (Berichtsjahr); *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 4; *Ursachen der Epidemie*: Verdacht auf Genuß von minderwertigem „Mühlgrabenwasser“. Absperrung bewirkte Erlöschen der Erkrankungen.

Sanitätsbericht der Kgl. preuß. Armee (261). *Ort des Typhusausbruchs*: Osnabrück (Ostfries. Inf.-Regt.); *Jahreszeit der Epidemie*: 1889/1890 (Berichtsjahr) Mai bis August; *Epidemiologisches Bild*: 2 Gruppenerkrankungen: 1. Morbidität 8, 2. Morbidität 22; *Ursachen der Epidemie*: Abhängigkeit der Gruppenerkrankungen vom jeweiligen Schluß oder Wiedereröffnung eines mangelhaft abgedeckten Schachtbrunnens. „Ganz hervortretender Einfluß auf Trinkwasser auf typhösen Erkrankungen.“

Sanitätsbericht der Kgl. Preuß. Armee (261). *Ort des Typhusausbruchs*: Oppeln (Oberschles. Inf.-Regt. und Bevölkerung); *Jahreszeit der Epidemie*: 1889—1890 (Berichtsjahr); *Epidemiologisches Bild*: Gleichzeitig mit Bewohner von 2 Häusern 4 Erkrankungen; *Ursachen*

der Epidemie: Alle benutzen denselben Brunnen. Nach Schluß desselben hörte die Epidemie auf.

BARRY (8). *Ort des Typhusausbruchs*: Darlington, Stockton, Middlesborough (England, Tal des Teesflusses); *Jahreszeit der Epidemie*: 1890, September, Oktober, 1891, Januar; *Epidemiologisches Bild*: Beide Epidemien explosiv und schwer, insgesamte Morbidität 1463; *Ursachen der Epidemie*: Alle Erkrankten benutzten die Wasserleitung, die ihr Wasser vom „Theesfluß“ erhielt. Jedesmal wurden ungefähr 6 Wochen vor den beiden Epidemien bei plötzlich hohem Wasserstand durch den Fluß Unratmengen von seinem Ufer aufgenommen.

SCHNEIDER (269). *Ort des Typhusausbruchs*: Goldap; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1890; *Epidemiologisches Bild*: 21 Erkrankungen unter der Bevölkerung sowie 1 Soldat; *Ursachen der Epidemie*: Genuß von verdorbenem Brunnenwasser.

WEISS (318). *Ort des Typhusausbruchs*: Meiningen (Thür. Inf.-Regt. und Bevölkerung); *Jahreszeit der Epidemie*: 1890, Juni bis Juli; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität: Unter den Mannschaften 13, unter der Bevölkerung 10; *Ursachen der Epidemie*: Sämtliche erkrankten Soldaten sowie 6 von der Bevölkerung hatten in einer Wirtschaft verkehrt, in der ein schadhafter Kesselbrunnen neben einer sehr primitiven Abortgrube stand. Dieser Brunnen lieferte Trink- und Gebrauchswasser.

GRÜNBAUM (96). *Ort des Typhusausbruchs*: Einbeck (Militär und Bevölkerung); *Jahreszeit der Epidemie*: 1890, Dezember bis März 1891; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität des Militärs 5, der Bevölkerung 10; *Ursachen der Epidemie*: Keimeinschwemmung durch starken Regen Ende November in 2 Brunnen, aus denen trotz Verbotes die Soldaten getrunken hatten, wurde als wahrscheinliche Ursache angesehen. Die Erkrankten unter der Bevölkerung hatten sämtlich einen Straßenbrunnen benutzt, dessen Inhalt „Jauchengrubeninhalt nicht unähnlich“ war. Brunnenschluß bewirkte Erlöschen der Epidemie.

Gen. Sanitätsbericht des 1. Armeekorps (87). *Ort des Typhusausbruchs*: Darkehmen (Soldaten); *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1890; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 49; *Ursachen der Epidemie*: Typhuswäsche verseuchte nachweislich oberhalb des Quartiers das Flußwasser der „Angerappe“, vom Trinkwasserversorgungsgebiet dieses Flusses ging die Epidemie aus.

HAASE (99). *Ort des Typhusausbruchs*: Müllhausen i. E. (Dragoner-Regt.); *Jahreszeit der Epidemie*: 1890, Juli bis August; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 37; *Ursachen der Epidemie*: Unmittelbar nach einer anstrengenden Übung hatten alle von einem mit Fäkalien verunreinigten Brunnen in Thann getrunken.

HORNKOHL (121). *Ort des Typhusausbruchs*: Glogau (Pionier-Bat.); *Jahreszeit der Epidemie*: 1890, August bis September; *Epidemiologisches Bild*: Bei der Bevölkerung Typhus endemisch, bei den Soldaten im August Morbidität 23, im September 5; *Ursachen der Epidemie*: Alle Erkrankten hatten im erhitzten Zustand Wasser eines verdorbenen Brunnens Anfang August getrunken.

PEDELL (229). *Ort des Typhusausbruchs*: Weißenfels (Unteroffiziersschule der Husaren und Bevölkerung); *Jahreszeit der Epidemie*: 1890, Juli; *Epidemiologisches Bild*: Typhuserkrankungen unter der Bevölkerung, beim Militär Morbidität 100; *Ursachen der Epidemie*: Nur Benutzer einer bestimmten Wasserleitung erkrankten. Die Leitung bestand aus alten, teilweise schadhaftem Holzröhren, die an Typhusorten vorbeiführten. Nach Einführung der städtischen Leitung erlosch die Epidemie.

CONRADI (47). *Ort des Typhusausbruchs*: Ottweiler (Saar); *Jahreszeit der Epidemie*: 1891, November; *Epidemiologischer Bericht*: Explosiv, verheerend, Morbidität 353, Mortalität 30; *Ursachen der Epidemie*: Abwässer eines Hauses verseuchten mangelhaft zugedeckte Brunnenstuben der „Neumünster Wasserleitung“. Epidemie war auf das Versorgungsgebiet dieser Wasserleitung beschränkt.

KIMPEN (150). *Ort des Typhusausbruchs*: Ottweiler; *Jahreszeit der Epidemie*: 1891 bis 1892 (Winter); *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 353, Mortalität 30; *Ursachen der Epidemie*: Höchstwahrscheinlich verseuchte Wasserleitung, deren Quellgebiet im bebauten Teil des Vorortes Neumünster lag. Nach Sperrung der Leitung hörte die Epidemie auf.

PFUHL (236). *Ort des Typhusausbruchs*: Landsberg a. W.; *Jahreszeit der Epidemie*: 1892, Frühjahr; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, Ende April, Anfang Mai fast gleichzeitig 27 Erkrankungen; *Ursachen der Epidemie*: Leichtes Eindringen von Abwasser durch die weiten Fugen der Bodendecke eines Brunnens. Sichtbare Einlaufzeichen an der Brunninnenwand.

GÄRTNER (84). *Ort des Typhusaubruchs*: Stadt P.; *Jahreszeit der Epidemie*: 1892; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 437 (20. August bis März, 28,7% der Bevölkerung); *Ursachen der Epidemie*: Zweimalige Infektion der Wasserbezugsquelle anzunehmen. Infektion durch im stark zerklüfteten Plänarkalk stehenden Zentralbrunnen leicht möglich.

GÄRTNER (84). *Ort des Typhusaubruchs*: S. (15 200 Einwohner); *Jahreszeit der Epidemie*: 1892/1893, August bis Februar, Höhepunkt September und Dezember; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 437; *Ursachen der Epidemie*: Wahrscheinlich infizierter Zentralbrunnen in Stadtmitte. Brunnen liegt auf zerklüfteten Plänarkalk und war nur mit einer schwachfiltrierbaren Erdschicht bedeckt.

Münch. med. Wochenschrift (217). *Ort des Typhusaubruchs*: München (Inf.-Leibreg.); *Jahreszeit der Epidemie*: 1893, Mai bis Juni; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 334 (Typhusfälle), Mortalität 17; *Ursachen der Epidemie*: Anzunehmen, daß die Verwendung von verseuchten Pumpbrunnwasser in der Küche als Spülwasser die Ursache war.

THOINOT (296). *Ort des Typhusaubruchs*: Besançon; *Jahreszeit der Epidemie*: 1893, Oktober bis April 1894 (Höhepunkt Oktober und Januar); *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 237, plötzliche Häufung im Oktober; *Ursachen der Epidemie*: Erkrankungen nur im Stadtinnern, wo die Quelle von „Arcier“ das Wasser lieferte. 6 km oberhalb der Quelle waren durch 2 Typhusfälle im September 1893 und 17 Fälle Ende Oktober während eines Unwetters im Oktober und Dezember durch eine nachweisliche Verbindung verseuchte Abwässer in das Wasser gelangt.

SALUS (258). *Ort des Typhusaubruchs*: Prag; *Jahreszeit der Epidemie*: 1893; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 521, Mortalität 62; *Ursachen der Epidemie*: Verseuchtes Moldauwasser wird als Trink- und Nutzwasser verwendet.

SALUS (258). *Ort des Typhusaubruchs*: Prag; *Jahreszeit der Epidemie* 1894¹—1895; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 1135, Mortalität 135; *Ursachen der Epidemie*: Verseuchtes Moldauwasser wird als Trink- und Nutzwasser verwendet.

SALUS (258). *Ort des Typhusaubruchs*: Prag, Lindeng.; *Jahreszeit der Epidemie*: 1910, Anfang November der Ausbruch; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 115; *Ursachen der Epidemie*: Bei Kanalisationsarbeiten war eine schützende Lattenschicht durchbrochen worden, dadurch drangen Abwässer aus einer undichten Senkgrube und aus einem Kuhstall in benachbarte Brunnen. Alle Erkrankten hatten aus dem Brunnen in der Lindengasse und aus dem Brunnen einer anderen Gasse getrunken.

SALUS (258). *Ort des Typhusaubruchs*: Prag; *Jahreszeit der Epidemie*: 1914; *Epidemiologisches Bild*: Typhus „an der Hausordnung“; *Ursachen der Epidemie*: Trinkwasser aus Hausbrunnen und aus verseuchtem Moldauwasser.

SALUS (258). *Ort des Typhusaubruchs*: Prag; *Jahreszeit der Epidemie*: 1922; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 305, Mortalität 91; *Ursachen der Epidemie*: Neuerlicher Anstieg der Typhusfälle durch Anschluß der Stadtteile, die an der Moldau lagen.

PELC und HUEPPE (230). *Ort des Typhusaubruchs*: Prag; *Jahreszeit der Epidemie*: ∅ *Epidemiologisches Bild*: Dauernde Epidemien in kurzen Pausen; *Ursachen der Epidemie*: Trinkwasser aus einem stark verseuchtem Brunnen. Bei Wassermangel wurde auch ganz unfiltriertes Leitungswasser (Moldauwasser) als Trinkwasser verwendet, selbst an den Stellen, an denen Prag Kanalwasser einleitet.

THOMSON (289). *Ort des Typhusaubruchs*: Worthing; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1893—1894; *Epidemiologisches Bild*: Schwere Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Erkrankungen im Versorgungsgebiet von 3 Brunnen, die möglicherweise beim Bau eines neuen Stollens durch Eröffnungen einer Spalte, die Zuflüsse aus undichten Kanälen erhielt, infiziert wurden.

GRÜNEBERG (97). *Ort des Typhusaubruchs*: Straßburg, Neuhof, kath. Besserungsanstalt und Haus „Polygon 8“; *Jahreszeit der Epidemie*: 1894, Herbst; *Epidemiologisches Bild*: „45 ausgebildete Typen, 9 weniger charakteristische“; *Ursachen der Epidemie*: Wahrscheinlich durch Infektion des Brunnenwassers vom Waschwasser nach Reinigung von außerhalb gekauften Küchenprodukten. Entnehmer von anderen Brunnen erkrankten nicht.

VALLIN (308). *Ort des Typhusaubruchs*: Paris; *Jahreszeit der Epidemie*: 1894, Februar; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, 15. Februar Morbidität 13, 20. Februar Morbidität 50,

¹ Um das epidemiologische Bild deutlicher zu gestalten, wurde in beiden Tabellen nicht immer die Reihenfolge des Jahres eingehalten.

25. Februar Morbidität 117; *Ursachen der Epidemie*: Erkrankte benutzten fast ausschließlich das Wasser von der „Vanne“. Kasernen mit anderem Wasser blieben verschont.

VALLIN (308). *Ort des Typhusausbruchs*: Sens bei Paris; *Jahreszeit der Epidemie*: 1894, Februar; *Epidemiologisches Bild*: Explosive Morbidität 25, Mortalität 5; *Ursachen der Epidemie*: Sens hatte gleichfalls Vannewasser, Infektion des Wassers wahrscheinlich durch Regenfälle, da „illegitime Zuflüsse“ durch den Unterbau möglich waren.

SCHRÖDER (271). *Ort des Typhusausbruchs*: Weende bei Hannover; *Jahreszeit der Epidemie*: 1894—1895, Winter; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Benutzung des ungekochten „Weendebachwassers“ als Trinkwasser. Bei Regen häufige Verbindung mit Misthaufen. Auch verseuchte Dorfbrunnen. Leicht durchlässiger Kalktuffboden.

PFEIFFER (235). *Ort des Typhusausbruchs*: Lüneburg; *Jahreszeit der Epidemie*: 1895, Sommer, Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Früher endemisch, jetzt explosiv in der 1. Augsthälfte, Morbidität 205; *Ursachen der Epidemie*: 169 Erkrankte waren Verbraucher der „Abtwasserkunst“, die das Ilmenauwasser führte. Die Ilmenau war nachweislich 10—20 Tage vor der Epidemie mit verseuchtem Abwasser infiziert worden.

Veröffentlichungen auf dem Gebiete des Militär-Sanitätswesens (199). *Ort des Typhusausbruchs*: Angermünde (Kaserne); *Jahreszeit der Epidemie*: 1894, Sommer; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, 116 gastrische Erkrankungen, davon 89 ausgeprägte Typen; *Ursachen der Epidemie*: Trinkwasser stammte aus einem offenen Brunnen, in dem oberhalb der Entnehmerstelle durch Regengüsse im April Dungwässer gelangt waren. Vor der Epidemie Typhuserkrankungen oberhalb der Entnahmestelle. Nach Sperrung der Leitung langsames Erlöschen der Epidemie.

WERNICKE (319). *Ort des Typhusausbruchs*: Frankfurt a. d. O., Manövergelände (Füsilier-Battl.); *Jahreszeit der Epidemie*: 1895, Ende September bis Oktober; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, Morbidität 52; *Ursachen der Epidemie*: Nur Benutzer des Bachwassers des Dorfes Scheune erkrankten. Massenhafter Einfluß von Dejektionen Anfang September in diesen Bach.

CONRADI (46). *Ort des Typhusausbruchs*: Wittlich (16 Häuser); *Jahreszeit der Epidemie*: 1895, Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 144; *Ursachen der Epidemie*: Scharf umgrenzter Seuchenherd mit öffentlichem Pumpbrunnen im Versorgungsgebiet.

PENKERT (233). *Ort der Typhusepidemie*: Dorf Altenburg bei Naumburg a. S. (17 Famil.); *Jahreszeit der Epidemie*: 1896, November, Dezember; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 18; *Ursachen der Epidemie*: Flüssige Grubenmassen konnten leicht das Wasserbassin durch eine Rinne verunreinigen.

Münch. med. Wochenschrift (218). *Ort des Typhusausbruchs*: Rennes, französ. Garnison, Offizierskorps; *Jahreszeit der Epidemie*: 1896 (?); *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, Morbidität 6; *Ursachen der Epidemie*: Eis von stark verseuchtem Flußwasser wurde als Sekt-kühlwasser verwendet.

KRUSE (166). *Ort des Typhusausbruchs*: Wald (15 000 Einwohner); *Jahreszeit der Epidemie*: 1897, Oktober; *Epidemiologisches Bild*: Binnen 6 Wochen eine Morbidität von 115; *Ursachen der Epidemie*: 108 Erkrankte benutzten die „Waldauer Wasserleitung“, die zum Teil Wasser aus einem verdächtigen Brunnen erhält. An der undichten Quellstube Zeichen von Waschwasser, 15 m oberhalb undichte Abortgrube eines Hauses, in dem 4 Wochen vor der Epidemie der 1. Typhusfall vorgekommen war.

KRUSE (166). *Ort des Typhusausbruchs*: Gräfrath (Bürgermeisterei); *Jahreszeit der Epidemie*: 1897, Oktober; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 29; *Ursachen der Epidemie*: Gleichzeitig mit der Epidemie in „Wald“ durch gemeinsame Wasserleitung mit Ausnahme von 7 Fällen.

KRUSE (166). *Ort des Typhusausbruchs*: Gräfrath, Stadt; *Jahreszeit der Epidemie*: 1897, Oktober; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 15; *Ursachen der Epidemie*: Epidemie nur in Häusern mit Wasserleitung von Wald.

SPRINGFELD (284). *Ort des Typhusausbruchs*: Ramsbeck; *Jahreszeit der Epidemie*: 1897; *Epidemiologisches Bild*: Plötzliche Erkrankungen, Morbidität 100, Mortalität 3; *Ursachen der Epidemie*: Durchlässiger Hofbehälter wurde scheinbar von Dungstoffen infiziert.

LOHMER (182). *Ort des Typhusausbruchs*: Köln (Rheinschiffe); *Jahreszeit der Epidemie*: 1897—1910; *Epidemiologisches Bild*: Jährliche Morbidität von 10 auf 100 Schiffen; *Ursachen der Epidemie*: Hauptsächlich Genuß von Rheinwasser als Trinkwasser durch die äußerst mangelhafte Trinkwasserversorgung.

SPRINGFELD (284). *Ort des Typhusausbruchs*: Sassendorf; *Jahreszeit der Epidemie*: 1898; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 7; *Ursachen der Epidemie*: Für häusliche Zwecke benutztes „Rosenauer“ Bachwasser wurde durch einen undichten Abort während einer Typhuserkrankung infiziert.

SPRINGFELD (284). *Ort des Typhusausbruchs*: Müsche im Röhrtal (Arbeiterwohnungen); *Jahreszeit der Epidemie*: 1898, Sommer und Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Typhus-epidemie; *Ursachen der Epidemie*: Leicht zu verunreinigender Fabrikgraben lieferte direkt und unfiltriert das Trink- und Gebrauchswasser.

SPRINGFELD (284). *Ort des Typhusausbruchs*: Hattingen; *Jahreszeit der Epidemie*: 1898, April bis Juni, Oktober bis November; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 24, Mortalität 5; *Ursachen der Epidemie*: Wahrscheinlich durch Trinkwasser infiziert. Abwässerrohr und Abort lagen dicht neben der Trinkwasserleitung.

FULTON und STOCKES (77). *Ort des Typhusausbruchs*: Dorf Lord; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1898; *Epidemiologisches Bild*: Kleine Epidemie, Morbidität 9; *Ursachen der Epidemie*: Verseuchtes Brunnenwasser als Trinkwasser. Nach Brunnenschluß Epidemieende.

FULTON und STOCKES (77). *Ort des Typhusausbruchs*: Dorf Ocean; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1898; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 6—7; *Ursachen der Epidemie*: Epidemie 3 Wochen nach der in Lord. Trinkwasser aus Lord.

FULTON und STOCKES (77). *Ort des Typhusausbruchs*: X.; *Jahreszeit der Epidemie*: 1898, Sommer; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, am 10. Juli mehr oder weniger schwere „gastrointestinale“ Erscheinungen bei 25 Personen, Ende Juli 3 Typhusfälle; *Ursachender Epidemie*: Störung im Pumpwerk zwang zur Benutzung eines lange still gelegten Brunnens.

SPRINGFELD (284). *Ort des Typhusausbruchs*: Haspe-Gevelsberg (italienische Arbeiter am Vogelsang); *Jahreszeit der Epidemie*: 1899, Januar bis September; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität ungefähr 150—200; *Ursachen der Epidemie*: Außerordentlich schlechte hygienische Verhältnisse. Fast alle Erkrankten waren Entnehmer des „Askebaches“, der sehr mit Typhusdejekt verunreinigt worden war.

KRUSE (166). *Ort des Typhusausbruchs*: Gräfrath; *Jahreszeit der Epidemie*: 1899, Juni bis September; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, Morbidität 133; *Ursachen der Epidemien*: 100 Erkrankte waren Quellwasserentnehmer, dessen Einsteigeloch „Ritzen“ freiließ. Infektion leicht möglich, auch durch unterirdische Einflüsse. Waschstelle neben der Pumpe.

HESSE (119). *Ort des Typhusausbruchs*: Löbtau; *Jahreszeit der Epidemie*: 1899, Juli bis August; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, Morbidität 230 (100 in wenigen Tagen); *Ursachen der Epidemie*: 2 alte Rohrleitungen, von denen eine 2 m tief lag, waren leicht zu verseuchen. Ferner undichte Schamotteröhren zur Leitung auf einer langen Strecke in 0,5—1,5 m Tiefe.

SPRINGFELD (284). *Ort des Typhusausbruchs*: Milspe; *Jahreszeit der Epidemie*: 1899; *Epidemiologisches Bild*: Explosive Massenerkrankungen; *Ursachen der Epidemie*: Infektionsabwässer von 2 Typhuskranken gelangten entlang des Wasserleitungsrohres in den Brunnen.

SPRINGFELD (284). *Ort des Typhusausbruchs*: Delstern; *Jahreszeit der Epidemie*: 1899, Anfang Sommer; *Epidemiologisches Bild*: Plötzliches Auftreten; *Ursachen der Epidemie*: „Volme“-Wasserentnehmer erkrankten. Leichte Infektionsmöglichkeit.

Sanitätsbericht der Kgl. Preuß. Armee (262). *Ort des Typhusausbruchs*: Königsberg (San.-Sold.); *Jahreszeit der Epidemie*: 1899—1900 (Berichtsjahr); *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 4; *Ursachen der Epidemie*: Trinkwasserentnahme aus nicht ganz einwandfreiem Kasernenbrunnen. Nach Brunnenschluß keine weiteren Erkrankungen.

SPRINGFELD (284). *Ort des Typhusausbruchs*: Müschede; *Jahreszeit der Epidemie*: 1900; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 12; *Ursachen der Epidemie*: Gemeinde- und Schulleitung durch Typhusranke infiziert. Die Leitung befand sich „in einem sehr desolatem“ Zustand.

SPRINGFELD (284). *Ort des Typhusausbruchs*: Sprockhövel; *Jahreszeit der Epidemie*: 1900; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 12; *Ursachen der Epidemie*: Fast alle Erkrankten benutzten einen durch Typhuswaschwasser verunreinigten Brunnen.

SPRINGFELD (284). *Ort des Typhusausbruchs*: Untergrüne; *Jahreszeit der Epidemie*: 1900, Dezember; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 16; *Ursachen der Epidemie*: Novemberregen spülte Abortinhalt einer Gastwirtschaft in ein benachbartes Dorfwasserleitungsbassin (7 Fälle durch Kontakt).

Sanitätsbericht der Kgl. Preuß. Armee (262). *Ort des Typhusausbruchs*: Gumbinnen (Soldaten); *Jahreszeit der Epidemie*: 1899—1900 (Berichtsjahr); *Epidemiologisches Bild*:

Morbidität 2; *Ursachen der Epidemie*: Wasser aus Stalleimern, das 50 m abwärts von der Abwässereinleitung in den „Pissa“fluß stammte, war als Trinkwasser benutzt worden.

v. RIEDER (247). *Ort des Typhusausbruchs*: Riga; *Jahreszeit der Epidemie*: 1900, Anfang Juni; *Epidemiologisches Bild*: Bisher endemisch, jetzt explosiv, Morbidität 25 000; *Ursachen der Epidemie*: Flößerverkehr verseuchte „Dünawasser“, das von fast allen Erkrankten als Trinkwasser benutzt worden war.

SPRINGFELD (284). *Ort des Typhusausbruchs*: Bochum (Stadt und Land); *Jahreszeit der Epidemie*: 1900; *Epidemiologisches Bild*: Explosive Morbidität 376 in wenigen Wochen; *Ursachen der Epidemie*: Steigender Wasserbedarf zwang die Wasserwerke zur Brunnenbenutzung in Nähe der „Ruhr“, die durch Abwässer verunreinigt worden war.

RIEDER (248). *Ort des Typhusausbruchs*: Koblenz, Garnison (6. Rhein. Inf.-Regt.); *Jahreszeit der Epidemie*: 1900, 2. Hälfte des Jahres, besonders September und Oktober; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Genuß von schlechtem Wasser, zum Teil auch durch Milch und Kontakt.

BERTARELLI (15). *Ort des Typhusausbruchs*: Gemeinde Fenis; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1901; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Möglich durch Verunreinigung des oberirdisch zugeleiteten Trinkwassers durch Zuflüsse aus den Häusern. Orte, die mit Quellwasser versorgt worden waren, blieben vom Typhus frei.

KORNSTÄDT (161). *Ort des Typhusausbruchs*: Stralsund; *Jahreszeit der Epidemie*: 1901, August, September; *Epidemiologisches Bild*: Früher Typhus endemisch, jetzt explosiv, Morbidität 100; *Ursachen der Epidemie*: „Einzig und allein Änderung der Trinkwasserversorgung“.

OHLMÜLLER (223). *Ort des Typhusausbruchs*: Dorf H.; *Jahreszeit der Epidemie*: 1901, Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 19; *Ursachen der Epidemie*: Nicht gefaßte Quelle, sondern nur ein ausgehobener Tümpel als Trinkwasserlieferant, schmutziger Zufluß von oben, sonst noch vielleicht Kontaktepidemie.

KRUSE (166). *Ort des Typhusausbruchs*: Gelsenkirchen; *Jahreszeit der Epidemie*: 1901, September bis April 1902; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv in 3 Wochen eine Morbidität von 1200, in folgenden 3 Monaten von 1800, insgesamt 2493 Fälle; *Ursachen der Epidemie*: Zur Behebung des Wassermangels bei niedrigem Stand Verwendung von ungereinigtem oder schlecht gereinigtem Flußwasser durch die Wasserwerke aus der „Ruhr“. Typhus auch in Essen, Bochum, Mühlheim, Duisburg und in anderen Städten.

SPRINGFELD (284). *Ort des Typhusausbruchs*: Gelsenkirchen; *Jahreszeit der Epidemie*: 1901, September bis April 1902; *Epidemiologisches Bild*: Plötzlich heftiger Ausbruch, Morbidität 2493; *Ursachen der Epidemie*: Allgemeine Ausdehnung der Epidemie als Beweis der gemeinsamen Ursache. Nirgends das Versorgungsgebiet der „Westfälischen Wasserwerke“ überschritten. Freibleiben einzelner Bezirke vermutlich durch bauliche Absperungen. Infektionsmöglichkeiten: 1. Stichrohr unterhalb des „Eibergbaches“, der von Juli bis September durch Typhusinfektion verseucht worden war, 2. Hochbehälter bei Leithe, 3. Rohrbruch am 15. August 1901 bei Königstele und seine Beseitigung.

BACHMANN und KATTEIN (5). *Ort des Typhusausbruchs*: Wilhelmsburg; *Jahreszeit der Epidemie*: 1902, Juli bis August; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 61; *Ursachen der Epidemie*: Hauptsächlich Typhus in 2 Doppelhäusern, die einen Röhrenbrunnen benutzten, dessen Steigrohr undicht geworden war und Schmutzwasser aufgenommen hatte.

PRIEFER (241). *Ort des Typhusausbruchs*: Saarbrücken (2. Battl. Inf.-Regt. 70); *Jahreszeit der Epidemie*: 1903, Februar; *Epidemiologisches Bild*: Paratyphus B-Erkrankungen, Morbidität 80, Krankheitsbild wie „gastrisches Fieber oder Grippe“; *Ursachen der Epidemie*: Negativer Druck im Wasserrohr der Kaserne hatte die durch ein Mauerwerk bei einem Rohrbruch hindurchgetretenen Abortreste angesaugt. Flüssigkeitsweg mit Farbstofflösung nachgewiesen.

NYMAN (222). *Ort des Typhusausbruchs*: Distrikt Höganös in Skane; *Jahreszeit der Epidemie*: 1902, Ende Dezember bis Februar 1903, Höhepunkt Januar; *Epidemiologisches Bild*: Fast explosiv, unerwartet, Morbidität 84, Mortalität 8; *Ursachen der Epidemie*: Typhus trat an 2 umschriebenen Stellen auf, die nur von der Zentralwasserleitung versorgt worden waren. Vor 2 Monaten erkrankter Minenarbeiter hatte das Trinkwasser infiziert. Das Trinkwasser wurde von sichtbar verunreinigten tiefen Minen geliefert.

LNCK (179). *Ort des Typhusausbruchs*: Milborn (Eifeldorf); *Jahreszeit der Epidemie*: 1903, Oktober; *Epidemiologisches Bild*: Explosionsartig, Morbidität 35; *Ursachen der Epidemie*: 30 Erkrankte hatten den „Oberdorf“-Brunnen benutzt, der 2—3 Wochen vor

der Epidemie von Arbeitern, von denen 2 früher Typhus gehabt hatten, gereinigt worden war.

SEIGE und GUNDLACH (276). *Ort des Typhusausbruchs*: W. (Lothr. Dorf, 500 Einwohner); *Jahreszeit der Epidemie*: 1903, Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, Morbidität 25 (in 12 Tagen in 19 Häusern), Typhus früher sporadisch; *Ursachen der Epidemie*: Erkrankte waren ausschließlich Entnehmer der allgemeinen Wasserleitung, die von einer dicht an der Gosse gelegenen Brunnenstube, die sehr lückenhaft mit Steinplatten im Straßenniveau bedeckt worden war, ihr Wasser erhalten hatte. Infiziert wahrscheinlich durch Typhus-krankke. Nach Anschluß einer neuen Quellwasserleitung keine weiteren Typhusfälle.

BORNTRÄGER (23). *Ort des Typhusausbruchs*: Oben-Flachsburg, Vorort von Gräfrath (420 Einwohner); *Jahreszeit der Epidemie*: 1904, Oktober bis November; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv in 6 Tagen, Morbidität 37, insgesamt 118, Mortalität 11; *Ursachen der Epidemie*: Im Wasserbehälter, der das Reinigungswasser geliefert hatte, wurde allgemein Wäsche gespült; auch einmal diejenige eines typhuskranken Kindes. Bei Verstopfung des Behälters leichtes Überfließen in die Speiseröhren der Quelle. 41 Häuser hatten die Quelle benutzt, 30 davon wurden vom Typhus befallen und 29 gleich am Anfang der Epidemie.

LEVY (176). *Ort des Typhusausbruchs*: Detmold; *Jahreszeit der Epidemie*: 1904, Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, Morbidität 209, mehr Obstipationen als Diarrhöen; *Ursachen der Epidemie*: Höchstwahrscheinlich durch nachgewiesene Verbindung einer offenen, leicht zu verunreinigenden Quelle mit der Quellstube der Wasserleitung.

KLEIN (153). *Ort des Typhusausbruchs*: Bevölkerung der Rheinschiff.; *Jahreszeit der Epidemie*: 1903—1905; *Epidemiologisches Bild*: Typhuserkrankung; *Ursachen der Epidemie*: In 61 Einzelfällen keine andere Infektionsquelle als der Genuß des verseuchten Rheinwassers.

DUTTON (58). *Ort des Typhusausbruchs*: Pittsburg; *Jahreszeit der Epidemie*: 1906; *Epidemiologisches Bild*: 1874 eine 30jährige Epidemie mit Morbidität von 50000, Mortalität von 7615. 1906 eine Morbidität von 5729, eine Mortalität von 608; *Ursachen der Epidemie*: Unfiltriertes verseuchtes „Ohio“-Flußwasser durch Stadtversorgung. Das errichtete Filterwerk lieferte kaum die Hälfte des Wassers. Hohe Typhusmorbidität und -mortalität auch in anderen Städten entlang des Ohioflusses. Es bestand keine amtliche Meldepflicht!

KIRSTEIN (151). *Ort des Typhusausbruchs*: Stettin, Bevölkerung und Schiffahrt; *Jahreszeit der Epidemie*: 1907—1916; *Epidemiologisches Bild*: Typhuserkrankungen; *Ursachen der Epidemie*: Genuß von verseuchtem Oderwasser, in das 1914 Abwässer ohne Klärung eingeleitet worden waren. Zu hohe Filtergeschwindigkeit in den Wasserwerken. Badegelegenheit unterhalb der Kanalwassereinleitung.

LODE (181). *Ort des Typhusausbruchs*: Halle bei Innsbruck (Servitenkloster); *Jahreszeit der Epidemie*: 1907, Juli; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 8, 50% der Insassen; *Ursachen der Epidemie*: In die schlecht beschaffene Brunnenstube waren bei Regen Abwässer aus Häusern eingedrungen. „Von den älteren Priestern erkrankte kein einziger, weil sie kein Wasser tranken.“

POLLAK (239). *Ort des Typhusausbruchs*: Österreichische Truppenteile, österreichische Ortschaft; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1907; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 153 unter den Soldaten, Epidemie auch unter der Bevölkerung; *Ursachen der Epidemie*: Wahrscheinlich durch schlecht abgedeckten Brunnen, neben dem Faeces lagen.

BASS (9). *Ort des Typhusausbruchs*: Laibach (Garnison); *Jahreszeit der Epidemie*: 1907, Sommer; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 87, Mortalität gering; *Ursachen der Epidemie*: Nur diejenigen erkrankten, die das Trinkwasser in Adelsberg benutzt hatten, waren betroffen worden. Einige Typhusfälle in Adelsberg.

SOLBRIG (232). *Ort des Typhusausbruchs*: Reg.-Bezirk Allenstein; *Jahreszeit der Epidemie*: 1907—1908; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 433, Mortalität 57; *Ursachen der Epidemie*: 18% der Erkrankten durch Wasserinfektion, die anderen durch Kontaktinfektion oder durch ungeklärte Quelle.

PÍČMAN (238). *Ort des Typhusausbruchs*: Neu-Paka; *Jahreszeit der Epidemie*: 1907; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Verwendung des Wassers vom „Vrchovianer“-Bach zum Hausgebrauch.

PÍČMAN (238). *Ort des Typhusausbruchs*: Neu-Paka; *Jahreszeit der Epidemie*: 1908; *Epidemiologisches Bild*: Mehrere Typhuserkrankungen; *Ursachen der Epidemie*: Erkrankung in der Umgebung eines Hausbrunnens, dessen Wasser wahrscheinlich vom Bach infiziert worden war.

NERLICH (219). *Ort des Typhusausbruchs*: Mankato; *Jahreszeit der Epidemie*: 1908, Frühjahr; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, 100000 von Darmerkrankungen. Nach Ablauf der Inkubationszeit Typhusfälle; *Ursachen der Epidemie*: Trinkwasserinfektion.

BRACKEN u. a. (24). *Ort des Typhusausbruchs*: Mankato; *Jahreszeit der Epidemie*: 1908, Frühjahr; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, 5—6000 schwere Fälle von schweren Darmstörungen; *Ursachen der Epidemie*: Epidemie war im Anschluß an eine heftige Regenzeit entstanden. Möglicherweise eine Verunreinigung der Wasserleitung durch fehlerhafte Anlage derselben.

DELORME (49). *Ort des Typhusausbruchs*: Luneville; *Jahreszeit der Epidemie*: 1908 bis 1919; *Epidemiologisches Bild*: Schwere Epidemie. Morbidität 1909 1,8, 1913 0,8, 1919 0; *Ursachen der Epidemie*: Anfangs „unvorstellbare“ Fäkalienverschmutzung des städtischen Trinkwassers, nach Reinigung und Chlorierung Absinken der Morbiditätszahl. Ähnlich in den Garnisonen Marseille, Avignon, Nîmes, Arles.

RIEGER (249). *Ort des Typhusausbruchs*: Brieg; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1908; *Epidemiologisches Bild*: Alljährlich ziemlich zahlreiche Typhuserkrankungen; *Ursachen der Epidemie*: Vorhandene Filterflächen waren dem steigenden Wasserbedarf nicht gewachsen. Typhus besonders bei Strommannschaften und Arbeitern nach Oderwassergenuß.

v. LELIWA (173). *Ort des Typhusausbruchs*: Altwasser; *Jahreszeit der Epidemie*: 1909, Mai bis August; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, milder Verlauf. Morbidität 622, Mortalität 62; *Ursachen der Epidemie*: Fast ausschließlich in einem bestimmten Bezirk. Während des Umbaus der Filteranlagen hatten Arbeiter öfters das Gebiet des Reinwassersbassins betreten.

DYBOWSKI (59). *Ort des Typhusausbruchs*: Altwasser und umgebende Orte; *Jahreszeit der Epidemie*: 1909, Sommer; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, Morbidität 702; *Ursachen der Epidemie*: Nur Personen, die „Altwasser“ benutzten, erkrankten. „Weilenburgerwasserentnehmer“ blieben verschont.

ALMQUIST (3a). *Ort des Typhusausbruchs*: ∅; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1909; *Epidemiologisches Bild*: 2 Epidemien; *Ursachen der Epidemien*: Verwendung eines Brunnens durch infiziertes unreines Wasser. Größte Zahl der Fälle bei beiden Epidemien sicher durch Wasserinfektion entstanden (Kontakt nicht völlig auszuschließen).

HAGEMANN (101). *Ort des Typhusausbruchs*: Altwasser; *Jahreszeit der Epidemie*: 1909; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv; *Ursachen der Epidemie*: Verseuchung der zentralen Wasserleitung. Auffällige Verteilung im Bezirk einer bestimmten Wasserleitung.

GAMALEJA (80). *Ort des Typhusausbruchs*: Charkow; *Jahreszeit der Epidemie*: 1909; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Unzweifelhafte Infektion der städtischen Wasserleitung als wahrscheinliche Quelle die Sandfilter.

FROST (76). *Ort des Typhusausbruchs*: Williamson; *Jahreszeit der Epidemie*: 1909, November bis 1910, Januar, Höhepunkt Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Wasser aus dem verseuchten „Tugfluß“ wurde als Trinkwasser benutzt.

KAISER (142). *Ort des Typhusausbruchs*: Ort in Österreich; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1909; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 386; *Ursachen der Epidemie*: Eine Quelle, die als Trinkwasser diente, hatte mit einer Abwässerrinne Verbindung.

LUMSDEN (188b). *Ort des Typhusausbruchs*: Moines; *Jahreszeit der Epidemie*: 1910; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Recht bedenkliche Trinkwasserversorgung. Keine amtliche Meldepflicht!

FORD und WATSON (68). *Ort des Typhusausbruchs*: Baltimore; *Jahreszeit der Epidemie*: 1910, Spätsommer, Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 1890, Mortalität 235; *Ursachen der Epidemie*: Stark verunreinigtes Trinkwasser.

GROVER (95). *Ort des Typhusausbruchs*: Jowa; *Jahreszeit der Epidemie*: 1911, Oktober; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 200, Mortalität 10; *Ursachen der Epidemie*: Möglicherweise Infektion des Trinkwassers durch Flußwasser, das durch Wasserhochstand verseucht wurde.

GROVER (95). *Ort des Typhusausbruchs*: Cedar Falls; *Jahreszeit der Epidemie*: 1911, November; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität ungefähr 200, Mortalität 20. *Ursachen der Epidemie*: Fraglos durch Eindringen und Verbreiten des Ansteckungsstoffes in der mangelhaften Wasserleitung.

UNGAR (302). *Ort des Typhusausbruchs*: Hermannstadt (Siebenbürgen); *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1911; *Epidemiologisches Bild*: Im Verlauf von 5 Jahren kleine und auch

2 große explosive Epidemien; *Ursachen der Epidemie*: Ursache der ersten Epidemie war das Eindringen von mangelhaft filtriertem Oberflächenwasser eines Baches in das Leitungsnetz beim Bau einer Wasseranlage.

LUMSDEN (188a). *Ort des Typhusausbruchs*: Lincoln; *Jahreszeit der Epidemie*: 1911 bis 1912, Sommer und Winter; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, zunächst einige 1000 Magen-Darmkrankheiten mit Diarrhöen, in deren Folge die Typhusmorbidität in auffallender Weise anstieg; *Ursachen der Epidemie*: Trinkwasserinfektion.

LUMSDEN (188). *Ort des Typhusausbruchs*: Dampfer auf dem Mississippi; *Jahreszeit der Epidemie*: 1912, 29. und 30. Juli; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität von mehr als 700 „gastrointestinalen Erkrankungen“; *Ursachen der Epidemie*: Verkauf von eisgekühltem Trinkwasser, hergestellt aus Mississippiwasser. Sehr zweifelhafte Filtereinrichtung. 700 Erkrankte waren Fahrgäste auf dem Dampfer. Typhusorte entlang des Flusses.

HUNT (126). *Ort des Typhusausbruchs*: Troy, Bradford, Country; *Jahreszeit der Epidemie*: 1912; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Trinkwasserinfektion.

JORDAN und IRONS (140). *Ort des Typhusausbruchs*: Rockford; *Jahreszeit der Epidemie*: 1912, Januar bis Februar; *Epidemiologisches Bild*: Explosive schwere Epidemie, in 4 Wochen Typhusmorbidität 200. Als Vorkrankheit akuter Magen-Darmkatarrh bei ungefähr 10000 Personen; *Ursachen der Epidemie*: Wassermangel zwang zur Benutzung von schlecht gegen Verunreinigung abgedichteten Brunnen-Sammelbecken mit ziemlich durchlässigem Mauerwerk. Darmstörungen wurden schon in früherer Zeit häufiger beobachtet, als es bei einer einwandfreien Wasserversorgung die Regel ist.

JORDAN und IRONS (139). *Ort des Typhusausbruchs*: Quincey; *Jahreszeit der Epidemie*: 1913, Januar bis Februar; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, Morbidität ungefähr 200; *Ursachen der Epidemie*: Verwendung des durch städtische Abwässer stark verunreinigten Mississippiflußwassers als Trinkwasser.

GRISAR (94). *Ort des Typhusausbruchs*: Mutterhaus der Irrenanstalt der Franziskanerinnen zu Walt-Breitbach; *Jahreszeit der Epidemie*: 1913; *Epidemiologisches Bild*: Explosive Typhus- und Paratyphuserkrankungen. Typhusmorbidität 50, Paratyphusmorbidität 12; *Ursachen der Epidemie*: Infektion der Wasserleitung durch Rohrbruch der Abwässeranlagen.

HORTON (123). *Ort des Typhusausbruchs*: Albany; *Jahreszeit der Epidemie*: 1913, April; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, Morbidität 180; *Ursachen der Epidemie*: Verseuchung der Filteranlagen durch große Überschwemmungskatastrophe.

FREY (74). *Ort des Typhusausbruchs*: Meilen bei Zürich; *Jahreszeit der Epidemie*: 1913, Sommer; *Epidemiologisches Bild*: Kleine Epidemie von 25 Erkrankungen; *Ursachen der Epidemie*: Höchstwahrscheinliche Verbindung eines Brunnens mit einer nachweisbar undichten Kanalisation. Infektion des Brunnens durch 2 Bacillenträger einer Irrenanstalt nachgewiesen.

DE VALIN (307). *Ort des Typhusausbruchs*: Dampfer „Rochester“; *Jahreszeit der Epidemie*: 1913 (?), Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität von 122 „gastrointestinalen“, 42 „typhusähnlichen“ und 4 Typhuserkrankungen. Mortalität 4; *Ursachen der Epidemie*: Mehrfache Benutzung von „Erisee-Wasser“ als Trinkwasser.

LEITNER (172). *Ort des Typhusausbruchs*: In den Karpathen (Weltkrieg); *Jahreszeit der Epidemie*: 1915, Frühjahr; *Epidemiologisches Bild*: Täglich große Anzahl von Erkrankungen. Ungefähre Morbidität 500; *Ursachen der Epidemie*: Soldaten hatten Trinkwasser aus selbst angelegtem Brunnen (1 m breit, $\frac{1}{2}$ m tief) mit Feldmützen geschöpft.

RÖSSLE (254). *Ort des Typhusausbruchs*: Jena (45000 Einwohner); *Jahreszeit der Epidemie*: Ende 1915; *Epidemiologisches Bild*: Explosivartige Morbidität von 535, Mortalität 60; *Ursachen der Epidemie*: Mit großer Wahrscheinlichkeit durch Infektion des Wassers der Wasserleitung.

SCHWEEGER (274). *Ort des Typhusausbruchs*: Belgrad; *Jahreszeit der Epidemie*: 1916, Juni bis November (Höhepunkt August/September); *Epidemiologisches Bild*: Morbidität ungefähr 179; *Ursachen der Epidemie*: Neben anderen Ursachen unreine Kanalisation und schlechte Brunnen.

SCHWEEGER (274). *Ort des Typhusausbruchs*: Belgrad (Bevölkerung und Militär); *Jahreszeit der Epidemie*: April bis Oktober; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität der Bevölkerung 218, Mortalität 18, Morbidität des Militärs 90, Mortalität 7; *Ursachen der Epidemie*: Die Erkrankungen waren zunächst in dicht bevölkerten Stadtteilen mit schlechter

Kanalisation und schlechten Brunnen aufgetreten. Kontakt wurde jedoch als Ursache der Epidemieverbreitung angesehen.

KIRSTEIN (151). *Ort des Typhusausbruchs*: Stettin (Cellulosewerk, Arbeiter); *Jahreszeit der Epidemie*: 1916, Juni; *Epidemiologisches Bild*: Typhuserkrankungen; *Ursachen der Epidemie*: Nur in Beamtenhäusern, die von einer lokalen Wasserleitung versorgt worden waren, in der vorher „Oderwasser“ eingeleitet worden war. Rohrbruchentnahme ohne Erkrankung. Nach Beseitigung der Verbindung Oder-Wasserleitung Aufhören der Epidemie.

Sanitätsbericht über das deutsche Heer im Weltkrieg 1914—1918 (259). *Ort des Typhusausbruchs*: Vieviere au Court bei Sedan (Bevölkerung und Militär); *Jahreszeit der Epidemie*: 1918, Februar; *Epidemiologisches Bild*: Beim Militär Morbidität 27 (17 bakteriell festgestellt), 13 Helferinnen (2 bakteriell festgestellt), Morbidität bei Einwohnern 40 (22 bakteriell festgestellt); *Ursachen der Epidemie*: Benutzung von Rinnsalwasser, in das Hausabflüsse mündeten, als Nutzwasser. Bacillenträgerinnen in der Helferinnenküche.

SEARS (275). *Ort des Typhusausbruchs*: Seneca Falls (7000 Einwohner); *Jahreszeit der Epidemie*: 1918, Januar; *Epidemiologisches Bild*: Plötzlicher Ausbruch von Diarrhöen und einer beträchtlichen Anzahl bei der Bevölkerung. Später geringere Zahl von Typhusfällen.

SEARS (275). *Ort des Typhusausbruchs*: Seneca Falls; *Jahreszeit der Epidemie*: 1920, März; *Epidemiologisches Bild*: Ähnliche Epidemie wie 1918, nur noch schwerer. 600 bis 700 Fälle von Diarrhöen und Dysenterie. Danach geringe Typhusmorbidität.

SEARS (275). *Ort des Typhusausbruchs*: Seneca Falls; *Jahreszeit der Epidemie*: August bis September; *Epidemiologisches Bild*: Diarrhöen und Darmstörungen als Vorkrankheiten. Typhusmorbidität 100, Mortalität 5; *Ursachen der Epidemie*: Durch undichte Klappen der zentralen Wasserleitung war ungereinigtes Wasser der Wasserversorgungsanlage der chemischen Fabrik eingedrungen.

GLEITSMANN (91). *Ort des Typhusausbruchs*: „Kleiner Kreuzer Wiesbaden“; *Jahreszeit der Epidemie*: 1915, September bis Oktober; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 17, Mortalität 2; *Ursachen der Epidemie*: Mit hoher Wahrscheinlichkeit durch Benutzung von verseuchtem „Oderwasser“, das als Waschwasser in das Klosettwaschbecken geliefert worden war. Es wurde von 30 Mann als Trinkwasser, von vielen als Zähneputzwasser verwendet. Angaben über Trinkwassergenuß widersprechend.

Sanitätsbericht des deutschen Heeres im Weltkrieg 1914—1918 (259). *Ort des Typhusausbruchs*: Landwehr-Infanterieregiment 6 der 2. Landwehrrdivision; *Jahreszeit der Epidemie*: 1915, Juli bis September; *Epidemiologisches Bild*: August bis September Morbidität 246. Ingesamt Morbidität 250; *Ursachen der Epidemie*: Angenommen wurde, daß die Ursache ein undichtes Wasserrohr gewesen war. Badestelle in dem aus der undichten Stelle ausgeflossenen Trinkwasser. Abdrosselung der Epidemie nach Ausbesserung der Leitung.

BRUNS (32b). *Ort des Typhusausbruchs*: X; *Jahreszeit der Epidemie*: 1919, Januar bis Dezember; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 327, besonders April bis Oktober; *Ursachen der Epidemie*: 160—180 auf Trinkwasser zu beziehen. Besonders im Bezirk eines Wasserturmes. 1919 Ruhr dauernd infiziert. Jedoch geringer Anteil des Ruhrwassers am Trinkwasser (1—3%).

BRUNS (32b). *Ort des Typhusausbruchs*: Gemeinden St. und K. (oberhalb von X.); *Jahreszeit der Epidemie*: 1919, Januar bis September; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 19; *Ursachen der Epidemie*: Durch den Trinkwasserbezug wie X.

BRUNS (32b). *Ort des Typhusausbruchs*: L., St., Bl., W., B., H.; *Jahreszeit der Epidemie*: 1919, \emptyset ; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität in L. 5, St. und Bl. 3, W., B., H. je 1; *Ursachen der Epidemie*: Durch den Trinkwasserbezug wie X.

KNORR (154). *Ort des Typhusausbruchs*: Pforzheim; *Jahreszeit der Epidemie*: 1919; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Seuchenfeld deckte sich mit bestimmtem Wasserfeld. Infektion der verdächtigen „Großaltaquelle“ mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit. Trotz schlechter Wohnungsverhältnisse blieb der Stadtbezirk mit Tiefbrunnen frei.

VEITEL (309). *Ort des Typhusausbruchs*: Kremsmünster; *Jahreszeit der Epidemie*: 1919, April; *Epidemiologisches Bild*: Mitte April eine gehäufte Morbiditätszahl von 19, insgesamt 54; *Ursachen der Epidemie*: Ausgenommen von 5 hatten alle Häuser mit Typhuskranken gemeinsame Wasserleitung, deren Zuleitung teilweise nur durch Steinplatten eingedeckt unter Stallgebäuden und Bürgersteig verlief. Infektionsmöglichkeit durch Nachweis von Typhusbakterien im Erdbereich des ersten Wasserkars. Einschwemmung durch Regenwasser im Frühjahr 1919. Krankheitsfeld deckte sich deutlich mit Wasserfeld.

Die Gesundheit des preußischen Staates (90). *Ort des Typhusausbruchs*: Nickischacht (Reg.-Bez. Oppeln); *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1919—1920; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 164, Mortalität 12; *Ursachen der Epidemie*: Verunreinigung nach Einbau einer Enteisungsanlage.

Die Gesundheit des Preußischen Staates (90). *Ort des Typhusausbruchs*: 3 benachbarte Orte; *Jahreszeit der Epidemie*: 1919—1920; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität des 1. Ortes betrug 184, des 2. Ortes 244, des 3. Ortes 290; *Ursachen der Epidemie*: Verunreinigung durch bauliche Veränderung der Wasserleitung.

Die Gesundheit des Preußischen Staates (90). *Ort des Typhusausbruchs*: Laurahütte Siemianowitz; *Jahreszeit der Epidemie*: 1919—1920; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 113, Mortalität 13; *Ursachen der Epidemie*: Verunreinigung durch bauliche Veränderung der Wasserleitung.

Die Gesundheit des Preußischen Staates (90). *Ort des Typhusausbruchs*: Körbecke; *Jahreszeit der Epidemie*: 1920, März; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, Morbidität von 145 (18,4% der Einwohner); *Ursachen der Epidemie*: Verseuchung der Zentral-Wasserleitung durch ein Stichrohr, das einen alten mangelhaft abgedeckten Dorfbrunnen von schlechtem baulichem Zustand mit dem Brunnen verband, der das Trinkwasser lieferte.

Die Gesundheit des Preußischen Staates (90). *Ort des Typhusausbruchs*: Nikolaiken; *Jahreszeit der Epidemie*: 1919, April; *Epidemiologisches Bild*: Schwere, hartnäckige Epidemie innerhalb der beiden Berichtsjahre. Morbidität 97; *Ursachen der Epidemie*: Durch Abwasser stark verunreinigtes Seewasser wurde für die Haushaltung benützt.

Die Gesundheit des Preußischen Staates (90). *Ort des Typhusausbruchs*: Landkreis Kattowitz; *Jahreszeit der Epidemie*: 1920 August; *Epidemiologisches Bild*: Zunahme der Typhusmorbidität; *Ursachen der Epidemie*: Ursache war die Verwendung des „Brintzawassers“.

WOLMANN u. a. (321). *Ort des Typhusausbruchs*: USA. und Kanada; *Jahreszeit der Epidemie*: 1920—1931; *Epidemiologisches Bild*: Zahlreiche große Epidemien. Morbidität betrug 64,9—77,5% der Bevölkerung der kleinen Städte (5000 Einwohner); *Ursachen der Epidemie*: Die Untersuchung von 282 Epidemien ergab die notwendige Beaufsichtigung der Wasserwerke. In mehr als 40% Schaden an der Fassung, Behandlung, Verteilung und andere Ursachen.

SAUNDERS (264). *Ort des Typhusausbruchs*: Cork; *Jahreszeit der Epidemie*: 1920, Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, Morbidität von insgesamt 161 („höhere Zahl ist anzunehmen“), Mortalität 16. Schneller Abfall der Epidemie; *Ursachen der Epidemie*: Unzureichende Filteranlage. Keimbruch offenbar durch das Einsteigeloch.

WILLFÜHR und BRUNS (320). *Ort des Typhusausbruchs*: Dorf X. an der Möhnetalsperre; *Jahreszeit der Epidemie*: 1920, Juli bis Oktober; *Epidemiologisches Bild*: Innerhalb von 4 Wochen eine Morbidität von 145 und Mortalität von 19; *Ursachen der Epidemie*: Mangelhafte Wasserversorgung neben 16 Fällen durch Kontakt und auch durch Milch. Unter 20 Häusern mit Einzelbrunnen nur eine Erkrankung. Wassermangel zwang Anfang Juli zur Benutzung des „Gänsebruch“-Brunnens, der, mangelhaft bedeckt, von außen direkt von Gartendüngabwässern und beim Regen durch Rückstauung von in nächster Nähe gelegenen Schlammfang verunreinigt werden konnte. 3 Typhusfälle im Juni im Hause des Brunnenmeisters, der den Brunnen vor der Benutzung angöß.

WILLFÜHR und BRUNS (320). *Ort des Typhusausbruchs*: Dorf X. an der Möhnetalsperre; *Jahreszeit der Epidemie*: 1927, Ende Juli bis August; *Epidemiologisches Bild*: Fast genau gleichzeitiger Ausbruch einer großen Anzahl von Magen-Darmstörungen leichter Art; *Ursache der Epidemie*: Auch diesmal Brunnenwasser entnommen ohne Erkrankung. „Gänsebruch“-Brunnen war verbessert worden, jedoch bestand immer noch der Schlammfang und Gartendüngung oberhalb des Brunnens. Desgleichen strömten Regenabflüsse dicht am Brunnen vorbei.

KÖÖGARDAL (158). *Ort des Typhusausbruchs*: Dorpat; *Jahreszeit der Epidemie*: 1921 bis 1927; *Epidemiologisches Bild*: Epidemie von Typhus und Paratyphus; *Ursachen der Epidemie*: Neben mangelhaften Brunnen, die durch Fehlen einer zentralen Wasserleitung benutzt werden mußten, befanden sich oft Aborte. Benutzung von Flußwasser als Trinkwasser.

FREUND und ANDRISKA (73). *Ort des Typhusausbruchs*: Miskolez; *Jahreszeit der Epidemie*: 1922, März bis Mai; *Epidemiologisches Bild*: Früher endemisch, jetzt massenhafte und explosive Morbidität: 135; *Ursachen der Epidemie*: Epidemie in Stadtteilen, die von der Wasserleitung versorgt wurden. Brunnenwasserentnehmer erkrankten nur ausnahms-

weise. Wasserreservoir stand mit Tümpeln der Umgebung in Verbindung. In 30 Schritt Entfernung befanden sich Senkgruben. Ein fast jedes Jahr schadhafes Hauptbruchrohr verlief unter einem Landstraßengraben. Teilweise undichte Schächte für Haushaltungs- und Abflußröhren. 9 Tage nach Desinfektion erlosch die Epidemie.

DORISY (52). *Ort des Typhusausbruchs*: Everett; *Jahreszeit der Epidemie*: 1923, Juli; *Epidemiologisches Bild*: Epidemie von Darmkrankheiten; *Ursachen der Epidemie*: Verunreinigtes Leitungswasser.

GEROGE (88). *Ort des Typhusausbruchs*: Cochrane; *Jahreszeit der Epidemie*: 1923, März; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 832, Mortalität 59; *Ursachen der Epidemie*: Verunreinigtes Leitungswasser.

KERČIKER (149). *Ort des Typhusausbruchs*: Twer an der Wolga; *Jahreszeit der Epidemie*: 1923—1924; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Obere Wolga stark verseucht, dadurch Typhus an den unteren Wolgastädten. Verwendung von Flußwasser als Trinkwasser.

THIERRY und DIÉNERT (292). *Ort des Typhusausbruchs*: Valenciennes; *Jahreszeit der Epidemie*: 1923; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 63, Mortalität 3; *Ursachen der Epidemie*: Unzureichend gedeckter Brunnen nahm Dorfabwässer auf. Wasserader des Brunnens verlief unter zerklüfteter Kreide. Sickergalerie des Brunnens lag unter einer sehr schmutzigen Dorfstraße.

CALLAN (34). *Ort des Typhusausbruchs*: New Orleans; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1923; *Epidemiologisches Bild*: Typhus; *Ursachen der Epidemie*: In einem Falle wurde als vermutliche Infektionsquelle eine außerhalb gelegene Gemüswäscherei angenommen, da sie Waschwasser von Entwässerungskanälen eines mit menschlichen Exkrementen gedüngten Ackers benutzt hatte.

BRUNS (38a). *Ort des Typhusausbruchs*: Y.; *Jahreszeit der Epidemie*: 1923; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 40; *Ursachen der Epidemie*: Wahrscheinlich geringfügige Wasserverseuchung der zentralen Wasserleitung.

Engineering News-Record (61). *Ort des Typhusausbruchs*: Chikago; *Jahreszeit der Epidemie*: 1923, November; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 198, Mortalität 16; *Ursachen der Epidemie*: Wasser des „Michigansees“, verunreinigt durch den „Calmette“-Fluß, wurde als Gebrauchswasser verwendet.

BRUNS (38a). *Ort des Typhusausbruchs*: S.; *Jahreszeit der Epidemie*: 1923; *Epidemiologisches Bild*: 62 Erkrankungen plötzlich in 4 Wochen; *Ursachen der Epidemie*: Wahrscheinlich Wasserinfektion.

Engineering News-Record (62). *Ort des Typhusausbruchs*: Santa Ana (Südkalifornien); *Jahreszeit der Epidemie*: 1924, Januar bis Februar; *Epidemiologisches Bild*: 50% der Einwohner erkrankten an Ruhr, 8 Tage später Typhusausbruch mit einer Morbidität von 238. Bis Februar Mortalität 14; *Ursachen der Epidemie*: Ende Dezember 1923 traten besonders durch Regengüsse 7 Stunden lang dauernde Rückstauungen in einem Abflußrohr eines Brunnens auf. Abwässer hatten dadurch das Brunnenwasser in einem Verhältnis von 1 : 10 verunreinigt, und das Brunnenwasser erreichte in diesem Zustande nach 1 Stunde den Verbraucher. Erste Ruhrerkrankung 5 Tage, erste Typhuserkrankung 16 Tage nach der Brunnenverunreinigung.

PACHEO (227). *Ort des Typhusausbruchs*: Bahia (283 000 Einwohner); *Jahreszeit der Epidemie*: 1924, Mai bis Juni; *Epidemiologisches Bild*: Explosivartiger Ausbruch. Gemeldete Morbidität betrug 524, anzunehmen jedoch 700; *Ursachen der Epidemie*: Bacillenträgerin verseuchte eines von den 6 Staubecken.

MEMMO (201). *Ort des Typhusausbruchs*: Italienisches Regiment (950 Mann); *Jahreszeit der Epidemie*: 1925; *Epidemiologisches Bild*: Plötzlicher Ausbruch und zwar gleichzeitig bei vielen Soldaten. Morbidität 259, Mortalität 37; *Ursachen der Epidemie*: Verbotene Wasserleitung wurde nachweislich als Trinkwasser benutzt. Alle diejenigen, die die Leitung nicht benutzt hatten, waren vom Typhus verschont geblieben. Keime von vorher erkrankten Ortsbewohnern waren wahrscheinlich durch Regengüsse eingeschwemmt worden.

MÖLLERS (212). *Ort des Typhusausbruchs*: Langenbielau; *Jahreszeit der Epidemie*: 1925; *Epidemiologisches Bild*: Etwa 100 Erkrankungen mit 10 Todesfällen; *Ursachen der Epidemie*: Trinkwasser schien der Erreger und Verbreiter gewesen zu sein.

MÖLLERS (212). *Ort des Typhusausbruchs*: Agnetendorf und Hermsdorf im Riesengebirge; *Jahreszeit der Epidemie*: 1925, Juli bis August; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität

ungefähr 20, Mortalität 2; *Ursachen der Epidemie*: Typhusverseuchtes Schneegruben- und Bachwasser zu Trink- und Gebrauchszwecken.

BRUNS (32a). *Ort des Typhusausbruchs*: Gemeinde N.; *Jahreszeit der Epidemie*: 1926 bis 1929; *Epidemiologisches Bild*: Bei einer Epidemie erkrankten von 3000 300, bei der 3. Epidemie Morbidität 50—60, 1929 einige 30 Fälle; *Ursachen der Epidemie*: Brunnenverseuchung durch Fluorescinprobe nachgewiesen. Da 1929 neu angeschlossenes Wasserwerk durch Frost nicht liefern konnte, durch Brunnenbenützung erneuter Ausbruch.

BRUNS (32a). *Ort des Typhusausbruchs*: H.; *Jahreszeit der Epidemie*: \emptyset ; *Epidemiologisches Bild*: Plötzlich 12 Typhusfälle in 8 Tagen; *Ursachen der Epidemie*: Urinentleerung eines Typhuskranken in einen Fluß, dessen Wasser als Reinigungsmittel benützt wurde.

HAHN (103—105). *Ort des Typhusausbruchs*: Hannover; *Jahreszeit der Epidemie*: 1926, August bis Dezember; *Epidemiologisches Bild*: Als Vorläufer Wasserkrankheiten mit einer Morbidität von 30000—40000 Fällen. Dann „typhöse“ Erkrankungen von 2423, Typhusmorbidität von 2224 und Paratyphusmorbidität von 154 Fällen. 9 Typhus- und Paratyphuserkrankungen. Mortalität 282; *Ursachen der Epidemie*: Verseuchung der „Ricklinger Wasserwerke“, in deren Gebiet die Erkrankungen auftraten (nach 10 von 13 Gutachten).

MOHRMANN (210). *Ort des Typhusausbruchs*: Hannover; *Jahreszeit der Epidemie*: 1926, Höhepunkt September; *Epidemiologisches Bild*: Vorher Wasserkrankheit. Typhusmorbidität betrug 2224, Paratyphus betrug 154; *Ursachen der Epidemie*: 90% der Erkrankten wohnte im Gebiet der „Ricklinger Wasserwerke“, 5% hatten dort gearbeitet. (Verfasser hatte die Epidemie „selbst in vorderster Linie miterlebt“.)

HERHOLD (118). *Ort des Typhusausbruchs*: Hannover; *Jahreszeit der Epidemie*: 1926, Mitte August; *Epidemiologisches Bild*: Leichte Epidemie von heftigen Darmkatarrhen, die nach 10 Tagen erloschen. — *Jahreszeit der Epidemie*: Mitte September; *Epidemiologisches Bild*: 3 Wochen später explosiver Typhusausbruch. Am 18. 9. betrug die Morbidität 1539, die Mortalität 47; *Ursachen der Epidemie*: Wieder vollkommen im Bezirk der „Ricklinger Wasserwerke“. Größte Wahrscheinlichkeit der Brunnenverseuchung durch dieses Werk.

DOERFLER (51). *Ort des Typhusausbruchs*: Weißenburg; *Jahreszeit der Epidemie*: 1926, Mitte September; *Epidemiologisches Bild*: Früher sporadisch. Jetzt explosiver Ausbruch von 17 typhusverdächtigen Erkrankungen; *Ursachen der Epidemie*: Trotz der Wasserleitung wurde besonders gern das „Kopfbrunnen“-Wasser benutzt, dessen Quelle sich unter Typhushäusern befand.

DUBROWINSKI (56). *Ort des Typhusausbruchs*: Rostow am Don; *Jahreszeit der Epidemie*: 1926, Sommer bis Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Im Frühling Enteritis, dann Typhus und Paratyphus; *Ursachen der Epidemie*: Bruch einer Kanalisationsröhre verursachte die Verunreinigung der städtischen Wasserleitungsanlage.

TISDALE (301). *Ort des Typhusausbruchs*: Grafton; *Jahreszeit der Epidemie*: Dezember 1926 bis Januar 1927; *Epidemiologisches Bild*: Schwere Epidemie mit einer Morbidität von mehr als 150 Fällen. Mortalität betrug 25; *Ursachen der Epidemie*: Unfiltriertes und ungenügend gechlortes Trinkwasser des „Tygarts-Valley-Flusses“ wurde stromaufwärts von der Entnahmestelle durch Abwässer von „Ardener“ Typhuskranken verseucht.

ISABOLINSKY u. a. (128). *Ort des Typhusausbruchs*: Bezirk Tjunin; *Jahreszeit der Epidemie*: 1926; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Unvorstellbare schmutzige Zustände in diesem Bezirk. Die Epidemie konnte zwanglos an den Flüssen abwärts beobachtet werden.

KENDALL (148). *Ort des Typhusausbruchs*: St. Leonard; *Jahreszeit der Epidemie*: 1927 bis 1928, Winter; *Epidemiologisches Bild*: Schwere Epidemie. Morbidität 200, Mortalität 7; *Ursachen der Epidemie*: Einschwemmung von infizierten Abwässern durch Typhuskranken in einen Brunnen.

RICE (246). *Ort des Typhusausbruchs*: Stadt Indianapolis; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1928, meist in kalter Jahreszeit; *Epidemiologisches Bild*: Explosiver Ausbruch und schneller Anstieg. Hohe Morbidität und Mortalität; *Ursachen der Epidemie*: Benutzung von Flußwasser als Trinkwasser.

BRUNS (32). *Ort des Typhusausbruchs*: Lyon, besonders Vororte Oulliens und Caluier; *Jahreszeit der Epidemie*: 1928, November bis Dezember; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität etwa 3000, Mortalität 300; *Ursachen der Epidemie*: Die beiden Vororte hatten besondere Wasserwerke auf dem rechten Rhoneufer, durch Bruch eines Abwasserkanals, der zwischen zwei Filterbrunnen der Wasserfassung verlief, war mit Trinkwasser zur Infektion gekommen.

DEAN (48). *Ort des Typhusausbruchs*: Olean City; *Jahreszeit der Epidemie*: 1928; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 248; *Ursachen der Epidemie*: Bruch einer Wasserleitung und mangelhafte Chlorierung.

KATHE und SCHAEDE (147). *Ort des Typhusausbruchs*: Dittersbach (Oberwaldenburg); *Jahreszeit der Epidemie*: 1928, Anfang Juli; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, Morbidität 639, Mortalität 62. Schroffer Anstieg und schneller Abstieg; *Ursachen der Epidemie*: 425 Erkrankungen wurden auf Wasserinfektion bezogen. Verseuchung der gemeinsamen Wasserleitung bei beiden Gemeinden wahrscheinlich durch Einbruch von verunreinigtem Oberflächenwasser in die Sickerleitung. Unsachgemäße Filteranlage-Bedienung. Radikale Absonderungsmaßnahmen bewirkten schnellen Epidemierückgang.

MORALES (213). *Ort des Typhusausbruchs*: Halbländliche Siedlung auf Porto-Riko; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1929; *Epidemiologisches Bild*: Typhuserkrankungen; *Ursachen der Epidemie*: Anscheinend Brunneninfektion während eines Wirbelsturmes.

JACKSON (131). *Ort des Typhusausbruchs*: Gillam (Man.); *Jahreszeit der Epidemie*: 1929, Frühjahr; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 69; *Ursachen der Epidemie*: Durch starke Frostverhältnisse wurden verseuchte Abwässer in die Trinkwasseranlage gedrängt. Abstellung dieses Mißstandes bewirkte sofortiges Aufhören der Epidemie.

BERRY (14). *Ort des Typhusausbruchs*: Essex; *Jahreszeit der Epidemie*: 1929, erste Monate des Jahres; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, Morbidität von 42 in 4 Tagen; *Ursachen der Epidemie*: Durch die undichte Leitung drangen Abwässer in die Untergrund und damit in den undichten Behälter.

HARANGHY (109). *Ort des Typhusausbruchs*: Baja (Ungarn); *Jahreszeit der Epidemie*: 1929; *Epidemiologisches Bild*: Typhusendemie; *Ursachen der Epidemie*: Wahrscheinlich Zentralbrunneninfektion.

CARRAN und ETSCHELAR (35). *Ort des Typhusausbruchs*: Montevideo, Kinderhospital von Dr. P. VISCA (Uruguay); *Jahreszeit der Epidemie*: 1930, Sommer bis Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Unter 2116 Erkrankungen befanden sich 24 Typhusfälle; *Ursachen der Epidemie*: Typhus, besonders bei Kindern, die in Nähe eines Abwässerkanals spielten.

OLIN (224). *Ort des Typhusausbruchs*: Nord- und Mittelschweden; *Jahreszeit der Epidemie*: 1930; *Epidemiologisches Bild*: 2 Epidemien; *Ursachen der Epidemie*: Abwässer von chronischen Bacillenträgern hatten einen Fluß verseucht, dessen Wasser regelmäßig abwärts als Trink- und Gebrauchswasser verwendet worden war.

RITCHE und ARMSTRONG (253). *Ort des Typhusausbruchs*: Ecclefechan; *Jahreszeit der Epidemie*: 1930, Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, Morbidität 65; *Ursachen der Epidemie*: Verseuchte Abwässer gelangten besonders durch Regengüsse in die undichte Wasserleitung zwischen Quelle und Sammelbehälter. Ursache der Verseuchung möglicherweise ein Hof, wo ein Bacillenträger festgestellt wurde.

RIGOBELLO (251). *Ort des Typhusausbruchs*: Pavia; *Jahreszeit der Epidemie*: 1901 bis 1930, besonders im Sommer; *Epidemiologisches Bild*: Schwere Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Verunreinigung des Brunnens durch Überschwemmung des „Tessins“. Später Anlage einer modernen Wasserleitung.

WALCH (316). *Ort des Typhusausbruchs*: Cheribon [Java]; *Jahreszeit der Epidemie*: 1930, Juni bis August; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 69; *Ursachen der Epidemie*: Verschmutzung des Wasserbehälters.

GARRIDO-MORTALIS u. a. (81). *Ort des Typhusausbruchs*: Guayana (Portoriko); *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1931; *Epidemiologisches Bild*: Einige Typhusfälle; *Ursachen der Epidemie*: Schadhafter Brunnen stand mit dem Wasserklosett, das von Typhuskranken benutzt wurde, in Verbindung.

LEMAIRE (174). *Ort des Typhusausbruchs*: Algier; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1931; *Epidemiologisches Bild*: Jährliche Sommer- und Winterepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Verseuchtes Wasser. Bekämpfung der Verunreinigung erreichte bedeutenden Rückgang der Typhuserkrankungen.

JIMÉNZ u. a. (136). *Ort des Typhusausbruchs*: Mixcoax (3764 Einwohner) (Südwestmexiko); *Jahreszeit der Epidemie*: 1931, Herbst, 1932, Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Mortalität 20 und 104. An Typhus und „ansteckenden Darmkrankheiten“ jährliche Mortalität von 2—8; *Ursachen der Epidemie*: Vorwiegend bei Entnehmern der Wasserleitung von „Desierto de Leones“, die mannigfache Verseuchung von menschlichen Abgängen ausgesetzt worden war. Außerordentlich unzureichende Abwasseranlage.

BRUNS (32e). *Ort des Typhusausbruchs*: Stadt X. *Jahreszeit der Epidemie*: 1931—1935; *Epidemiologisches Bild*: 1931 21 Paratyphuserkrankungen, 1932 1, 1932 2, 1934 17, 1935 (bis September) 16; *Ursachen der Epidemie*: Bis 1929 Paratyphus in einer Irrenanstalt; hörte dort aber nach eigener Wasserversorgung durch Tiefbrunnen auf. — Eine aus Plänkalkschicht kommende Quelle Si. führte bei Regenwetter trübes Wasser. Infektionsmöglichkeit des Wassers ungeklärt. Paratyphuserkrankung jedoch in einem Gehöft oberhalb der Quelle 1928.

MAGLIANO (189). *Ort des Typhusausbruchs*: Genua (13 Häuserblocks); *Jahreszeit der Epidemie*: 1932, November bis Dezember; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 42, Mortalität 3; *Ursachen der Epidemie*: Zu geringe Chlorung, Einwirkung der geologischen Verhältnisse und hohe Regenmengen als Ursachen anzusehen. Verunreinigung des Trinkwassers ist festgestellt worden.

KISSKALT (152). *Ort des Typhusausbruchs*: Arbeiter einer Fabrik; *Jahreszeit der Epidemie*: ∅, Januar bis Februar; *Epidemiologisches Bild*: Ende Januar zahlreiche Diarrhöen, daraufhin 2 Typhuserkrankungen. Mortalität 1; *Ursachen der Epidemie*: Zwischen Gebrauchs- und Trinkwasser bestand unter- und oberirdische Verbindung. Der Druck der Gebrauchswasserleitung war so stark, daß das Gebrauchswasser beim Öffnen der Trinkwasserleitung in diese einströmte. Gebrauchswasser wurde vorzugsweise als Trinkwasser benutzt.

SIEVEKING (278). *Ort des Typhusausbruchs*: MELTON (Yorkshire); *Jahreszeit der Epidemie*: 1932, Oktober bis November; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 235; *Ursachen der Epidemie*: Verunreinigung einer zentralen Wasserleitung durch alten „Sielrohrbruch“. Abwässer, infiziert durch einen Typhusfall Ende September 1933, durchsetzten den Boden in Nähe des Brunnens der Wasserpumpstation.

TANON (290). *Ort des Typhusausbruchs*: Paris und Seinedepartement; *Jahreszeit der Epidemie*: 1933, November bis Dezember; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv; *Ursachen der Epidemie*: Wahrscheinlich Wasserepidemie.

HORNUNG (122). *Ort des Typhusausbruchs*: Gasthof und Jugendherberge an einem kleinen Schwarzwaldsee; *Jahreszeit der Epidemie*: 1934, Mai; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, Morbidität 33, Mortalität 3. Meistens 1 Tag nach Genuß des Trinkwassers Diarrhöen, Übelkeit, Kopf- und Nackenschmerzen. Wasserkrankheit. 23 sichere Typhusfälle, 1 Paratyphusfall; *Ursachen der Epidemie*: Verunreinigung des Trinkwassers durch schlecht abgedeckte Brunnenstube. Alle Erkrankten hatten vom 20.—22. 5. das Brunnenwasser getrunken.

MILLER (207). *Ort des Typhusausbruchs*: 1 Zirkus (Personal); *Jahreszeit der Epidemie*: 1934, Juni; *Epidemiologisches Bild*: Zuerst Diarrhöen, dann Typhus. Morbidität von 77 Fällen; *Ursachen der Epidemie*: Scheinbar Wasserinfektion.

Zusammenstellung 5.

Typhus- und Paratyphusausbrüche durch Wasser, bei denen das Bactr. typhi und paratyphi im Wasser nachgewiesen wurde.

VAUGHAN und NOVY (304). *Ort des Typhusausbruchs*: Iron, Mountains und Lausing (Michigan); *Jahreszeit der Epidemie*: 1877, Oktober; *Epidemiologisches Bild*: Schwere Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Genuß von Flachbrunnenwasser, welches durch Typhuskranken infiziert worden war; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: ∅; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Morphog, kulturell und tierpathogenes Verhalten sprachen für „echte Typhusbacillen“. Intrapéritoneal bei Hunden und Katzen ergab pathologisch-anatomische Veränderungen analog dem menschlichen Abdominaltyphus.

BIENSTOCK (17). *Ort des Typhusausbruchs*: Paris; *Jahreszeit der Epidemie*: 1881—1902; *Epidemiologisches Bild*: 1881—1890 jährliche Epidemien mit einer Mortalität von 1580 (Jahresdurchschnitt) oder 65 auf 100000. 1891—1899 Mortalität 460 (Jahresdurchschnitt). Explosiver Anstieg im Jahre 1899, Mortalität 803. 1900 betrug die Mortalität 867, dagegen 1901 343. 1902 betrug die Mortalität 12 auf 100000; *Ursachen der Epidemie*: Anfänglicher Abstieg der Mortalität durch besseres Trinkwasser. Nachgewiesen wurde eine ungemein leichte Verbindung zwischen Bodensenkungen und den Quellen, Kreidefelsen als leicht durchlässiger Boden. Abfall der Mortalität 1909, 1901 und 1902 nach Ausschaltung des „Vannegebietes“; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1901, Juni und 1902, 12. Juli; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Bei einer kleinen Epidemie im „Vanne-Quellwasser-

gebiet“ wurde das Wasser mit der Methode nach CAMBIER mit besonderem „CHAMBERLAND“-Kerzenverfahren untersucht. . . . „Bacillen, die alle Charakteristika der EBERT-Bacillen boten.“ — Nachweis am Ende des zugehörigen Aquäduktes beim Eintritt in die Pariser Wasserleitung. Nachweis in 2 weiteren Fällen.

MOERS (211). *Ort des Typhusausbruchs*: Gehöft bei Liebour (Mühlheim a. R.); *Jahreszeit der Epidemie*: 1884, Herbst bis Mai 1885; *Epidemiologisches Bild*: Typhusendemie. Jetzt hohe Zahl von Erkrankungen; *Ursachen der Epidemie*: Verseuchtes Brunnenwasser; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1885, 2. Dezember; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Plattenk. (Überimpfg. auf Fleischw.-Peptongl. nach „KOCH“), Kartoffel (Trockenpräparat). Beweglichkeitsprüfung. . . . „Mit Sicherheit unzweifelhaft Typhusbacillen nachgewiesen.“

MICHAEL (205). *Ort des Typhusausbruchs*: Großburgk. i. S.; *Jahreszeit der Epidemie*: 1885, Dezember; *Epidemiologisches Bild*: Mehrere Typhusfälle; *Ursachen der Epidemie*: Verseuchtes Brunnenwasser; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1886, Januar; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Im Laboratorium von „JOHNE“: Gelatine / Agar / Kartoffel nach „GAFFKY“ / hängende Tropfen / Fuchsin-Methylenblau / Mäuseversuch / Kontrollversuch. „Nachweis unbestreitbar gelungen.“

DREYFUSS-BRISAC und WIDAL (54). *Ort des Typhusausbruchs*: Paris (Ménilmontant); *Jahreszeit der Epidemie*: 1886, Herbst; *Epidemiologisches Bild*: 5 Mitglieder einer Familie erkrankten fast gleichzeitig; *Ursachen der Epidemie*: Die Erkrankten hatten ihr Trinkwasser von der Ménilmontantquelle bezogen; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: ∅; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Gelatine / Boullion / Agar / Kartoffel / Kontrollversuch. . . . „Ohne Zweifel, daß der Bacillus . . . gefunden worden ist.“

CHANTEMESSE und WIDAL (38). *Ort des Typhusausbruchs*: Paris (Ménilmontant); *Jahreszeit der Epidemie*: 1886, Herbst; *Epidemiologisches Bild*: 5 Mitglieder einer Familie; *Ursachen der Epidemie*: Verwendung des verseuchten „Ménilmontant“-Quellwassers; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: ∅; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Der Erreger wurde „mit allen seinen morphologischen, biologischen Merkmalen“, seinen Farbreaktionen und seiner „Sporenbildung“ nachgewiesen.

BROUARDEL (28). *Ort des Typhusausbruchs*: Pierefonds; *Jahreszeit der Epidemie*: 1886, August bis September; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie, Morbidität 20, Mortalität 4; *Ursachen der Epidemie*: 2 Brunnen waren durch undichte Abtritte verseucht worden; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1886, 13. Oktober, 20. Oktober, 21. November; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Identisch nach Färbung, „Sporenbildung“ mit dem Kontrollversuch. — Kartoffel / Agar / basische Anilinfärbung / Carbolfuchsin.

BROUARDEL und CHANTEMESSE (29). *Ort des Typhusausbruchs*: Clermont-Ferrand und Umgebung; *Jahreszeit der Epidemie*: 1886, September bis Dezember; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv in der ganzen Stadt und Umgebung. Morbidität 331 (Ende Dezember), Mortalität gering; *Ursachen der Epidemie*: Verbreitung im Bezirk mit demselben Trinkwasser. Die Quelle von „Royat“ war nachweislich mit Typh.-Dejektionen verunreinigt; *Datum der bakteriologischen Untersuchung*: 1886, 29. Dezember; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: CORNIEL und WIDAL: Das Kulturverfahren ergab alle wesentlichen Merkmale des Typhusbacillus.

GALBUCCI, NAPOLEONE (79). *Ort des Typhusausbruchs*: 1 Dorf; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1886; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 10, Mortalität 2 (Erkrankungen in einer Familie); *Ursachen der Epidemie*: Der Hausbrunnen der Familie, der von sehr schlechter Verfassung war, stand mit einer Mistgrube in Verbindung; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: ∅; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Übelriechendes, gelbliches Wasser. Gelatinekulturen sowie Kontrollkulturen mit Typhusbacillen aus Organen einer Typhusleiche ergaben Typhusbacillen im Trinkwasser.

LOIR (183). *Ort des Typhusausbruchs*: Paris; *Jahreszeit der Epidemie*: 1887, August; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Epidemie besonders im „Vanne“-Arondissement nach der Statistik des „Ministère commerce“; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: ∅; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Phenolgelatine / Kartoffel / Fuchsin. . . . „Im Trinkwasser gab es Typhuskeime.“

ROLLET und MORAT (255). *Ort des Typhusausbruchs*: Cluny (1 Schule); *Jahreszeit der Epidemie*: 1887, Juli; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 119, Mortalität 12; *Ursachen der Epidemie*: Nur Schulepidemie. Von 6 Brunnen wurden 4 als verseucht erkannt; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1887, 27. Juli; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*:

Gelatine / Kartoffel / Fuchsin-Methylviolett. Aus den betreffenden Wasserproben gelang es Typhusbakterien zu züchten.

BEUMER (16). *Ort des Typhusausbruchs*: Greifswald (Gut Wackerow); *Jahreszeit der Epidemie*: 1887; *Epidemiologisches Bild*: Seit 10 Jahren Typhus endem. jährlich 3 bis 6 Fälle, auch Todesfälle; *Ursachen der Epidemie*: Es waren 2 Brunnen infiziert. Die Quelle der Infektion war unsicher; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Gelatine / Agar / Blutserum / Kartoffel / Kontrollversuch. Intraperitoneale Injektion bei weißen Mäusen. . . ., „kein einziges Merkmal, um von dem echten Typhusbacillus zu unterscheiden.“

MARPMANN (193). *Ort des Typhusausbruchs*: Dorf Groß-Rüdested bei Erfurt; *Jahreszeit der Epidemie*: 1887, September; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 5; *Ursachen der Epidemie*: Schlechtes Brunnenwasser; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1887, 12. September; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Nährgelatine / Fuchsin / Violett, Methylblau / Kartoffel. . . ., „nach heutigem Stande der Wissenschaft die Anwesenheit von Typhusbacillen ergeben.“ . . ., „Trotzdem kann eine Verwechslung vorliegen.“ . . ., da, „wir keine ausgeprägten pathologischen Eigenschaften dieses Pilzes kennen.“

PASSERAT (228). *Ort des Typhusausbruchs*: Bourg-en-Bresse (Bevölkerung und Militär); *Jahreszeit der Epidemie*: 1888, November bis Februar 1889; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv in 10 Tagen mit einer Morbidität von 42. Insgesamt Morbidität von 81 Fällen (bis Februar 2 Ausbrüche der Epidemie); *Ursachen der Epidemie*: Es erkrankten nur Leitungswasser-entnehmer, Brunnenentnehmer blieben frei. Die Gegend der Reservoirs bot zahlreiche Verunreinigungsmöglichkeiten; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1888, 24. Dezember; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Proben vom 19. Dezember hatten nach CHANTENESSE kein Ergebnis. Am 12. Februar 1889 berichtete VAILLARD im Vâl-de-Grâce, daß „die Kulturen keinen Zweifel“ daran lassen, echte Typhusbakterien zu sein.

VAILLARD (305). *Ort des Typhusausbruchs*: Melun (Kavalleriekaserne); *Jahreszeit der Epidemie*: 1889, März; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie bei einer Schwadron; *Ursachen der Epidemie*: Es erkrankte der Teil des Regiments, der 2 verseuchte Brunnen als Trinkwasser benutzt hatte. Infektionsursache blieb unbekannt; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Bei Untersuchung verschiedener Wasserproben wurden in den betreffenden Brunnenproben Typhuskeime nachgewiesen (10 bis 30 Kultur- und Kontrollversuche).

VAILLARD (305). *Ort des Typhusausbruchs*: Miranda (Mirande?) (Garnison); *Jahreszeit der Epidemie*: 1888, Mai; *Epidemiologisches Bild*: Schwere Epidemie; *Ursachen der Epidemie*: Eine im April erkrankte Frau hatte das Flußwasser infiziert, das das Wasserreservoir beliefert hatte; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Von 3 untersuchten Wasserproben enthielt eine Typhusbacillen (10—30 Kultur- und Kontrollversuche).

VAILLARD (305). *Ort des Typhusausbruchs*: Bourg-en-Bresse; *Jahreszeit der Epidemie*: 1888, November; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv (bisher kein Typhusfall); *Ursachen der Epidemie*: Diejenigen, die das „municipale“ Trinkwasser von „Lent“ benutzten, waren erkrankt; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Die Untersuchung der Wasserprobe ergab Typhusbacillen (10—30 Kultur- und Kontrollversuche).

VAILLARD (305). *Ort des Typhusausbruchs*: Châtellerault (Soldaten); *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1888; *Epidemiologisches Bild*: Jedes Jahr Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Verseuchtes Trinkwasser von der „Vienne“ durch städtische Abwässer. Die Entnahmestelle von Trinkwasser lag vor der Einleitung der Kanalwässer; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1888, Juni; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Bouillon / Gelatine / Agar-Agar / Kartoffel / Kontrollversuch. „Nach heutigem Stande der Wissenschaft und allen morphologischen Kennzeichen“ nachgewiesen.

OLIVIER (225). *Ort des Typhusausbruchs*: Le Havre und Umgebung; *Jahreszeit der Epidemie*: 1888; *Epidemiologisches Bild*: Seit 2 Jahren endemisch; *Ursachen der Epidemie*: Abwässer von Typhusgütern hatten eine Pfuhl („Mare“) in Graville verseucht. Pfuhlwasser als Nutzwasser; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1888, Oktober; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Bouillon / Kartoffel / intraperitonealer (weiße Mäuse) Kontrollversuch.

VAILLARD (305). *Ort des Typhusausbruchs*: Cherbourg (Militär und Bevölkerung); *Jahreszeit der Epidemie*: 1888, September; *Epidemiologisches Bild*: Sehr zahlreiche Fälle unter der Marine, weniger bei den Landtruppen, Cherbourg hatte jedes Jahr Typhus;

Ursachen der Epidemie: Die Marinesoldaten tranken „Divettewasser“, die Landtruppen dagegen nur Quellwasser. Eine Kompanie der Landtruppen, die „Divettewasser“ verwendet hatte, wies die größte Zahl der Landtruppenerkrankungen auf. Das „Divettewasser“ war durch Stadt- und Düngewässer stark verunreinigt worden. *Daten der bakteriologischen Untersuchung:* 1888, September; *Bakteriologische Untersuchungsmethode:* Nach Untersuchung im „Vâl-de-Grâce“: Unzweifelhaft „Typhusbacillen“ (10—30 Kultur- und Kontrollversuche mit Bakterien, die aus Typhusmilzen gezüchtet worden waren).

COLLIGNON (45). *Ort des Typhusausbruchs:* Cherbourg; *Jahreszeit der Epidemie:* 1888; *Epidemiologisches Bild:* Typhusmortalität höher bei der Marine als bei der Landarmee; *Ursachen der Epidemie:* Benutzung des verunreinigten „Divettewassers“; *Daten der bakteriologischen Untersuchung:* \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode:* Nach Untersuchung im „Vâl-de-Grâce“ lagen „unzweifelhaft Typhusbacillen“ vor.

COLLIGNON (45). *Ort des Typhusausbruchs:* Fort Querqueville; *Jahreszeit der Epidemie:* 1888; *Epidemiologisches Bild:* 2mal Typhus in „brüsker“ Weise; *Ursachen der Epidemie:* Jedesmal Genuß nach von „Divettewasser“ als Trinkwasser durch zufälliges Fehlen von Zisternenwasser; *Daten der bakteriologischen Untersuchung:* \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode:* Nach Untersuchung im „Vâl-de-Grâce“ lagen „unzweifelhaft Typhusbacillen“ vor.

DRESCH und DOYEN (53). *Ort des Typhusausbruchs:* Pontfarverger; *Jahreszeit der Epidemie:* 1888, August; *Epidemiologisches Bild:* Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie:* Fast ausschließlich lokal in den niedrigst gelegenen Straßen am Flußufer. Die Brunnen waren infiziert; *Daten der bakteriologischen Untersuchungsmethode:* \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode:* Brunnenwasser enthielten 2500 Keime pro Kubikzentimeter, mehr als die Hälfte davon Typhuserreger.

CHAPIN (41). *Ort des Typhusausbruchs:* Providence; *Jahreszeit der Epidemie:* 1888, November bis Dezember; *Epidemiologisches Bild:* Explosive, schwere Epidemie, Morbidität 280, Mortalität 67; *Ursachen der Epidemie:* Von Typhuskranken infiziertes Flußwasser gelangte in das Wasserreservoir durch Regengüsse am 9. November 1888; *Daten der bakteriologischen Untersuchung:* Nachträgliche Untersuchung; *Bakteriologische Untersuchungsmethode:* Bei der Untersuchung einer Anzahl von Wasserfiltern wurden in 3 Proben Typhusbacillen nachgewiesen.

DA CABRAL u. a. (33). *Ort des Typhusausbruchs:* „Population academique von Coimbra“; *Jahreszeit der Epidemie:* Um 1888; *Epidemiologisches Bild:* Kleine Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie:* Die öffentlichen Brunnen mußte man für die Benutzung als gesundheitsschädlich betrachten; *Daten der bakteriologischen Untersuchung:* \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode:* Alle mikroskopischen, morphologischen und kulturellen Merkmale im Vergleich mit einem Kontrollversuch zeigten die völlige Identität mit Typhuskeimen, gezüchtet aus Typhusleichen.

Ärztliche Mitteilungen aus und für Baden (2). *Ort des Typhusausbruchs:* Daxlanden; *Jahreszeit der Epidemie:* 1888, Dezember; *Epidemiologisches Bild:* Mehrere Typhusfälle; *Ursachen der Epidemie:* Typhuserkrankungen in einem beschränkten Dorfgebiet. Verseuchung des Brunnenwassers; *Daten der bakteriologischen Untersuchung:* \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode:* Technische Hochschule Karlsruhe: 10 Plattenkulturen mit je einer Kolonie, deren Wachstum auf Kartoffeln sowie deren Polkörperbildung für den Typhusbacillus charakteristisch waren.

Fourth Annal Report of the State Board (69). *Ort des Typhusausbruchs:* Quimper Lyzeum; *Jahreszeit der Epidemie:* 1888, Februar; *Epidemiologisches Bild:* Morbidität 32; *Ursachen der Epidemie:* Das Trinkwasser war auf mehr als einem Wege stark verunreinigt worden; *Daten der bakteriologischen Untersuchung:* \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode:* Dr. ROUX im Institut „Pasteur“: Das Trinkwasser enthält Typhusbacillen.

THOINOT (297). *Ort des Typhusausbruchs:* Paris; *Jahreszeit der Epidemie:* Um 1886; *Epidemiologisches Bild:* Typhus endemisch; *Ursachen der Epidemie:* Verseuchtes „Seinewasser“ wurde als Wasserleitungswasser für Paris verwendet; *Daten der bakteriologischen Untersuchung:* 1886, 7. März; *Bakteriologische Untersuchungsmethode:* „Seinewasser“ bei Ivry 20 m von der Entnahmestelle: Pepton-Gelatine/Kartoffel/Beweglichkeitsprüfung/hängende Tropfen mit Gentiaviolett/Sporenbildung/Gram negativ . . . „alle Merkmale, wie sie EBERTH und GAFFKY beschrieben hatten“.

THOINOT (293). *Ort des Typhusausbruchs:* Avesnes (Bevölkerung und Garnison); *Jahreszeit der Epidemie:* 1891, März bis September; *Epidemiologisches Bild:* Explosive,

furchtbare Epidemie. Früher selten Typhus. Höhepunkt im August mit schnellem Anstieg. Bei den Soldaten bis 15. September eine Morbidität von 322 und eine Mortalität von 23 Fällen. Ingesamte Morbidität 890. Bei der Bevölkerung eine Morbidität von 691 und eine Mortalität von 43 Fällen; *Ursachen der Epidemie*: Der Typhus war nicht auf ein Viertel beschränkt. Inmitten der Epidemie blieb nur das Gefängnis seuchefrei, da dort abgekochtes Wasser benutzt worden war. Schlechte, fehlerhafte Beschaffenheit der Leitungsröhren und Gewölbe ermöglichten schwerste Verunreinigung des Wassers von Avesnes; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: GABRIEL-POUCHET: Bei 5 verschiedenen Untersuchungen an 5 verschiedenen Stellen wurden 3mal Typhusbacillen „mit allen bakteriologischen und morphologischen“ bisher bekannten Merkmalen gefunden.

MILLS (208). *Ort des Typhusausbruchs*: Lawrence; *Jahreszeit der Epidemie*: 1889, Dezember bis Februar 1890; *Epidemiologisches Bild*: Mortalität 78 (auch früher Epidemie); *Ursachen der Epidemie*: Es wurde nachgewiesen, daß Abwässer von zahlreichen Ortschaften und von 4 Typhuskranken flußaufwärts in einen Fluß gelangten, während flußabwärts von der Einleitungsstelle Trinkwasser entnommen worden war; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: Zur Zeit der Epidemie; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Im Wasser der Leitung von Lawrence wurden Typhuserreger gefunden.

MILLS (208). *Ort des Typhusausbruchs*: Lowell; *Jahreszeit der Epidemie*: 1889, November bis Dezember; *Epidemiologisches Bild*: Mortalität 115; *Ursachen der Epidemie*: Es wurde nachgewiesen, daß Abwässer von zahlreichen Ortschaften und von 4 Typhuskranken flußaufwärts in einen Fluß gelangten, während flußabwärts von der Einleitungsstelle Trinkwasser entnommen worden war. *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: Zur Zeit der Epidemie; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Im Wasser der Leitung von Lawrence wurden Typhuserreger gefunden.

HENRIJEAN (117). *Ort des Typhusausbruchs*: Sindrogne; *Jahreszeit der Epidemie*: 1889; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Infiziertes Trinkwasser. 10 Tage nach Auftreten des letzten Falles; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Kartoffelkulturen. Vergleich mit unzweifelhaft echten Typhuskulturen.

MEUNIER und BARNSBY (204). *Ort des Typhusausbruchs*: Tours (Hausepidemie); *Jahreszeit der Epidemie*: 1889, Juli; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 5; *Ursachen der Epidemie*: Wahrscheinlich durch Hausbrunnen, dessen Wasser als Gebrauchswasser benutzt wurde; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1889, 2. August; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: In „Fleischbrühkulturen“ wurden reichliche Mengen von Typhuserregern nachgewiesen.

MARTINOTTI und BARBACCI (195). *Ort des Typhusausbruchs*: Dörfchen in der Provinz Modena; *Jahreszeit der Epidemie*: 1889; *Epidemiologisches Bild*: Kleine Epidemie; *Ursachen der Epidemie*: 2 Kesselbrunnen mit unverputzten Ziegeln waren wahrscheinlich durch Dungabwässer verunreinigt worden. Nur Brunnenentnehmer waren erkrankt; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: . . . Gelatine / Gram / Kartoffel / Kontrollversuch mit Typhuskulturen aus dem Berliner Hygienischen Institut / Beweglichkeitsprüfung / basische Anilinfärbung / Phenol-Gelatine / Glycerin. Agar-Agar.

JÄGER (129). *Ort des Typhusausbruchs*: Wiblingen a. d. U. (2. Schwadron des württembergischen Ulan.-Reg. 26); *Jahreszeit der Epidemie*: 1889—1890, November bis März; *Epidemiologisches Bild*: Kleine, aber schwere Epidemie, Morbidität 12, Mortalität 4; *Ursachen der Epidemie*: Schlecht gedeckter Brunnen, den 4 Erkrankte sicher benutzt hatten. 5 Kontaktfälle; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1899, 10 März; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Kartoffel / Gelatine. — „Trotz kleiner Abweichung als Typhusbacillen anzusehen.“

VINCET (312). *Ort des Typhusausbruchs*: \emptyset ; *Jahreszeit der Epidemie*: \emptyset ; *Epidemiologisches Bild*: \emptyset ; *Ursachen der Epidemie*: \emptyset ; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1890, 13. und 16. Juni; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Im Gebrauchswasser der Wasserleitung im Vâl-de-Grâce (Seinewasser, Phenolbouillon) Rindfleisch-Pepton-Bouillon / Beweglichkeitsprüfung / Gram / Kartoffel / Kontrollversuch mit echten Typhusbacillen / Kontrollversuch mit Pseudotyphusbacillen nach CASSEDABAT. Ergebnis: „Typhus-bacillen im Seinewasser.“

SORMANI (283). *Ort des Typhusausbruchs*: Pisa; *Jahreszeit der Epidemie*: 1890, Oktober bis April 1891; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 2492, Mortalität 260; *Ursachen der Epidemie*: 3 öffentliche Waschgelegenheiten lagen in unmittelbarer Nähe eines alten, vielfach schadhafte Brunnen; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1890, Mitte Dezember; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Im Hygienischen Laboratorium der Universität Pisa: BUCHNER-Bouillon und Carbolsäure / Gelatine / ROLL-Kultur / Kartoffel / Peptonbrühe / Agar / sterile Milch / nach NÖGGERATT gefärbte Milch. . . . „nach dem heutigen Stande unseres Wissens Typhusbacillen vorliegend“.

DE BAVAY (10). *Ort des Typhusausbruchs*: ∅; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1890; *Epidemiologisches Bild*: ∅; *Ursachen der Epidemie*: ∅; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: ∅; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Im Yean-Yean-Wasserleitungswasser mittels Kulturen Typhusbacillen nachgewiesen.

PÉRÉ (231). *Ort des Typhusausbruchs*: Algier; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1890, August bis Oktober; *Epidemiologisches Bild*: Typhus seit Jahren als schwere Epidemie; *Ursachen der Epidemie*: Durch Faeces verseuchtes Quellwasser. Liederliche, mangelhafte Leitung. Bei den Zugängen undichte Steinplatten. *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1890, 13. Oktober; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Rindfleischbouillon und Peptonlösung, Carbolsäure / Gelatine / Kartoffel / Beweglichkeitsprüfung / Gram / Kontrollversuch. Ergebnis: Typhusbacillen im Wasser von „Ain-Zbondja“ und im Wasser von „Birtaria“.

MARTIN (194). *Ort des Typhusausbruchs*: Bordeaux; *Jahreszeit der Epidemie*: 1890, September bis Dezember; *Epidemiologisches Bild*: 1887—1888 eine Epidemie mit Mortalität 154, 1890 eine Mortalität von 71; *Ursachen der Epidemie*: Infiziertes Leitungswasser; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: ∅; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: POUCHET: „Von 21 Wasserproben erwiesen 2 Proben Typhusbacillen.“

LOEWY (187). *Ort des Typhusausbruchs*: Fünfkirchen; *Jahreszeit der Epidemie*: 1890, November bis März 1891; *Epidemiologisches Bild*: Hochgradige Epidemie, anfangs November explosiv und anfangs Februar explosiv, Morbidität 1220; *Ursachen der Epidemie*: Infektion der „Bischofsquelle“ durch Regeneinschwemmung von Aborten nachgewiesen (Oktober), nach hartem Winter wurde die Quelle wiedereröffnet. Dann erneuter Ausbruch der Epidemie. Im Gegensatz zu den Quellenentnehmern blieben die Brunnenwasserverbraucher ohne Typhuserkrankungen; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: ∅; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: FRANK: Nachweis der Typhusbacillen in der „Bischofsquelle“, anerkannt durch LÖFFLER.

V. FODOR (66). *Ort des Typhusausbruchs*: Fünfkirchen; *Jahreszeit der Epidemie*: 1. 1890, November; 2. 1891, März; *Epidemiologisches Bild*: 1. Explosiver Ausbruch nach starkem Oktoberregen; 2. explosiver Ausbruch nach Tauwetter. Insgesamt Morbidität 2228, Mortalität 93; *Ursachen der Epidemie*: Erkrankungen nur im Bezirk der „Tettye“-Quelle. Andere Bezirke blieben ohne Typhuserkrankungen. Eine Infektion des offenen Bassins war leicht möglich; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1891, März; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Kartoffel / Glycerin-Gelatine / Agar / Milch / nach CASSEDEBAT. Nachgeprüft von LÖFFLER. (Die Untersuchungen im November und Februar blieben ohne Befund.)

JOSIAS (138). *Ort des Typhusausbruchs*: Lormes; *Jahreszeit der Epidemie*: 1890, Winter; *Epidemiologisches Bild*: Kleine Epidemie, Morbidität 21, Mortalität 2; *Ursachen der Epidemie*: Hauptsächlich durch stark verunreinigten Brunnen; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: ∅; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Carbolbouillon / Kartoffel / gefärbte Milch. JOSIAS glaubt, den Typhusbacillus gefunden zu haben. Nach von ESMARCH mit einiger Wahrscheinlichkeit anzunehmen.

HOLST (120). *Ort des Typhusausbruchs*: Christiania (Haus von 60 Bewohnern); *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1890; *Epidemiologisches Bild*: Hausepidemie, Morbidität 13; *Ursachen der Epidemie*: Nachweisliche Verbindung zwischen Abwässer und Pumpbrunnen. Möglich auch Kontaktinfektion; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: ∅; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Eigenbewegung / Gram / Kartoffel. „Im Wasser Bacillen, welche sämtlich dem Typhusbacillus charakteristische Eigenschaften“ zeigten. Jedoch waren Kartoffelkulturen etwas anders. Bacillen ohne Bewegung.

FODOR (67). *Ort des Typhusausbruchs*: Budapester Bezirk; *Jahreszeit der Epidemie*: 1890; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, in 14 Tagen Morbidität 700, 2¹/₂ Monate später erneuter

heftiger Ausbruch, Morbidität 300; *Ursachen der Epidemie*: Direkte Zuflüsse aus Klosetts zum Wasserversorgungsrohr der Stadt; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1890; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Während beider Epidemien gelang es unter vielen Hunderten von Untersuchungen 5mal Reinkulturen von Typhusbacillen zu bekommen. Von LÖFFLER als solche anerkannt.

FRATINI (70). *Ort des Typhusausbruchs*: Padua; *Jahreszeit der Epidemie*: 1890, Mai; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 18; *Ursachen der Epidemie*: Wahrscheinlich Infektion des Brunnenwassers trotz solider Brunnenbauart. Alle Erkrankten verwandten das Brunnenwasser; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Gelatine / Beweglichkeitsprüfung / Kartoffel nach KIESATO / Agar / Indol neg. / Bouillonkultur (Tierversuch o. B.). Verfasser glaubt auf Grund der Indolreaktion die Bakterien nachgewiesen zu haben.

CASSEDEBAT (37). *Ort des Typhusausbruchs*: Marseille; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1890; *Epidemiologisches Bild*: Typhus endemisch; *Ursachen der Epidemie*: \emptyset ; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Im Wasser der „Durance“ 3 typhusähnliche Formen als „Bacillus pseudotypicus“ übereinstimmend mit echten Typhusbacillen im Kartoffelwachstum und Gelatinekolonien.

UFFELMANN (303). *Ort des Typhusausbruchs*: Schwaan bei Rostock; *Jahreszeit der Epidemie*: 1891; *Epidemiologisches Bild*: Typhus seit mehreren Jahren (besonders Juni bis Juli) endemisch; *Ursachen der Epidemie*: Verseuchtes Pumpenwasser von 5 Pumpen (wahrscheinlich); *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Nährgelatine / Methylviolett-Gelatine nach UFFELMANN / Beweglichkeitsprüfung / Kartoffel / Fleischpepton-Gelatine / Kontrollversuch mit echtem Typhusbacillus. „Mit vollster Überzeugung Typhusbacillen“ in 5 Pumpen vorhanden.

UFFELMANN (303). *Ort des Typhusausbruchs*: Retschow; *Jahreszeit der Epidemie*: 1891; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Wahrscheinliche Verseuchung von 2 Pumpen; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Untersuchungsverfahren wie im Fall von Schwaan: In 2 Pumpen der Erreger nachgewiesen, in 2 anderen war es nicht möglich.

KAMEN (143). *Ort des Typhusausbruchs*: Bojan (Garnison einer Dragoner-Schwadron); *Jahreszeit der Epidemie*: 1891, Mai, Juli, August; *Epidemiologisches Bild*: Explosive, kleine Epidemie, Morbidität 12; *Ursachen der Epidemie*: Wahrscheinlich ein Kesselbruch als Ursache anzusehen; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Gelatine / Carbolbouillon nach PARIEETE / Agar / Kartoffel / gewöhnliche Bouillon / hängende Tropfen / Beweglichkeitsprüfung / Kontrollversuch. Abweichend war nur das Kartoffelwachstum, die Ursache lag wahrscheinlich in der besonderen Kartoffelsorte. . . . „Keinen Zweifel, daß die Bacillen echte Typhusbacillen sind.“

FINKELNBURG (64). *Ort des Typhusausbruchs*: Dorf N., Kreis Ahrweiler; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1891; *Epidemiologisches Bild*: Einige Typhusfälle in einer Häusergruppe; *Ursachen der Epidemie*: Bedenkliche Nähe eines Pumpbrunnens zur Abtrittsgrube; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: 1. Untersuchung o. B., 2. Untersuchung mit dem Niederschlag des Probewasser im Sedimentierapparat von FINKELNBURG: Charakteristische Kulturen, Verimpfung, Färbung und mikroskopische Beobachtung ergaben „unzweifelhaft“ Typhuserreger.

CARRIÈRES, DIONIE DES (36). *Ort des Typhusausbruchs*: Auxerre (Hof); *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1891; *Epidemiologisches Bild*: Seit 9 Jahren Typhus endemisch, jetzt erkrankten 50% der Bewohner, Morbidität 516, Mortalität 3; *Ursachen der Epidemie*: Typhuserkrankungen fielen jedesmal mit reichlich Regen zusammen, Brunnenumgebung war mit Abwässer verunreinigt. Bei Regenfällen erhöhte sich das Brunnenwasserniveau. Brunnenwasser wurde als Trinkwasser benutzt; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Die Untersuchung ergab eine beträchtliche Anzahl von Typhusbacillen (G. POUCHET).

STRÖLL (288). *Ort des Typhusausbruchs*: Amberg; *Jahreszeit der Epidemie*: 1892; *Epidemiologisches Bild*: Epidemie; *Ursachen der Epidemie*: Die Erkrankungen folgten dem Spitalgraben, der von mehr als bedenklichem Aussehen war; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Bei 2 Brunnen und einer Wasserprobe aus dem Spitalgraben waren die Untersuchungen negativ. 2. Probe nach Entnahme

mit sterilisierten Spitzbeuteln: Gelatine / Farbstoffe / Plattenkulturen / hängende Tropfen / Carbolsäure-Gelatine nach PARIETTI / Kartoffel / Kartoffel-Gelatine nach HOLST / PETRUSCHKYSCHER Lackmuswolke / saure Gentiana-Violett-Gelatine nach UFFELMANN / SOYKA-Platten / Verfahren nach HESSE / Kontrollversuch. — „Befund als positiv zu bezeichnen.“

SCHILD (265). *Ort des Typhusausbruchs*: Seehausen bei Magdeburg; *Jahreszeit der Epidemie*: 1893, Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Kleine gutartige Epidemie, Morbidität 33, Mortalität 2; *Ursachen der Epidemie*: Alle Erkrankten benutzten 4 Brunnen, die in nächster Nähe eines unbedeckten Straßenwasserlaufes lagen. Sie verliefen auch unbedeckt durch Gärten. Eine Verbindung zwischen Kanal und Brunnen war leicht möglich. Die Epidemie war auf ein kleines strichförmiges Gebiet der Stadt lokalisiert. Bei starker Trockenheit lag das Niveau des Brunnenwassers unter dem des Kanalwassers; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1893, 10. Oktober; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Gelatine / schräg Agar / hängende Tropfen / Beweglichkeitsprüfung / Indol negativ / Milchkulturen / Kartoffelkulturen / Methode der Gasentwicklung in sterilem Fleischwasser. — In 2 Proben Typhuskeime vorgefunden. 2 andere Brunnen wurden nicht untersucht.

KROKIEWICZ (165). *Ort des Typhusausbruchs*: Lemberg; *Jahreszeit der Epidemie*: 1893, Winter; *Epidemiologisches Bild*: Epidemie (endemisch seit 1889); *Ursachen der Epidemie*: Ausgang des Typhus war stets „Lycakovervorstadt“ oder sie hatte die meisten Fälle. Die „Dominikanerwasserleitung“ war wahrscheinlich durch die „verwahrlosten 25 m entfernten Aborte“ verseucht worden; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: ○; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: „EBERTSche Bacillus“ ist nachgewiesen worden.

MALVOZ (192). *Ort des Typhusausbruchs*: ∅; *Jahreszeit der Epidemie*: ∅; *Epidemiologisches Bild*: Typhuserkrankungen; *Ursachen der Epidemie*: Verseuchtes Brunnenwasser; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: ∅; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Von 27 Brunnenuntersuchungen von Typhushäusern wurde 5mal der Typhuserreger festgestellt.

LOPO DE CARVALHO (184). *Ort des Typhusausbruchs*: Porco; *Jahreszeit der Epidemie*: 1894; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 91, Mortalität 8; *Ursachen der Epidemie*: Hauptquelle stets in freier Verbindung mit einem Tank zum Wäschewaschen; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: ∅; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Gelatine / Kartoffel / Ausbleiben der Milchgärung / Indol negativ. — Typhuserreger in der Hauptquelle vorhanden.

LÖSENER (186). *Keine Beziehungen zu Typhuserkrankungen! Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1895, 25. Februar; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Im Berliner Leitungswasser: Naphtholbouillon / frische Bouillon / Gelatine / Agar / Agglutination / Serumkulturen / hängende Tropfen / Gram / Gelatine / Schräggelatine / Schrägserum / Gelatinestich / Bouillonstich / Traubenzuckeragar / Indol negativ in Peptonsalzlösung / Säurebildung in Molke / Kartoffel / Kontrollversuch / Milch / Maasslösung / Meerschweinchenversuch / PFEIFFER. . . . echte Typhusbacillen.

VELICH (311). *Ort des Typhusausbruchs*: 2 Orte in Böhmen; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1892; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Verseuchtes Brunnenwasser; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: ∅; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: In einem Brunnen konnten nach der Methode von HOLST und nach PARIETTI Typhusbacillen nachgewiesen werden.

KÜBLER und NEUFELD (167). *Ort des Typhusausbruchs*: Dorf in der Neumark (Gehöft); *Jahreszeit der Epidemie*: März bis Mai 1898; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 3; *Ursachen der Epidemie*: Durch Typhusdejektionen verseuchter Hofbrunnen; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: ∅; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: ELSNER: Gelatine / Kontrollversuch mit echten Typhusbacillen, mit Coli, mit Alcaligneskultur / Gelatine / Kartoffel / PETRUSCHKYSCHER Lackmuswolke / gewöhnliche Bouillon ohne Indolbildung / Traubenzuckerbouillon / Agglutination mit Typhus-Ziegenserum wie bei echter Kultur / PFEIFFER mehrfach positiv auch nach 4 Wochen. Es gelang Typhusbacillen im Hofbrunnenwasser nachzuweisen.

BLOCH (19). *Ort des Typhusausbruchs*: Beuthen; *Jahreszeit der Epidemie*: 1897, Sommer und Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Typhus endemisch. Jetzt plötzlicher Ausbruch. Morbidität 1344, Mortalität 71; *Ursachen der Epidemie*: In der Stadt und in Roßberg beschränkte sich Seuche hauptsächlich auf Entnehmer einer bestimmten Wasserleitung; *Ort des Typhusausbruchs*: Roßberg bei Beuthen; *Jahreszeit der Epidemie*: 1897, Sommer und Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 156, Mortalität 8; *Ursachen der Epidemie*:

In der Stadt und in Roßberg beschränkte sich die Seuche hauptsächlich auf Entnehmer einer bestimmten Wasserleitung; *Ort des Typhusausbruchs*: Landkreis von Beuthen; *Jahreszeit der Epidemie*: 1897, Sommer und Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 97, Mortalität 6; *Ursachen der Epidemie*: In der Stadt und in Roßberg beschränkte sich die Seuche hauptsächlich auf Entnehmer einer bestimmten Wasserleitung; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1897, 11. September; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Sanitätsamt des 6. Armeekorps in Breslau: In 2 Proben des Wasserleitungswassers verschiedener Häuser mit großer Anzahl von Typhuserkrankungen gelang es, den Typhuserreger nachzuweisen. Die im Juni unternommenen Untersuchungen im Hygienischen Institut in Breslau blieben ohne Erfolg.

GENERSICH (86). *Ort des Typhusausbruchs*: Pécs (Bevölkerung); *Jahreszeit der Epidemie*: 1898, Dezember; *Epidemiologisches Bild*: Expl. eine Morbidität von 172, Mortalität von 21 der Bevölkerung. — *Ort des Typhusausbruchs*: Pécs (Militär); *Jahreszeit der Epidemie*: 1898; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 37, Mortalität 7 des Militärs; *Ursachen der Epidemie*: Erkrankungen nur nach Genuß des Zysternenwassers, das wahrscheinlich durch Beschädigung der alten Wasserleitung bei der Anlage der neuen Leitung im Anfang Dezember plötzlich trüb und schlecht wurde. Typhusfeld und Wasserfeld identisch; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Gelatine / Kartoffel / Zuckeragar / Milch / Indol / Blutsrum von Typhuskranken 1 : 50 / Agglutinationsmethode 1 : 50 nach FODOR und RIEGLER (Tierversuch), Kontrollversuche. . . ., dem heutigen Stande der Wissenschaft entsprechend kann man mit Bestimmtheit behaupten, daß es uns gelungen ist, von der ‚Also-Rokus-Quelle‘ 11 Typhuskulturen zu züchten. . . . Wasser der 2 Zysternen, welche den verseuchten Stadtteil versorgten, waren mit Typhus infiziert.“

HANKIN (107). *Ort des Typhusausbruchs*: Agra; *Jahreszeit der Epidemie*: 1899; *Epidemiologisches Bild*: Jedes Jahr Typhus, der seinen Höhepunkt im April und im September erreichte; *Ursachen der Epidemie*: Verseuchtes Wasserleitungswasser; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1899, 17. März, 21. und 28. April, 4. und 12. Mai, 2. Juni, 21. und 28. Juli und 25. August; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Nach PARIETTI und eigener Methode Agglutination 1 : 600 und mehr mit Serum (PFEIFFER). Der Befund wurde von PFEIFFER bestätigt.

MIQUEL (209). *Ort des Typhusausbruchs*: Paris; *Jahreszeit der Epidemie*: 1899; *Epidemiologisches Bild*: Typhus endemisch; *Ursachen der Epidemie*: Die Infizierung der Quellen durch ein Typhusdorf und durch andere Orte wurde als Möglichkeit nachgewiesen; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Aus dem Reservoir von Montrouge gelang es einen Bacillus zu züchten, der in den Haupteigenschaften und in der Agglutination mit dem Typhusbacillus übereinstimmte.

TAVEL (291). *Ort des Typhusausbruchs*: Olten; *Jahreszeit der Epidemie*: 1900; *Epidemiologisches Bild*: Früher kleine oder schwere Epidemien bis 1893. Im Jahre 1900 nach vieljähriger Pause explosiver Ausbruch. Morbidität 20, Mortalität 2; *Ursachen der Epidemie*: Leichte Möglichkeit des Eindringens von Schmutzwasser bei negativem Druck der Wasserleitung entstanden durch Abstellen in höheren Stockwerken; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethoden*: Bouillon / Milch / Gelatine / Agar / Zuckeragar / Gram / Kartoffel / Agglutination mit Typhusserum bis 1 : 10 000, Kontrollversuch. . . ., über die Identität der Typhusbacillen herrschte kein Zweifel.“

REMY (245). *Ort des Typhusausbruchs*: \emptyset ; *Jahreszeit der Epidemie*: \emptyset ; *Epidemiologisches Bild*: Typhusfälle; *Ursachen der Epidemie*: \emptyset ; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: REMY konnte wiederholt typische Typhusbacillen im Trinkwasser nach Auftreten von Typhusfällen nachweisen.

FISCHER und FLATAU (65). *Ort des Typhusausbruchs*: Rellingen; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1901; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv nach 3 Vorkrankheiten: 5 Typhuserkrankungen; *Ursachen der Epidemie*: Verseuchter Brunnen hatte alle Erkrankten beliefert; *Daten der bakteriellen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Gelatine / Carbol-Gelatine / Kontrollversuch / Kartoffel / Zuckerhaltiger Nährboden / Milch / PETRUSCHKY-scher Lackmusmolke. MAASSEN-Normallösung / Indol / Schwefelwasserstoff / Agglutination PFEIFFER.

SPRINGFIELD u. a. (285). *Ort des Typhusausbruchs*: Haspe; *Jahreszeit der Epidemie*: 1903, Juli bis Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 8; *Ursachen der Epidemie*: Erkrankungen im „Herstertviertel“. Wiesenabwässer hatten einen Brunnen infiziert, der einen Erdbehälter belieferte; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungs-*

methode: Untersuchung des Bassinbodens: Gelatine/Lackmusnutroseagarplatte nach DRIGALSKI-CONRADI (Agglutination 1 : 500), Kontrollversuch Milch/Traubenzucker/Indol/Kartoffel/Neutralrot-Agar/Agglutination mit Kaninchenserum. 1 : 100 bis 1 : 300 waren dreifach positiv, 1 : 500 bis 1 : 1000 waren einfach positiv. Prüfung mit Immuns Serum: 1 : 100 bis 1 : 300 waren dreifach positiv... „wir vermochten den Typhusbacillus nachzuweisen“.

CONRADI, H. (47). *Ort des Typhusausbruchs*: Bolchen; *Jahreszeit der Epidemie*: 1903, Februar; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 8jähriges Kind. Nach Faecesuntersuchung erkrankten die Kinder an Typhus und Paratyphus; *Ursachen der Epidemie*: Wäsche von Typhus- und Paratyphuserkrankten hatten das Kanalwasser verseucht, das auf dem Wege über ein Reservoir einen Trinkbrunnen infiziert hatte. Im Winter war das Eis des Springbrunnens von den Kindern verschluckt worden; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1904, Februar; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Springbrunnenwasser: Lackmus/Milchzucker/Agarplatte/Agglutination mit Typhus-Immuns Serum sehr stark, nach 2 bis 3 Tagen agglutiniert. Paratyphus-Immuns Serum stärker als Typhus-Immuns Serum.

SCHÜDER. *Ort des Typhusausbruchs*: Rouen (Kaserne); *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1903; *Epidemiologisches Bild*: Mortalität 67; *Ursachen der Epidemie*: Verseuchtes Trinkwasser; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Von GUERBET wurden Typhusbacillen an zwei verschiedenen Stellen nachgewiesen.

NOETEL (221): *Ort des Typhusausbruchs*: Detmold (Militär und Bevölkerung); *Jahreszeit der Epidemie*: 1903—1904 (Berichtsjahr), August bis September; *Epidemiologisches Bild*: Explosiver Ausbruch bis 31. Oktober, Morbidität der Soldaten 12, der Bevölkerung 67, insgesamte Morbidität 745; *Ursachen der Epidemie*: Leichte Infektionsmöglichkeit durch eine in einer Ausflugsgegend gelegenen Waldquelle, die nachweislich an der Trinkwasserlieferung beteiligt war; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: Regelmäßige Untersuchung Mitte September; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: ... es konnten im Quellwasser im November lebende Typhuskeime nachgewiesen werden.

BECK und OHLMÜLLER (12). *Ort des Typhusausbruchs*: Detmold (Bevölkerung und Militär); *Jahreszeit der Epidemie*: 1904, August bis Februar 1905; *Epidemiologisches Bild*: Explosive Morbidität 700 (6,7% der Bevölkerung). Mortalität 48, Militär-Morbidität 48 und Mortalität 7; *Ursachen der Epidemie*: Größte Wahrscheinlichkeit im Quellgebiet der Wasserleitung, welches dort zum Teil in einem Ausflugsort auf zerklüftetem Kalkgestein lag. Am 11. November hatten Arbeiter das Quellgebiet ohne nachweisliche Erkrankungen infiziert; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1904, 20. November; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: In eine von den drei Quellen wurden nach regelmäßiger bakteriologischer Untersuchung durch NOETHEL Typhusbacillen nachgewiesen. Desgleichen gelang der Nachweis im Erdboden am Quellgrund.

KONRADI, DANIEL (159). *Ort des Typhusausbruchs*: Nagyszeben (eine Fabrikanlage); *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1903 (1902?); *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 11, Mortalität 1; *Ursachen der Epidemie*: Es erkrankten nur die Arbeiter, die in der Fabrikanlage wohnten. Das als Trinkwasser verwendete Brunnenwasser war verseucht worden; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Carbol-Gelatine/Gelatine/Tierversuch/PFEFFER/Agglutination. „Typhusbacillen sicher nachgewiesen.“

MATTHES und NEUMANN (197). *Ort des Typhusausbruchs*: S. *Jahreszeit der Epidemie*: 1904, Juli bis Oktober; *Epidemiologisches Bild*: Vorher einzelne Erkrankungen, dann explosiver Ausbruch, Gesamtmorbidität 95; *Ursachen der Epidemie*: Eine alte Quelle, von der alle Erkrankten ihr Trinkwasser bezogen hatten, ist als Ursache anzusehen. Infektionsmöglichkeit des Quellwassers unsicher; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1904, 8. August; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: GUNDLACH: Isolierung der Typhusbacillen mit allen kulturellen und biologischen Eigenschaften. Agglutination wie andere Typhusstämmen mit Typhus-Immuns Serum. Agglutination mit Kaninchen-Immuns Serum bis zu 1 : 30 000.

V. DRIGALSKI (55). *Ort des Typhusausbruchs*: Ortsteil von etwa 20 Häusern; *Jahreszeit der Epidemie*: 1904, Januar bis März; *Epidemiologisches Bild*: Kleine Epidemie, Morbidität 7 (mehrere Erkrankungen fast gleichzeitig); *Ursachen der Epidemie*: Die Brunnenfugen zeigten ständigen Wasserfluß zur Straße. Das Brunnenwasser war leicht mit der Hand schöpfbar. Die Brunnenverseuchung war bei der Pflege des ersten Typhuskranken leicht möglich gewesen. Kontakt auch als Ursache anzusehen; *Daten der bakteriologischen Unter-*

suchung: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: 30 ccm Oberflächenwasser: PETRUSCHKYSche Lackmuswolke / Traubenzuckeragar / Milch / Kartoffel / Gelatine / Mannit- und Maltosa-Agar / Indol / Kontrollversuch / Agglutination mit hochwertigem Serum 1 : 100. / Mit Kaninchen-Immuns Serum 1 : 15 000 / PFEIFFER mit 10fach tödlicher Dosis mit 1/10 PFEIFFER Normallöse... „typische KOCH-EBERTH-Bacillen erwiesen“.

VON DRIGALSKI (55). *Ort des Typhusausbruchs*: \emptyset ; *Jahreszeit der Epidemie*: \emptyset ; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 2; *Ursachen der Epidemie*: Sonst nicht benutztes Wasser eines alten sehr schlechten Ziehbrunnens mit Zuflüssen aus einem Krankenhaus als Ursache anzusehen; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Oberflächenwasser: Typische Agglutination / Mikroskopisch typisch. Durch Fehler in der Kulturanlage mußten andere Versuche, auch PFEIFFER, unterbleiben. Jedoch ist das Vorhandensein von echten Typhusbacillen als erwiesen anzusehen.

v. JAKSCH und RAU (133). *Ort des Typhusausbruchs*: Prag; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1904, Frühjahr; *Epidemiologisches Bild*: Früher endemisch, jetzt explosiv; *Ursachen der Epidemie*: Verseuchtes Moldauwasser als Trinkwasser. Die Epidemie war in der ganzen Stadt verbreitet; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1904, 21. März; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Im Wasserleitungswasser: v. DRIGALSKI-KONRADI-Verfahren / Gelatine / Agar / Milch / Traubenzucker / Neutralrotagar / v. PETRUSCHKI / Indol / Endoplaten / Agglutination / Tierversuch / PFEIFFER. ...„absolute Gewißheit, daß das Leitungswasser im März Typhusbacillen enthielt.“ — *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 13. April; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Im Moldauwasser: „Typhusbacillen zwischen Wyseshehrad und Smichow nachgewiesen.“

MAYER (198). *Ort des Typhusausbruchs*: Kn. in Bayern; *Jahreszeit der Epidemie*: 1904, März; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, Morbidität 19; *Ursachen der Epidemie*: Ein schlecht eingedeckter Brunnen war trotz der Wasserleitung benutzt worden. Am Brunnen wurde Wäsche gewaschen; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: „In dem Brunnen wurden Typhusbacillen einwandfrei nachgewiesen.“

BECK (11). *Ort des Typhusausbruchs*: Saargemünd; *Jahreszeit der Epidemie*: 1904, Juli bis August; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Nachweislich sollen alle Erkrankten aus der Zeit vom 19.—24. August von einer Quelle getrunken haben. Jedoch ist der Typhusboden wie der Boden von München; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1904, 8. August; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: ...„es wurden im Quellwasser Typhusbacillen gefunden.“

MAYER (198). *Ort des Typhusausbruchs*: O.bach in Bayern; *Jahreszeit der Epidemie*: 1905, Juli bis August; *Epidemiologisches Bild*: Seit 70 Jahren als typhusfrei anzusehen. Jetzt Morbidität 10; *Ursachen der Epidemie*: Waschwasser von einer Bacillenträgerin hatte einen offenen Brunnen verseucht; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1905, 19. Aug.; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: „In dem Brunnen wurden in einer einwandlosen Weise mit... sämtlich vorgeschriebenen Methoden Typhusbacillen massenhaft nachgewiesen.“

MAYER (198). *Ort des Typhusausbruchs*: O.heim in Bayern; *Jahreszeit der Epidemie*: 1905, Juni; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 11; *Ursachen der Epidemie*: Typhuswäsche wurde an einem Brunnen gewaschen, den 10 Personen als Trinkwasserlieferant benutzt hatten; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1905, 7. Juli; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: „Typhusbacillen im Brunnenwasser festgestellt.“ — *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 21. August; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Desgleichen in einem anderen Brunnen, der dieselbe Infektionsursache hatte wie der erste, wurden Typhusbacillen festgestellt.

STRÖSZNER (289). *Ort des Typhusausbruchs*: Vász (Waitzen, 1 Familie); *Jahreszeit der Epidemie*: 1905, April; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 3, Mortalität 1; *Ursachen der Epidemie*: Die Familie war Benutzer eines Brunnens, dessen undichte Wände eine Verseuchung durch eine nahegelegene Senkgrube möglich machte; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: v. DRIGALSKI-KONRADI-Agar / Bouillon / Traubenzucker / Bouillon / Rotsche Neutralrotagar / Milch / PETRUSCHKYSche Lackmuswolke / Endoverfahren / Agglutination / „PFEIFFER“ / Tierversuch / ...„Typhusbacillen ohne Zweifel.“

KONRICH (160). *Ort des Typhusausbruchs*: Weida (Hinterhaus eines Gebäudes, 1 Familie); *Jahreszeit der Epidemie*: 1906, Juli bis November; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 5; *Ursachen der Epidemie*: Ein schadhafter, aus Bruchstücken ohne Mörtel zusammengefügt

Kesselbrunnen lag schlecht bedeckt neben einer Waschküche. Durch Versagen des Pumpwerkes Brunnenschluß am 1. Juni. Am 12. Juli erste Erkrankung, am 28. November letzte Erkrankung. Alle Erkrankten hatten vorher den Brunnen benutzt. Da der Brunnen 41 Tage vor der 1. Erkrankung geschlossen worden war, wurde „mit größter Wahrscheinlichkeit“ Kontaktepidemie als Ursache angesehen. (8 Personen schliefen in 3 Betten.) Infektion des ersten Falles unsicher. Wäschereinigung des 1. Erkrankten in der Waschküche; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1906, 13. September; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Brunnenwasser: Agglutination mit Typhus-Immunsereum (Grenzwert 1 : 15 000, Verdünnung 1 : 100) / Züchtung / Agglutination 1 : 1000 / nach 3 Stunden bei 37° Agglutination 1 : 70 000 / Anilinfarben / Gram / Indol / Milch / Neutralrot-Agar / Traubenzucker / Lackmuswolke / Gelatine / Kartoffel / PFEIFFER / Kontrollversuche. Es gelang „Typhusbacillen positiv“ nachzuweisen.

KONRICH (160). *Ort des Typhusausbruchs*: Dorf R.; *Jahreszeit der Epidemie*: 1906, März bis Dezember; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 17; *Ursachen der Epidemie*: Brunnen, der leicht durch Abwässer von Aborten und durch Typhuswäsche infiziert worden war, wurde mit Sicherheit nur von 2 Erkrankten benutzt. Auch hier lag eine Kontaktepidemie vor; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1906, 30. August; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Nach allen obigen Verfahren (s. Fall von Weida), Agglutination mit Typhusserum (Titer 1 : 100 000) bis 1 : 60 000 nach 3 Stunden bei 37°. „Typhusbacillennachweis positiv.“

KORSCHUN (163). *Ort des Typhusausbruchs*: M. bei Plattling; *Jahreszeit der Epidemie*: 1906; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Typhuswäsche infiziert Brunnenwasser; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1906, 28. April, 10. Mai; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: WALDMANN: „Typhusbacillen mit absoluter Sicherheit nachgewiesen.“

KAISER (141). *Ort des Typhusausbruchs*: Ein Knabeninstitut; *Jahreszeit der Epidemie*: 1906, Juli; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv in 6 Tagen erkrankten 25 Insassen, 18 waren bettlägerig. Bis 2. August noch 28 Erkrankungen unter dem Personal; *Ursachen der Epidemie*: Nur die Kinder erkrankten, die Wasser von einem Hofbrunnen entnahmen, das von schlechter Beschaffenheit war; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1903, Juli; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Agglutination / Bouillon / Schräggelatine / Neutralrot-Traubenzuckeragar / PETRUSCHKISCHE Lackmuswolke / Kartoffel / Gelatine / PFEIFFER / Agglutination 1 : 10 mit hochwertigen spezifischen Seren / Agglutination mit Testserum auf Glasschale 1 : 100, 1 : 500, 1 : 1000, 1 : 2000. / Kontrollversuch. „Diese Untersuchungen ergaben das Resultat Bact. typhi.“

GAETHGENS¹ (771). *Ort des Typhusausbruchs*: Bergheim; *Jahreszeit der Epidemie*: 1907; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Verseuchtes Badewasser und infiziertes Trinkwasser; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1907, 5. April; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Fällungsverfahren von MÜLLER mittels Anreicherung auf Malachitgrünagar. „Kulturell als auch serologisch als Paratyphusbacillus (Typhus B) identifiziert.“

GAETHGENS¹ (77a). *Ort des Typhusausbruchs*: Straßburg; *Jahreszeit der Epidemie*: 1908; *Epidemiologisches Bild*: 1 Typhusfall; *Ursachen der Epidemie*: Trinkwasser (Brunnenwasser); *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1908, 2. Dezember; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Fällungsverfahren von MÜLLER mittels Anreicherung auf Malachitgrünagar. „Kulturell als auch serologisch als Paratyphusbacillus (Typus B) identifiziert.“

JACKSON u. a. (131). *Ort des Typhusausbruchs*: Größeres Gemeinwesen; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1910; *Epidemiologisches Bild*: ∅; *Ursachen der Epidemie*: ∅; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: ∅; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Bei einem oberflächlichen Wasserlauf gelang es in 10 ccm, in einem anderen in 1 ccm Typhusbakterien nachzuweisen. Methode: Milchzuckergalle / HENESCHE-Agar.

BRECKLE (27). *Ort des Typhusausbruchs*: Reutlingen; *Jahreszeit der Epidemie*: 1909; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, atypisch milde Form. Epidemie wurde als bösartige Influenza mit hohem Fieber angesehen. Bis 19. Dezember Morbidität 269. Mortalität 24; *Ursachen der Epidemie*: Epidemie in der ganzen Stadt und in allen Bevölkerungsschichten.

¹ Die Veröffentlichung ist der Vollständigkeit halber hier eingefügt worden, da nach Angabe des Verfassers die gef. Paratyphus B-Erreger nur saprophytär vorgekommen sein sollen.

Möglicherweise Verunreinigung des Schlachthofbrunnens, der das Gebrauchswasser lieferte, durch Abwässer. Einschwemmung von Keimen während des Regens in die nicht immer wasserdicht schließenden Schachtdeckel der älteren Anlage der Grundwasserversorgung; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Im Brunnenwasser: Züchtung / Agglutination 1 : 1000 / PFEIFFER. Patatyphus B-Erreger im Brunnenwasser. Brunnenschluß am 11. September (Widerspruch zum weiteren Epidemieverlauf.) Im Wasser der alten Anlage: Paratyphusbacillen im Bodensatz des abgelassenen Wasserschachtes nachgewiesen.

SIMONDS (280). *Ort des Typhusausbruchs*: Plainfield, Indiana (Reform School for Boys, 700 Schüler); *Jahreszeit der Epidemie*: 1910, April, Mai; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 102; *Ursachen der Epidemie*: Die Hauptquelle „The Big Spring“ wurde durch verseuchte Abwässer einer Kanalleitung infiziert; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Amtliche Untersuchung: Malachitgrünagar / Endoplatten / Agglutination mit Typhusserum 1 : 50. / Agglutination mit bekannten Typhuskulturen. „Im Brunnenwasser unzweifelhaft Typhusbacillen nachgewiesen.“

BÖTTICHER (20a). *Ort des Typhusausbruchs*: Go. (Oberhessen); *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1910; *Epidemiologisches Bild*: Explosiv, Mortalität 61, 4 in der Umgebung; *Ursachen der Epidemie*: Sämtliche Erkrankte hatten aus infiziertem Brunnen Wasser getrunken, der schlecht ausgemauert und abgedeckt war. Nach Brunnenschluß Epidemieende; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: DRIGALSKI / Immunsrum 1 : 500 / spezifische Typhusnährböden, Agglutination. „...Beweis geliefert, daß die aus dem Brunnenwasser gezüchteten Bakterien mit Typhusbacillen identisch...“ waren.

LEWIS (177). *Ort des Typhusausbruchs*: Eine Sommervilla; *Jahreszeit der Epidemie*: 1911, Mai bis Juni; *Epidemiologisches Bild*: 1 Typhuserkrankung; *Ursachen der Epidemie*: Urin von mehreren Arbeitern verseuchte das Wasser des Brunnens; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Plattenverfahren / Milch, Zucker-, Galle-Agar / Gram / Beweglichkeit / Dextrose / Laktose / Agglutination mit 3 Krankenserien positiv in einer halben Stunde bei 1 : 1000. Positiv bei getrocknetem Blut von Typhuskranken annähernd 1 : 40. Der Typhuserreger wurde nachgewiesen.

WEICHARDT (316a). *Ort des Typhusausbruchs*: Neuseß (Bezirksamt Feuchtwangen); *Jahreszeit der Epidemie*: 1911, Juli; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 1; *Ursachen der Epidemie*: Schlecht gedeckter Brunnen lag in Gefällrichtung und in der Nähe eines Misthaufens und einer Senkgrube; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1911, 13. Juli; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Eingedunstet in FAUST-HEILMSchem Apparat / Malachitgrün-, Endoplatten / Agglutination. „...einwandfrei aus dem Wasser Typhusbacillen gezüchtet...“

KACZYNSKI (146). *Ort des Typhusausbruchs*: Umgebung von Lemberg; *Jahreszeit der Epidemie*: 1912, Herbst bis Dezember; *Epidemiologisches Bild*: Erkrankung von einigen Arbeitern; *Ursachen der Epidemie*: Arbeiter waren an der Regulierung eines Baches beschäftigt, der verseuchte Lemberger Kanalabwässer aufnahm; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1912, 18. Dezember; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Verfahren von FICKER-HOFFMANN. Verfahren mit BERKEFELD-Filter / von DRIGALSKI-CONRADI-Platten / Zuckeragar / „BARSLEKOWSche Milch und Traubenzuckernährböden / Agglutination mit hochwertigen Typhusseren / Kontrollversuch“. „Es gelang 5 Typhusstämmen zu isolieren mit positiver Agglutination.“

SCHOPHIL (270). *Ort des Typhusausbruchs*: Im Kreis Malmedy; *Jahreszeit der Epidemie*: 1912, August; *Epidemiologisches Bild*: Explosive Hausepidemie; *Ursachen der Epidemie*: Abwässer wurden in die Nähe eines Hofbrunnens geschüttet. Sanfter Abfall des Hofbodens zum Brunnen. Undichter Holzdeckelverschluß des Brunnens. Deutliche Fugenbildung. Brunnenwasser als Nutzwasser. Gelegentliche Verwendung als Trinkwasser nicht auszuschließen; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1912, 28. August; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Milchzuckerfuchsin-Natriumsulfat-Agar nach ENDO / v. DRIGALSKI-CONRADI-Milchzucker-Nutrose-Lackmus / Krystallviolettagar / Agglutination mit Typhus-Immunsrum (Eselsrum): 1. 1 : 50, 1 : 100, 1 : 200, 1 : 400, 1 : 800, 1 : 1600, 1 : 3200 deutlich positiv. Im Brutschrank 1 : 6400 und 1 : 12 800 positiv. 2. Mit Seren von Typhuskranken 1 : 50, 1 : 100, 1 : 200 immer deutlich positiv — 1 : 400, 1 : 800 fast immer positiv. PFEIFFER. — ... „morphologisch kulturell und serologisch als echte Typhusbacillen erwiesen“.

LÖWENSTEIN (185a). *Ort des Typhusausbruchs*: Galizische Garnison; *Jahreszeit der Epidemie*: 1915; *Epidemiologisches Bild*: Vereinzelt Dysenterie- und Typhusfälle der Bevölkerung und unter den Soldaten; *Ursachen der Epidemie*: Alle hatten in einer Schwimmschule gebadet, die 10 m flußabwärts unter einer einzigen Pferdeschwemme liegt. Nach Sperrung der Schwimmschule keine Erkrankungen mehr; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1915, 20. Juli, 26. Juli; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: „...wiederholt Dysenterie-FLEXNER-Bacillen und Typhusbacillen“ nachgewiesen (Wasser einer Pferdeschwemme). Methoden: Rindergalle-Pepton / DRIGALSKI-Platten / Milchzucker / Agglutination 1 : 100. Am 28. und 31. Juli „noch FLEXNER-Bacillen“. 2. August negativ.

JENNISSEN (134). *Ort des Typhusausbruchs*: Raya-vallei te Billiton; *Jahreszeit der Epidemie*: Um 1915; *Epidemiologisches Bild*: Typhusepidemie in einer Gruppe von 1500 Arbeitern. Morbidität 282, Mortalität 42; *Ursachen der Epidemie*: Infiziertes Wasser einer als Badeanstalt gebrauchten Pfuhs. Dieses Wasser wurde von Chinesen auch als Trinkwasser benutzt; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Es gelang aus dem Wasser den typischen Typhuserreger zu züchten.

PETTERSON (233a). *Ort des Typhusausbruchs*: Visby; *Jahreszeit der Epidemie*: 1916, Juli bis August; *Epidemiologisches Bild*: 23 Erkrankungen („herdweises Auftreten“, Juli 5 Fälle in der Irrenanstalt, 2 in der Stadt); *Ursachen der Epidemie*: Verunreinigung der unterirdischen Wasserleitung durch Kloakenwasser, Fehlen einer natürlichen Filtration; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1916, 12. August; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Medizinische Staatsanstalt: Wasser des Brunnens II. morphologisch und kulturell sowie noch Agglutination . . . „wie die Typhusbacillen der Sammlung der Anstalt“. Wasser des Brunnens VI. agglutiniert in ebenso stark verdünnter Paratyphus B-Seren. Wasser des Brunnens I und IV. kulturell und biologisch mit Paratyphus B übereinstimmend. — Brunnenverunreinigung wahrscheinlich durch 9 Typhuserkrankungen.

HÜBENER (127). *Ort des Typhusausbruchs*: Feldrekutendepot der 242. Inf.-Div. in Granges Bertholet; *Jahreszeit der Epidemie*: 1918, Januar bis Anfang März; *Epidemiologisches Bild*: Paratyphus B-Epidemie unter 185 Erkrankten, befanden sich 105 Paratyphus B-Erkrankungen; *Ursachen der Epidemie*: Das Wasser ist als Ursache nicht auszuschließen. Auffallende Gruppierung um eine stark verunreinigte Wasserentnahmestelle; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: \emptyset ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Von den verschiedenen Autoren wurden folgende Nachweise aus Wasserproben erbracht: Im Laboratorium E. I. 10 Wilna 1mal, im Laboratorium E. K. 12 Bjalystock 1mal, im Laboratorium E. I. Süd 2mal, im Laboratorium E. K. 28 Mühlhausen 3mal, im Seuchenlaboratorium 9mal in den Abwässern von Sälen, in denen Typhuskranke gelegen hatten, nachgewiesen.

MAIONE, PASQUALE (190). *Ort des Typhusausbruchs*: Trisungo; *Jahreszeit der Epidemie*: 1921, Sommer bis Herbst; *Epidemiologisches Bild*: Mittelschwere Epidemie, viele gleichzeitige Erkrankungen, Morbidität 46; *Ursachen der Epidemie*: Entnehmer der Quelle von „Pescara“ blieben gesund. Die Infektion des „Parietibrunnens“ blieb unklar. Das Grundwasser kommunizierte mit dem kleinen Fluß Tronto, der Trisungo durchfließt. Möglicherweise Infektion des St. Antolinibrunnens durch Gewächshausdünger und durch die Umgebung. Undichte Leitungsführung möglich; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1921, 26. September; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: GANGRINI, Untersuchungslaboratorium des Gesundheitsamtes: Mit Proben von Parieti und St. Antolini wurden folgende Untersuchungsmethoden angestellt: Gelatine / Methode von VALLET / Flüssiger Nährboden / v. DRIGALSKI-CONRADI-Nährboden / Malachitgrün-Nährboden nach PATLEWSKI / Endoagar / gewöhnlicher Agar / zuckerhaltiger Agar / Kartoffel / 3% iges Peptonwasser in Milch. / Keine Indolbildung im Peptonwasser, auch nach Auszug mit Amylalkohol nach MASSÉ. / Keine Milchgerinnung, auch nicht nach Erhitzen auf 100°. / Agglutination 1 : 500, 1 : 1000, 1 : 200 positiv. „.....Beweis einer direkten Wasserinfektion erbracht.“

KAPPELLER (144). *Ort des Typhusausbruchs*: Kreis Schlüchtern (Bezirk Kassel); *Jahreszeit der Epidemie*: 1924, Oktober; *Epidemiologisches Bild*: Erkrankungen; *Ursachen der Epidemie*: Wasserinfektion; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 3. November 1924; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Zentrifugierung / ENDOSCHER FUCHSINAGAR / Agglutination mit spezifischen Seren bei 1 : 100 / Gram / Milch / Lackmus / Neutralrotagar / Traubenzuckeragar / Gelatine / „...kein Zweifel, daß es hier gelungen ist, Paratyphus B im Leitungswasser nachzuweisen.“

Zeitschrift für Med. beamte (324a). *Ort des Typhusausbruchs*: G. bei H.; *Jahreszeit der Epidemie*: 1929, September; *Epidemiologisches Bild*: Morbidität 15 (6 Typhuserkrankungen, 9 Fälle von Darmkatarrh); *Ursachen der Epidemie*: Fast alle hatten aus einem undichten Brunnen getrunken, in dessen Nähe Anfang September Zigeuner gelagert hatten. 20 Schritte vom Brunnen eine Senkgrube mit Bretterwand; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: 1929, 24. September positiv, 30. September positiv, 24. Oktober und 27. November negativ; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Rindergallerte bei 37°/ Malachitgrün- und DRIGALSKI-Agar/Identifizierung durch kulturelle und serologische Methoden. Reinkulturen von Paratyphus B. Der „Brunnen ist zweifellos als Infektionsquelle anzusehen“.

SCHAD (265). *Ort des Typhusausbruchs*: Batterie eines großen Standortes; *Jahreszeit der Epidemie*: 1934, Hochsommermonate; *Epidemiologisches Bild*: 250 Paratyphuserkrankungen, erste Fälle am 28. Juli 1934, Höhepunkt der Epidemie am 6. August; *Ursachen der Epidemie*: Genuß von Trinkwasser aus einem alten Holzfaß (Infiziert mit Paratyphuskeimen), gelegentlich eines Biwaks vom 18.—19. Juli; *Daten der bakteriologischen Untersuchung*: ∅; *Bakteriologische Untersuchungsmethode*: Untersuchung des Bodensatzes im Holzfaß „ergab einwandfrei Paratyphus-SCHOTTMÜLLER-Keime“. Chemisch und serologisch der gleiche Stamm wie die Keime, die aus Blut und Urin der Erkrankten gezüchtet worden waren.

Literatur.

1. Ärztl. Mitt. Bad., XVIII (1874): Die Typhusepidemie in Wehr. Schmidts Jb. **165**, 84 (1875).
2. Ärztl. Mitt. Bad., Nr 4 (1889): Typhusbacillen im Trinkwasser. Dtsch. med. Wschr. **1889 I**, 553.
3. ALLIX, H.: L'eau potable et la fièvre typhoïde, p. 41. Paris 1887. Zit. nach A. GÄRTNER: Quellen und ihre Beziehung zum Grundwasser und zum Typhus, S. 81. Jena 1902.
- 3a. ALMQUIST, E.: Två brunnepestepidemier af tarms tyfus. Hyg. Tidskr. **1909**, 193. — Hyg. Rdsch. **21**, 376 (1911).
4. ARX, v.: Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **20**, 11 (1890). — Schmidts Jb. **208**, 200 (1890).
5. BACHMANN u. A. KATTEIN: Eine explosionsartige Typhusepidemie, verursacht durch einen mangelhaft ausgeführten Röhrenbrunnen. Gesdh.ing. **1903**, Nr 8, 121 bis 126. — Hyg. Rdsch. **1903**, 1089.
6. BALLIET, J.: Rev. méd. Suisse rom. **6** (1886). — Schmidts Jb. **214**, 77 (1887).
7. BARDOC: Rev. d'Hyg., Jan. 1881. — Arch. de Physiol., III. s. 1887, No 3, 217.
8. BARRY: Report on enteric fever in the Tees valley during 1890—1891. — Hyg. Rdsch. **1894**, 128—130.
- 8a. BARYKIN, W. u. KAMPANEJEZ: Zur bakteriologischen Kennzeichnung der Typhuswasserepidemie in Rostow am Don. Zbl. Bakter. I Ref. **90**, 535 (1928).
9. BASS, EDUARD: Die Typhusepidemie in der Garnison Laibach im Sommer 1907. Mil.arzt **1908**, Nr 6—10. Zbl. Bakter. I Ref. **43**, 203 (1909).
10. BAVAY, DE: Final report of the royal Commission to report upon the sanitary Condition of Melbourne. Melbourne 1890. Zit. nach Jber. pathog. Mikroorgan. **6**, 233 (1890).
11. BECK, R. J.: Typhus und Trinkwasser. Jubiläumsschrift zum 50jährigen Gedenken der lokalistischen Lehre MAX PETTENKOFERS, S. 37—43. München 1911.
12. BECK, M. u. W. OHLMÜLLER: Die Typhusepidemie in Detmold im Herbst 1904. Zbl. Bakter. I Ref. **39**, 414 (1907).
13. BENCKE, A.: Ein Beitrag zur medizinischen Trinkwasserprophylaxe. Ges.ing. **1911**, Nr 43, 796. — Zbl. Bakter. I Ref. **52**, 282 (1912).
14. BERRY, A. E.: Typhus in Essex. Canad. publ. Health J. **22**, 275—281 (1931). — Zbl. Hyg. **25**, 827 (1931).
15. BERTARELLI: Contributio allo studio delle epidemie tifiche. Torino: N. Bertoleri 1901. — Zbl. Bakter. I Ref. **34**, 777 (1904).
16. BEUMER: Zur Ätiologie des Typhus abdominalis. Dtsch. med. Wschr. **1887 II**. — Erg.-H. zu Zbl. allg. Gesdh.pfl. **2**, 235 (1889). Ref. Jber. pathog. Mikroorgan. **3**, 147 (1887).
17. BIENSTOCK: Bekämpfung des Typhus in Paris. Hyg. Rdsch. **1903**, Nr 3, 105—114. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **33**, 112 (1903).

18. BIERMER, A.: Über Entstehung und Verbreitung des Abdominaltyphus. Slg. klin. Vortr. 1873, Nr 53, 411—438.
19. BLOCH: Die Typhusepidemie in Beuthen (Oberschles.). Dtsch. med. Wschr. 1897 II, 806—807. — Zbl. Bakter. 23, 707 (1898).
20. BOECKER: San.ber. kgl. preuß. Armee 1888—1899, 32.
- 20a. BÖTTICHER: Die Tätigkeit des Untersuchungsamtes für Infektionskrankheiten zu Gießen im Jahre 1910. Hyg. Rdsch. 21, Nr 70, 548, 549 (1911). — Zbl. Bakter. I Orig. 96, 10, 11 (1925).
21. BONHOFF, H.: Wasseruntersuchung mit Typhusbacillen. Zbl. Bakter. I Orig. 23, 461 (1903).
22. BORDES: Epidémie de fièvre typhoïde. Ann. Hyg. publ. et Méd. lég., III. s. 21, 118 bis 126. Zit. nach Jber. soz. Hyg. u. Demogr. 1889, 229.
23. BORINTRÄGER, J.: Typhusepidemie infolge von Wasserbeckenverseuchung in Gräfrath (Landkreis Solingen). Klin. Jb 14, H. 5 (1905). — Hyg. Rdsch. 1906, 1066. — Zbl. Bakter. I Ref. 39, 379 (1907).
24. BRACKEN, H. M., F. H. BASS, F. F. WEESBROOK, H. A. WHITTAKER and H. W. HILL: The Mankato typhoid fever Epidemie of 1908. J. inf. Dis. 9, Nr 3, 410 (1911). Zbl. Bakter. I Ref. 52, 257 (1912).
25. BRANDT, ERNST: Die Hydrotherapie des Typhus in Stettin 1861. Veröff. Mil.verw. 7, H. 8, 3—43 (1917).
26. BRAUTLECHT: Zit. von ZANDER: Zur Lehre von den Untersuchungen des Trinkwassers mit Bezug auf die Ätiologie des Typhus. Zbl. öff. Gesdh.pfl. 2, 67, 68 (1883).
27. BRECKLE: Über die Typhusepidemie in Reutlingen. Med. Korresp.bl. württemb. ärztl. Landesver. 79, Nr 52 (1909). — Zbl. Bakter. I Ref. 47, 5 (1910).
28. BROUARDEL, P.: Gaz. Sci. méd. Bordeaux, II. s. (XXIII) 33, 51 (1886). — Schmidts Jb. 214, 79 (1887).
29. BROUARDEL et CHANTEMESSE: Ann. Hyg. publ. 17, No 5, 385—403 (1887). — Jber. pathog. Mikroorgan. 3, 148 (1887).
30. BROWN, CHARLES W.: Philad. med. Tim. 6 (208), Nr 13, 80 (13. Nov. 1875). — Schmidts Jb. 177, 68 (1878).
31. BRUNNER: San.ber. dtsch. Heere 6, Teil 4: A. Seuchen, S. 183—186 (1870—1871).
32. BRUNS, HAJÓ: Über die Typhusepidemie in Lyon im November und Dezember 1928. Gas- u. Wasserfach 1, 334 (1931). — Zbl. Hyg. 25, 138 (1931).
- 32a. — Was berechtigt uns bei Ausbruch einer Typhusepidemie einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Trinkwasser und Epidemie anzunehmen. Sonderabdr. aus „Vom Wasser“, Bd. 3. Berlin: Verlag Chemie 1929.
- 32b. — Typhusepidemien und Wasserleitungen. 19. Vortr. Zbl. Bakter. I Orig. 93, 201 bis 213 (1924).
- 32c. BRUNS, H. ALIX u. PETRI: Paratyphuserkrankungen durch Verseuchung einer Quellwasserleitung. Veröff. Med.verw. 47, H. 6, 603—612 (1936).
33. CABRAL, C. M. DA e A. A. DA ROCHA: Investigação do Bacillus typhicus nas agus potavii de Coimbra (Trabalhos do Gabinete de Micrologia. Jber. pathog. Mikroorgan. 4, 152 (1888).
34. CALLAN, JOHN: Typhoid from a public. health standpoint. New Orleans med. J. 75, Nr 8, 430—435 (1923). — Zbl. Hyg. 4, 125 (1923).
35. CARRAN, ANTONIO u. RITO ETSCHELAR: Über die Epidemie von Kindertyphus im Hospital Dr. R. VISKA im Jahre 1930. Pediatr. Uruguay 2, 471. — Zbl. Hyg. 27, 50 (1932).
36. CARRIÈRES, DIONIS DES: Des rélation et la fièvre typhoïde avec le bac. EBERTH. Semaine méd. 1891, 39, 48. — Zbl. Bakter. 9, 282 (1891).
37. CASSEDEBAT: Le bacille d'EBERTH-GAFFKY et les bac. pseudotyphique dans les eaux de rivière. Ann. Inst. Pasteur, No 10, 625. — Zbl. Bakter. 9, 281 (1891).
38. CHANTEMESSE, A. et F. WIDAL: Recherches sur le bac. typh. et étiologie . . . Arch. de Physiol., III. s. 1887, No 3, 217.
39. — — Examen bact. de l'eau de Pierrefonds Emise par M. BROUARDEL. Ann. Hyg. publ. et Méd. lég., III. s. 17, 117 (1887).
40. — — Zit. nach 7. Jber. Hyg. 22, 225 (1889).
41. CHAPIN, CHARLES W.: Some points in the etiology of typhoid fever. Boston med. 1889, 604—607. — Schmidts Jb. 228, 201 (1890).

42. CHARRIN: Épidémie de fièvre typhoïde. *Ann. Hyg. publ. et Méd. lég.*, III. s. 17, No 6, 521—529 (1887).
43. CHAUDON: Vereinsbl. pfälz. Ärzte, 6. Juli 1890. — *Schmidts Jb.* 228, 199 (1890).
44. CLUZON: *Arch. Méd. mil.* 13 (4. April 1889).
45. COLLIGNON: C. r. Soc. Biol. Paris 1889, No 26. — 7. *Jb. Hyg.* 22, 230 (1889).
46. CONRADI, H.: Zur Frage der regionären Typhus-Immunität. *Klin. Jb.* 17, 274—275 (1907).
47. — Über die Mischinfektionen durch Typhus- und Paratyphusbacillen. *Dtsch. med. Wschr.* 1904 II, 1165—1167. — *Klin. Jb.* 17, H. 2, 351—362 (1907). — *Zbl. Bakter. I Ref.* 40, 566, 567 (1907).
- 47a. CUSTER, GUSTAV: Besprechung der 1884er Typhusepidemie in Zürich nach deren ursächlicher Seite. *Vjschr. öff. Gesdh.pfl.*, 18, 142—150 (1886).
48. DEAN, ARCHIBALD: The Olean City epidemic of typhoid fever in 1928. *Amer. J. publ. Health* 1931, 390. — *Zbl. Bakter. I Ref.* 104, 385 (1932).
49. DELORME, EDMUND: Prophylaxie de la fièvre typhoïde. Comment l'une des villes de garnison des plus typhogènes de France est devenue saine. *Progrès méd.* 1929 I, 47—51. — *Zbl. Hyg.* 20, 26 (1929).
50. DEMUTH: Vereinsbl. pfälz. Ärzte, September 1889. — *Schmidts Jb.* 199 (1890).
51. DOERFLER, H.: Die Typhusepidemie des Jahres 1926 in der Stadt Weißenburg i. B. *Münch. med. Wschr.* 1927 I, 224—226. — *Zbl. Bakter. I Ref.* 87, 433 (1927). — *Zbl. Hyg.* 15, 851 (1927).
52. DORISY, C. E.: Epidemie of typhoid fever and other intest. dis. in Everett. *Publ. Health (Lond.)* 39, Nr 13, 605—611 (1924). — *Zbl. Hyg.* 8, 360 (1924).
53. DRESCH, H. LAJOUX et E. DOYEN: Épidémie de fièvre typhoïde de Pontfaverger. *Rev. San. Prov.* 8, No 151, 42 (1890). — *Zbl. Bakter.* 9, 796 (1891).
54. DREYFUSS, M. M. L., BRISAC et F. WIDAL: Épidémie de famille de fièvre typh. . . . *Gaz. Sci. méd. Bordeaux*, II. s. (XXIII) 33, 45 (1886). — *Erg.-H. zu Zbl. allg. Gesdh.pfl.* 2, 236 (1889). — *Jber. pathog. Mikroorgan.* 2, 180 (1886).
55. DRIGALSKI, v.: Über ein Verfahren zur Züchtung von Typhusbacillen aus Wasser und ihr Nachweis im Brunnenwasser. *Arb. kais. Gesdh.amt* 24, 68—74 (1906).
56. DUBRÓWINSKI, S. B.: Typhus und Paratyphus in Rostow am Don 1926. *Zbl. Bakter. I Orig.* 113, 225—244 (1929).
57. DÜNSCHMANN, H. E. A.: Epidemiologie des Typhoids in Wiesbaden im 19. Jahrhundert. *Vjschr. gerichtl. Med.* 1902, H. 1. — *Zbl. Bakter. I Ref.* 32, 327 (1903).
58. DUTTON: The responsibilities of municipalities in the Ohio valley for epidemics of typhoid fever. *J. amer. med. Assoc.* 51, Nr 18 (1908). — *Zbl. Bakter. I Ref.* 43, 205, 206 (1909).
59. DYBOWSKI: Die Typhusepidemie im Altwasser. *Klin. Jb.* 24, 251 (1910). — *Zbl. Bakter. I Ref.* 51, 1 (1912). — *Hyg. Rdsch.* 1912, 207.
60. EICHHORST, HERM.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* 39, 271 (1886). — *Erg.-H. zu Zbl. allg. Gesdh.pfl.* 2, 234 (1889). — *Schmidts Jb.* 214, 77 (1887).
61. *Engin. News-Rec.* 92, Nr 3, 116—121 (1924): November typhoid epidemic in part of Chicago. *Zbl. Hyg.* 8, 41 (1924).
62. *Engin. News-Rec.* 92, Nr 10, 409, 410 (1924): Serious typhoid epidemic caused by drain-sewer connection. *Zbl. Hyg.* 8, 242, 243 (1924).
63. FALK: *Dtsch. med. Wschr.* 1887 I, 486. *Zit nach Erg.-H. zu Zbl. allg. Gesdh.pfl.* 2, 235 (1889).
64. FINKELNBURG: Über einen Befund von Typhusbacillen im Brunnenwasser nebst Bemerkungen. *Zbl. Bakter.* 9, 301 (1891).
65. FISCHER, B. u. G. FLATAU: Typhusbacillen in einer eingesandten typhusverdächtigen Wasserprobe. *Zbl. Bakter. I Orig.* 29, 329—339 (1901).
66. FODOR, J. v.: Über eine ausgebreitete Typhusepidemie in Verbindung mit Trinkwasser. *Dtsch. med. Welt* 18, Nr 33, 744—747 (1892). — *Hyg. Rdsch.* 1893, 212—214.
67. — Die Beziehungen des Typhus zum Trinkwasser. *Vortr. 7. internat. Kongr. Hyg. u. Dermogr. London*, 10.—17. Aug. 1891. — *Zbl. Bakter.* 11, 121 (1892).
68. FORD, W. and E. WATSON: The problem of typhoid fever in Baltimore. *Bull. Hopkins Hosp.*, Okt. 1911. — *Zbl. Bakter. I Ref.* 52, 259 (1912).
69. Fourth Annual Report of the State Board of Health of Maine, p. 291. — 7. *Jber. Hyg.* 22, 224, 225 (1889).

70. FRATINI, FORTUNATO: Sulla difficulta della diagnosi de bacillo de tifo . . . Giorn. Soc. ital. Igiene **12**, 336—342 (1890).
71. FRATINI: Giorn. Soc. ital. Igiene **10**, 268. Zit. nach 6. Jber. Hyg. **21**, 187, 188 (1888).
72. FRÄNKEL, C. u. C. PFEFKE: Versuche über Leistungen der Sandfiltration. Veröff. Mil.san.wes., H. 17. — Z. Hyg. **8**, 1—40 (1890).
73. FREUND, JULIUS u. VIKTOR ANDRISKA: Über die Ursachen und Bekämpfung einer Typhusepidemie. Z. Hyg. **97**, 311—314 (1923).
74. FREY, RICHARD: Die Typhusepidemie in Meilen (Zürich) im Sommer 1913. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1914**, 609. — Zbl. Bakter. I Ref. **64**, 386 (1916).
75. FROMMÜLLER: Z. Epidem. **1**, 401 (1874). — Schmidts Jb. **165**, 84 (1875).
76. FROST, W. H.: The watersupply of Williamson. Treasury Dep. publ. Health and Marine Hosp. Service of the US. Hyg. Labor. Bull., Nr 72, p. 55. 1910. — Zbl. Bakter. I Ref. **50**, 258 (1911).
77. FULTON, J. S. and W. R. STOCKES: Typhoid fever and waterborne diarrhoe. Philad. med. J. **3**, 789—791 (8. April 1889). — Hyg. Rdsch. **1900**, 924, 925.
- 77a. GAETHGENS: Über das Vorkommen des Paratyphusbacillus (Typus B) im Wasser. Arb. ksl. Gesdh.amt **30**, 610—618 (1909). — Zbl. Bakter. **96**, 10—11 (1925).
78. GAFFKY: Mitt. ksl. Gesdh.amt **2**, 403. — Schmidts Jb. **207**, 69 (1885).
79. GALBUCCI, N.: Riforma med. **1886**, 277. — Dtsch. med. Wschr. **1887 I**, 367. — Jber. pathog. Mikroorgan. **1887**, 147.
80. GAMALEJA, K.: Zahlenmäßige Ergebnisse der Abdominaltyphusepidemie 1909 in Charkoff und die Ursachen der Epidemie. Zbl. Bakter. I Ref. **51**, 2 (1912).
81. GARRIDO-MORTALES and O. COSTA-MANDRY: Typhoid fever spread by water from a cistern contaminated by a carries. J. prevent. Med. **5**, 351—355 (1931). — Zbl. Hyg. **26**, 655 (1932). — Zbl. Bakter. I Ref. **105**, 386 (1932).
82. GÄRTNER, A.: Quellen und ihre Beziehungen zum Grundwasser und zum Typhus, S. 72—77. Jena 1902.
83. — Quellen und ihre Beziehungen zum Grundwasser und zum Typhus, S. 96.
84. — Die Hygiene des Wassers, S. 3—5. Braunschweig 1915.
85. — l. c. **84**, S. 12.
- 85a. GEGENBAUER: Zbl. Bakter. **93**, Aussprache 213—216 (1924).
86. GENERSIICH, WILHELM: Typhusepidemie. Durch Typhusbakterien infiziertes Trinkwasser. Zbl. Bakter. I Orig. **27**, 241 (1900). — Hyg. Rdsch. **1900**, 985, 986.
87. Generalsanitätsbericht des I. Sanitätskorps. San.ber. preuß. Armee, **1890—1892**, 40.
88. GEORGE, W. E.: The publ. health view point of the typhoid epidemic in Cochrane. Publ. Health J. **15**, No 11, 497—507 (1924). — Zbl. Hyg. **10**, 305 (1925).
89. GERHARDT, C.: Thüring. Korresp.bl. **3**, 2 (1874). Zit. nach Schmidts Jb. **165**, 85 (1875).
90. Die Gesundheit des Preußischen Staates: Wasserepidemien, Bd. 40. 1919/20.
91. GLEITSMANN, H.: Kriegssanitätsberichte über die deutsche Marine 1914—1918, Bd. 3, S. 326, 327. Berlin 1935.
92. GOTTSTEIN, A.: Rechnende Epidemiologie. Erg. Hyg. **10**, 189 (1929).
93. GRAU, W. A.: Die Typhusepidemie in Tann a. d. Röhn. Schmidts Jb. **214**, 78 (1887).
94. GRISAR: Über zwei in den Jahren 1912/13 in dem Mutterhaus und der Irrenanstalt der Franziskanerinnen zu Waldbreitbach im Kreis Neuwied ausgebreitete Typhus- und Paratyphusepidemie. Veröff. Med.verw. **3** (1914).
95. GROVER, ARTHUR L.: An outbreak of typhoid fever in Cedar Falls (Jowa). J. inf. Dis. **10**, 388—403. — Zbl. Bakter. I Ref. **54**, 289 (1912). — Hyg. Rdsch. **1913**, 1167.
96. GRÜNBAUM: San.ber. preuß. Armee **1890/91**, 40.
97. GRÜNEBERG, P.: Beziehungen der Verunreinigung des Grundwassers zum Typhus abdominalis, S. 215. Straßburg 1896. — Hyg. Rdsch. **1897**, 258, 259.
98. GUÉNEAU DE MUSSY: Rev. d'Hyg. **5** (2. Febr. 1883). Zit. nach Schmidts Jb. **207**, 69 (1885).
99. HAASE: San.ber. preuß. Armee **1890/91**, 40.
100. HAEGLER: Dtsch. Arch. klin. Med. **11**. Zit. nach WEYLS Handbuch der Hygiene, Bd. 1, Wasser und Boden, S. 176. Leipzig 1919.
101. HAGEMANN: Die Typhusepidemie in Altwasser 1909. Prakt. Desinfektor **1909**, H. 1. — Hyg. Rdsch. **1910**, 1054, 1055.
102. HAHN, M.: Mitteilungen zur Typhusepidemie in Hannover. Med. Klin. **1927 II**, 1009. — Zbl. Bakter. I, Ref. **87**, 434, 435 (1927).

103. HAHN, M.: Die Typhusepidemie in Hannover im Herbst 1926. *Zbl. Hyg.* **14**, 769 (1927).
104. — Typhusepidemie in Hannover, August bis Dezember 1926. *Med. Klin.* **1927 II**, 1009, 1010.
105. — u. H. REICHENBACH: Die Typhusepidemie in Hannover 1926. Veröff. preuß. Med.verw. **27**, H. 6, 363—559 (1928).
106. HALLIDAY, CHARLES H. and M. DOR. BECK: Typhoid fever epidemic, Santa Ana, Californien. *J. prevent. Med.* **2**, Nr 1, 49—67 (1928). — *Zbl. Hyg.* **17**, 580 (1928).
107. HANKIN: On the detection of the Bac. typhi. abd. in water and other substances. *Zbl. Bakter.* **26**, 554—560 (1899).
108. HANRIOT, M.: La fièvre typhoïde et les sources de la craie. *Ann. Hyg. publ. et Méd. lég.* III. s. **43**, No 5, 434—441 (1900). *Zbl. Bakter.* **29**, 910, 911 (1901).
109. HARANGHY, L.: Sind Typhusbacillen im Brunnen nachweisbar? *Orv. Hetil.* (ung.) **1929 II**, 1189—1192. — *Zbl. Hyg.* **22**, 156 (1930).
110. HART, E.: A. GÄRTNER, l. c. 83. S. 82, 83.
111. HASELBERG, v.: Die Abnahme der Typhuserkrankungen in Stralsund. *Dtsch. milit.-ärztl. Z.* **1900**, H. 3, 153. — *Hyg. Rdsch.* **1901**, 20, 21.
112. HAUSER: *Erg.-H. zu Zbl. allg. Gesdh.pfl.* **2**, 235 (1889).
113. — u. KREGLINGER: Die Typhusepidemie in Triberg in den Jahren 1884 und 1885. *Jber. pathog. Mikroorgan.* **3**, 150 (1887).
114. HEIDENHAIN: Unterleibstypusendemien. *Berl. klin. Wschr.* **1889 II**, 913—915. — *Schmidts Jb.* **228**, 198 (1890).
115. HELMKAMPF: A. GÄRTNER, l. c. 83. S. 84, 85.
116. HELWIG: Die Typhusepidemie in Mainz im Sommer 1884. *Schmidts Jb.* **214**, 76 (1887).
117. HENRIYEAN: *Ann. de Micrograph* **2**, 401 (1889). — *7. Jber. Hyg.* **22**, 225 (1889).
118. HERHOLD: Die infektiösen Darmkrankheiten und die Typhusepidemie der Stadt Hannover im August und September ds. Js. *Münc. med. Wschr.* **1926 II**, 1696 bis 1697.
119. HESSE, W.: Die Typhusepidemie in Löbtau. *Z. Hyg.* **32**, 345—360 (1899).
120. HOLST, A.: Eine Hausepidemie von Typhoidfieber. *Norsk Mag. Laegevidensk.* **1890**, Nr 2. — *Jber. pathog. Mikroorg.* **6**, 233, 234 (1890).
121. HORNKOHL: Entstehung, Verhütung und Bekämpfung des Typhus bei den im Felde stehenden Armeen. *San.ber. Preuß. Armee 1890/1892*, 39. — Veröff. *Mil.san.wes.* **1900**, H. 17, 23.
122. HORNUNG, H.: Eine Trinkwassertyphusepidemie im Schwarzwald. *Arch. f. Hyg.* **113**, 158, 159 (1935).
123. HORTON, TH.: Typhoid fever at Albany, N. Y. An account of the recent outbreak due to use of raw Hodson River water following flooding of filtration plant. *Engin. News*, Mai **1913**. — *Publ. Health Rep.* **28**, 987 (1913). — *Gesdh.ing.* **1913**, 526. — *Zbl. Bakter. I Ref.* **60**, 195 (1914).
124. HORVÁTH, D. E.: Eine Trinkwassertyphusepidemie, verursacht durch Verseuchung zweier Kesselbrunnen. *Arch. f. Hyg.* **114**, 115—120 (1935).
125. HOWARD, N. J.: Der fortschreitende Kampf gegen den Typhus in Canada in den letzten 20 Jahren mit besonderer Berücksichtigung der Überwachungsmaßnahmen. *Canad. publ. Health J.* **23**, 376—383 (1932). — *Zbl. Hyg.* **28**, 534 (1933).
126. HUNT: The use of antityphoid vaccine during the course of an epidemic. *Amer. J. med. Sci.* **145**, 826 (1913). — *Zbl. Bakter. I Ref.* **59**, 265 (1914).
127. HÜBENER, R.: Paratyphus. *Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg 1914—1918*, Bd. 7, S. 354—356. Leipzig 1922.
128. ISABOLINSKY, M., A. JUDENITSCH u. G. SIDORENKO: Versuch einer epidemiologischen Untersuchung eines Abdominaltyphuserdes im Gouvernement Smolensk. *Gig. i Epidem. (russ.)* **1929**, Nr 7. — *Zbl. Bakter. I Ref.* **98**, 148, 149 (1930). — *Zbl. Hyg.* **24**, 145, 146 (1931).
129. JÄGER, H.: Zur Kenntnis der Verbreitung des Typhus durch Contagion und Nutzwasser. *Z. Hyg.* **10**, 197—223 (1891).
130. JÄGER: *San.ber. Preuß. Armee 1889/1890*, 33.
131. JACKSON, F. W.: An outbreak of typhoid fever at Gillam, Man. *Canad. publ. Health J.* **21**, 328—331 (1930). — *Zbl. Hyg.* **23**, 489 (1931).
132. JACOBI: Eine lokale Typhusepidemie in Breslau infolge infizierten Trinkwassers. *Dtsch. med. Wschr.* **1876 II**, 117. — *Schmidts Jb.* **177**, 68 (1878).

- 132a. JACKSON and MELIA: Differential methods for detecting the typhoid bacillus in infected water and milk. *J. inf. Dis.* **6**, 194—204. — *Hyg. Rdsch.* **21**, 195 (1911).
133. JAKSCH, R. v. u. R. RAU: Über den Nachweis von Typhusbacillen im fließenden Moldauwasser im Weichbilde und im Leitungswasser von Prag. *Zbl. Bakter. I Orig.* **36**, 584—592 (1904).
134. JENNISSEN, J. A. N. J.: Een typhusendemie in de Rayavallei te Billiton. *Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië* **55**, 10, 487 (1915). *Zbl. Bakter. I Ref.* **68**, 322, 323 (1919).
135. JIMENEZ, GOMEZ, FAUSTO: Un brote epidémico de fiebre tifoidea en Erla. *Rev. San. e Hig. públ.* **1934**, 108—118. — *Zbl. Bakter. I Ref.* **115**, 1 (1934).
136. JIMÉNEZ, C., C. BELTRÁN, A. BARREDA, G. VARELA: Übersicht über die Typhus- und Salmonellaepidemie zu Mixcoac D. F. während der Monate September bis Oktober 1932. *Bol. Inst. Hig. Dep. Salubr. Públ. México, N. F.* **4**, 118—127 (1932). — *Zbl. Bakter. I Ref.* **112**, 530 (1933).
137. JOANNIDÈS, G.: Sure une épidémie de fièvre typhoïde d'origine hydrique à Aegion. *Grèce méd.* **27**, 5 (1925). — *Zbl. Bakter. I Ref.* **80**, 337 (1925).
138. JOSIAS, A.: Rélation d'une épidémie de fièvre typhoïde à Lormes. *Ann. Hyg. publ. et Méd. lég., III. s.* **26**, 510—517 (1891). — *Hyg. Rdsch.* **1892**, 42.
139. JORDAN, O. and E. IRONS: The Quincy (Illinois) typhoid epidemic. *J. inf. Dis.* **13**, 16—29 (1913). — *Zbl. Bakter. I Ref.* **60**, 196 (1914). — *Hyg. Rdsch.* **1914**, 633.
140. — — The Rockford typhoid epidemic. *J. inf. Dis.* **11**, Nr 1, 21 (1912). — *Zbl. Bakter. I Ref.* **55**, 321 (1912).
141. KAISER: Über eine Trinkwasser-Typhusepidemie. *Dtsch. Vjschr. öff. Gesdh.pfl.* **39**, H. 2, 265—272 (1907). — *Zbl. Bakter. I Ref.* **40**, 746 (1907).
142. KAISER, M.: Infektion und Desinfektion einer Zentralwasserversorgungsanlage. *Zbl. allg. Gesdh.pfl.* **1909**. — *Hyg. Rdsch.* **1909**, 1393.
143. KAMEN, L.: Zum Nachweis von Typhusbacillen im Trinkwasser. *Zbl. Bakter. I Orig.* **11**, 33—39 (1892); *I Ref.* **40**, 746 (1907). — *Hyg. Rdsch.* **1892**, 836.
144. KAPPELLER, H.: Über einen gelungenen Nachweis von Paratyphus B-Bacillen im Leitungswasser. *Zbl. Bakter. I Orig.* **96**, 8, 9 (1925).
145. KARLINSKI, J.: De la manière dont le bacille typhique se comporte dans l'eau des puits. *Arch. f. Hyg.* **9**, 432 (1889).
146. KACZYNSKI, ST.: Über den Nachweis von Typhusbacillen im Wasser. *Z. Hyg.* **74**, 188—195 (1913).
147. KATHE u. SCHÄDE: Eine Typhusepidemie und ihre wirtschaftlichen Folgen. *Z. Hyg.* **74**, 188—197 (1913). — *Zbl. Bakter. I Orig.* **90**, 129—134 (1923).
148. KENDALL, C. F.: The epidemic of typhoid U. S. A. *J. amer. med. Assoc.* **91**, 776—779 (1923). — *Zbl. Hyg.* **19**, 483 (1929).
149. KERČIKER, G.: Der Unterleibstypus in einigen Städten und Kreisen des oberen Wolgalaufes. *Gig. i Epidem. (russ.)* **6**, Nr 9, 58—63 (1927). — *Zbl. Hyg.* **16**, 816 (1928).
150. KIMPEN: Die Typhusepidemie in Ottweiler im Winter 1891/92. *Vjschr. gerichtl. Med., III. F.* **6**, Suppl.-H. (1893). — *Hyg. Rdsch.* **1894**, 19.
151. KIRSTEIN, F.: Die Erkrankungen an Unterleibstypus in Stettin. *Veröff. Med.verw.* **7**, 397 (1917).
152. KISSKALT, K.: Persönliche Mitteilungen an G. NERLICH. *Arch. f. Hyg.* **110**, 115, 116 (1933).
153. KLEIN: Über Typhuserkrankungen bei der Rheinschiffahrtsbevölkerung. *Klin. Jb.* **17**. — *Zbl. Bakter. I Ref.* **40**, 570 (1907).
154. KNORR, M.: Typhus und Trinkwasser. (Epidemiologisches Studium über die Pforzheimer Typhusepidemie.) *Arch. f. Hyg.* **102**, 10—36 (1929).
155. — Alte Beobachtungen über die sog. Wasserkrankheit. *Arch. f. Hyg.* **112**, 217—221 (1934).
156. KOLLE, W. u. H. HETSCH: Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten, *J. A. Bd. 1*, S. 237. Berlin u. München 1929.
157. — — *l. c.* **156**. S. 250.
158. KÖÖRGARDAL, ED.: Einige Angaben über die Typhusepidemie in Dorpat. *Eesti Arst* **6**, Nr 11, 429—434 (1927). — *Zbl. Hyg.* **17**, 216 (1928).
159. KONRADI, DANIEL: Typhusbacillen im Brunnenwasser. *Hyg. Rdsch.* **1905**, 408. *Zbl. Bakter. I Orig.* **35**, 568—574 (1904).

160. KONRICH, FR.: Typhusbacillen in Brunnenwässern ohne ätiologische Bedeutung. *Z. Hyg.* **60**, 208—220 (1908).
161. KORNSTÄDT, F.: Typhus, Kanalisation und Trinkwasser in Stralsund. *Zbl. Bakter. I Orig.* **64**, 100 (1912). — *Hyg. Rdsch.* **1913**, 936.
162. San.ber. preuß. Armee, Korpsarzt des XI. Armeekorps. 1888/89, 32, 33.
163. KORSCHUN, S. W.: Zur Frage der Verbreitung des Abdominaltyphus durch Trinkwasser. *Arch. f. Hyg.* **61**, 338 (1907).
164. KÖSTLIN: Die Typhusepidemie des Februars 1872 und die Trinkwasserversorgung Stuttgarts. *Württemb. med. Korresp.bl.* **18**, 3. — A. GÄRTNER, l. c. 83. S. 79, 80.
165. KROKIEWICZ: Die Typhusepidemie in Lemberg 1893. *Österr. San.wes.* **1894**, Nr 2.
166. KRUSE, W.: Typhusepidemie und Trinkwasser. *Zbl. öff. Gesdh.pfl.* **19**, 37f, (1900). — WEYLS Handbuch der Hygiene, Bd. 1, Wasser und Boden, S. 173, 174. Leipzig 1919.
167. KÜBLER u. F. NEUFELD: Über einen Befund von Typhusbacillen im Brunnen. *Z. Hyg.* **31**, 133—136 (1899).
168. KUTSCHER: Abdominaltyphus. KOLLE u. WASSERMANNs Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. A., Bd. 3, S. 821—823. Jena 1913.
169. LAUGHLIN, A. F.: The necessity for safe water supplies in the control of typhoid fever. *Publ. Health Rep.* **27**, Nr 12, 421 (1912). — *Zbl. Bakter. I Ref.* **54**, 305 (1912).
170. LATHAM, B.: Discussion in the water supplies für domestic and sanitary purposes of Southampton. A. GÄRTNER, l. c. 83. S. 120, 121.
171. LÉCUYER: *Rev. d'Hyg.* **10**, 216. — 6. Jber. *Hyg.* **21**, 190 (1888).
172. LEITNER, PH.: Bericht über eine Typhusepidemie im Felde. *Wien. med. Wschr.* **1917 II**, 1236. — *Hyg. Rdsch.* **1918**, 629.
173. LELIWA, F. v.: Die Typhusepidemie in Altwasser. *Dtsch. med. Wschr.* **1909 II**, 1396, 1397. — *Hyg. Rdsch.* **1910**, 542, 543.
174. LEMAIRE: Der Kampf gegen Typhus in Algier. *Rev. d'Hyg.* **53**, 110—112 (1931). — *Zbl. Hyg.* **24**, 821 (1931).
175. LETZERICH, L.: *Schmidts Jb.* **207**, 77, 78 (1885).
176. LEVY, F.: Einige Erfahrungen während der Typhusepidemie in Detmold im Herbst 1904. *Med. Klin.* **1905 I**, 205. — *Zbl. Bakter. I Ref.* **38**, 286 (1906).
177. LEWIS, D. M.: Isolation of *Bac. typhosus* from a well. *J. amer. med. Assoc.* **57**, Nr 20, 1610 (1911). — *Zbl. Bakter. I Ref.* **52**, 261 (1912).
178. LIEBERMEISTER, C.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **7**, 155 (1870). — A. BIERMER, l. c. 18.
179. LINCK: Eine Brunnenepidemie mit nicht charakteristischem Beginn und dessen Ursachen. *Klin. Jb.* **12**, 459 (1904). — *Hyg. Rdsch.* **1905**, 773, 774.
180. LISBOA, M.: Der Typhusbacillus und der Typhus. *Brazil-med.* **1**, No 4, 171—173 (1932). — *Zbl. Hyg.* **2**, 137 (1923).
181. LODE, A.: Über eine eindeutig durch Trinkwasser hervorgerufene Trinkwasserepidemie in Tirol. *Med. Klin.* **1924 I**, 980, 981. — *Zbl. Bakter. I Ref.* **78**, 385 (1925). — *Zbl. Hyg.* **10**, 58 (1925).
182. LOHMER, H.: Zur Epidemiologie des Unterleibstyphus in Köln. *Vjschr gerichtl. Med.* **39**, H. 2, 360 (1910). — *Zbl. Bakter. I Ref.* **47**, 3, 4 (1910).
183. LOIR, A.: Recherche du *Bac. typhique* dans les eaux d'alimentation de la ville des Paris. *Ann. Inst. Pasteur* **1887**, No 10, 488.
184. LOPO DE CARVALHO: Eine Epidemie von typhösem Fieber in Porco (Guarda). *Guarda* 1894. — *Zbl. Bakter.* **16**, 836 (1894).
185. LORENZ: *Bayr. ärztl. Intell.bl.* **25**, 11 (1878). — *Schmidts Jb.* **193**, 77, 78 (1882).
- 185a. LÖWENSTEIN: Über das Vorkommen von Dysenteriebacillen in einer Pferdeschwemme. *Wien. klin. Wschr.* **1915 II**, 998, 999. — *Zbl. Bakter. I Ref.* **65**, 127 (1917).
186. LÖSENER: Über das Vorkommen von Bakterien mit den Eigenschaften von Typhusbakterien in unserer Umgebung ohne nachweisliche Beziehung zu Typhuserkrankungen. *Arb. ksl. Gesdh.amt* **11**, 240—242 (1895).
187. LÖWY: Die Typhusepidemie in Fünfkirchen, verursacht durch Infektion der Wasserleitung. *Klin. Zt.-u. Streitfr.* (Wien) **7**, H. 9 (1893). — *Zbl. Bakter.* **15**, 236, 237 (1894). — A. GÄRTNER, l. c. 83. S. 83.
188. LUMSDEN, L. L.: A report of an investigation of an outbreak of typhoid fever at Clinton, Iowa, and other towns along the Mississippi river among excursionists who had been on a river steamer. July 29 and 30. *Zbl. Bakter. I Ref.* **58**, 75 (1913).

- 188a. LUMSDEN, L. L.: Report on an outbreak of typhoid fever at Lincoln. *Publ. Health Rep.* **27**, Nr 21, 793 (1912). — NERLICH, l. c. 219.
- 188b. — *Zbl. Bakter. I Ref.* **1**, 51 (1912).
189. MAGLIANO, G.: Eine umschriebene Typhusepidemie des Wassers. *Ann. Hyg. publ.* **45**, 7—27 (1935). — *Zbl. Hyg.* **34**, 120 (1935).
190. MAIONE, P.: Sopra un'epidemia di febbre tifoide di origine idrica. *Ann. Hyg. publ.* **32**, No 10, 793—803 (1922). — *Zbl. Hyg.* **3**, 399 (1923).
191. MALMGREN, B.: Beobachtungen bei der Typhusepidemie in Arboga, Mai/Juni 1934. *Hygiea (Stockh.)* **96**, 593—601 (1934). — *Zbl. Hyg.* **33**, 136 (1935).
192. MALVOZ, E.: Études bactériologiques sur les eaux de boissons. *Mém. Soc. d'Hyg. et salubr. Publ. Prov. Liège* **1892**. — *Zbl. Bakter.* **14**, 69 (1893).
193. MARPMANN, G.: Typhusbacillen im Trinkwasser. *Erg.-H. zu Zbl. allg. Gesdh.pfl.* **2**, 251 (1882).
194. MARTIN, G.: Présence du bacille typhique dans les eaux d'alimentation de la ville de Bordeaux. *Rev. San. de Prov.* **1891**, 93. — *Zbl. Bakter.* **9**, 413 (1891).
195. MARTINOTTI, G. ed O. BARBACCI: Vorkommen von Typhusbacillen im Trinkwasser. *Estr. dal Giornale della Reale Accad. Med. Torino* **1889**, No 8. — *Zbl. Bakter.* **7**, 157, 158 (1890). — *Zbl. Path.* **1**, 97 (1890).
196. MATTHES u. GUNDLACH: Eine Trinkwasserepidemie in R. *Arb. ksl. Gesdh.amt* **24**, 83—90 (1906).
197. — u. NEUMANN: Eine Trinkwasserepidemie in S. *Arb. ksl. Gesdh.amt* **24**, 116—137 (1906).
198. MAYER, G.: Über Typhus, Paratyphus und deren Bekämpfung. *Zbl. Bakter. I Orig.* **53**, 234—241 (1910).
199. *Med. Abt. kgl. preuß. Kriegsministeriums: Entstehung, Verhütung und Bekämpfung des Typhus bei den im Felde stehenden Armeen. Veröff. Mil.san.wes.* **1900**, H. 17, 22, 23.
200. MEISSONIER: *Gaz. Hôsp.* **148** (1882). *Zit. nach Schmidts Jb.* **207**, 71 (1885) (s. auch unter BARDUC).
201. MEMMO, GIOVANNI: Il tifo e la vaccinazioni antitifica nell' esercito. *Giorn. Med. mil.* **73**, H. 8, 357—386 (1925). — *Zbl. Hyg.* **11**, 823, 824 (1926).
202. MENSE, C.: *Handbuch der Tropenkrankheiten*, 3. Aufl., Bd. 4, S. 29. Leipzig 1926.
203. MESNIL, DU O.: La Rivière la Divette et la fièvre typhoïde à Cherbourg. *Ann. Hyg. publ. et Méd. lég.* **25**, 127—134 (1891). — *Hyg. Rdsch.* **1891**, 335, 336.
204. MEUNIER et BARNSBY: Enquête sur l'étiologie d'une épidémie de fièvre typhoïde de maison. *Ann. Hyg. publ. et Méd. lég.* III. s. **23**, No 4, 326—329 (1890).
205. MICHAEL, I.: Typhusbacillen im Trinkwasser. *Fortschr. Med.* **4**, Nr 11, 353 (1886). — *Dtsch. med. Wschr.* **1887 II**, 720.
206. MICHEL: *Ann. Igiene*, III. s. **22**, 6, 541 (Dez. 1889). — *Schmidts Jb.* **228**, 195 (1890).
207. MILLER, K. E. u. H. E.: Bericht über eine Typhusepidemie in einem Zirkus. *Publ. Health Rep.* **1935**, 778—797. — *Zbl. Hyg.* **35**, 203 (1935).
208. MILLS, H. F.: Typhoid fever in its relations to water supplies. *22nd Ann. Rep. State Board of Health of Massachusetts. Hyg. Rdsch.* **1892**, 411—413.
209. MIQUEL: A. GÄRTNER, l. c. 83. S. 96.
210. MOHRMANN, R.: Die Hannoversche Epidemie im Jahre 1926. *Veröff. Med.verw.* **24**, H. 5, 393—444 (1927).
211. MOERS: Die Brunnen der Stadt Mühlheim am Rhein. *Erg.-H. zu Zbl. allg. Gesdh.pfl.* **2**, 133—145 (1889). — *Zit. Jb. pathog. Mikroorgan.* **2**, 180 (1886).
212. MÖLLERS, B.: Die Ausbreitung des Unterleibstyphus im Deutschen Reich im Jahre 1925. *Dtsch. med. Wschr.* **1925 II**, 1745—1747.
213. MORALES, G. E.: Typhoid fever in a rural village of Porto Rico due to a surface well. *Amer. J. publ. Health* **1929**, 997. — *Zbl. Bakter. I Ref.* **96**, 530 (1930).
214. — James A. DOULL and MAROIN F. HAYGOOD: Typhoid fever in Knoxville. Tenn. With special reference to findings in a sanitary census conducted through the schools. *Amer. J. publ. Health* **18**, Nr 6, 752—762 (1928). — *Zbl. Hyg.* **18**, 534 (1929).
215. MORGAN, E. R.: *Publ. Health* **2**, 32 (Nov. 1874). — *Schmidts Jb.* **165**, 85 (1875).
216. MÜLLER, E.: *Württemb. Korresp.bl.* **46**, 28 (1876). — *Schmidts Jb.* **177**, 67, 68 (1878).

217. Über die Typhusepidemie beim Infanterie-Leibregiment in München im Mai und Juni 1893. Münch. med. Wschr. 1893 II. — Hyg. Rdsch. 1893, 1017—1019.
218. Münch. med. Wschr. 1896 I. — Bull. méd 1896, No 4. — Hyg. Rdsch. 1896, 226.
219. NERLICH, G.: Durchfälle als Vorläufer von Typhuserkrankung. Arch. f. Hyg. 110, 111—124 (1933).
220. NIERICKER, P.: Korresp.bl. Schweiz. Ärzte 9, 1 (1879). — Schmidts Jb. 193, 78 (1882).
221. NOETEL: San.ber. preuß. Armee, 1903/1904, 29.
222. NYMAN, A.: Eine Darmtyphusepidemie durch Typhus verursacht. Hyg. Rdsch. 15, 225 (1905). — Zbl. Bakter. I Ref. 37, 233 (1906).
223. OHLMÜLLER: Die Typhusepidemie in H. im Jahre 1901. Arb. ksl. Gesdh.amt 20, 71—78. — Hyg. Rdsch. 14, 73 (1904). — Zbl. Bakter. Ref. 33, 770 (1903).
224. OLIN, G.: Zur Frage nach der Verbreitungsweise des Abdominaltyphus. Arch. f. Hyg. 108, 221—232 (1932).
225. OLIVIER, L.: Sure la culture du bacille de la fièvre typhoïde. C. r. Soc. Biol. Paris, III. s. 1889, 464; IX. s. 486.
226. OVERWEG: San.ber. preuß. Armee 1890—1892, 40.
227. PACHEO, G.: An epidemic of typhoid fever due to polluted water. Rev. Biol. e Hyg. 3, 112—119 (1932). — Zbl. Hyg. 30, 109 (1934).
228. PASSERAT: Note sure l'étiologie d'une épidémie de fièvre typhoïde à Bourg. Lyon méd. 61, No 25, 251; No 26, I., 295 (1889). — Schmidts Jb. 228, 201 (1890).
229. PEDELL: San.ber. preuß. Armee. Veröff. Mil.san.wes. 1909, H. 17, 23. 1889/90, 31. —
230. PELC, I. u. F. HUEPPE: Wasserversorgung in Prag und in den Vororten. Österr. San.wes. 1896, Beil. zu Nr. 36. — Hyg. Rdsch. 1897, 396, 397.
231. PÉRÉ: Contribution à l'étude d'eaux d'Alger. Ann. Inst. Pasteur 1891, No 2, 79—91.
232. PERKINS and G. ROGER: Typhoid fever in Cleveland, 1872—1926. J. prevent. Med. 1, Nr 7, 449—502 (1927). — Zbl. Hyg. 16, 634 (1928).
233. PENKERT: Die Typhusepidemie in Altenburg bei Naumburg a. S. Z. Med.beamte 1897, Nr 15. — Hyg. Rdsch. 1898, 117.
- 233a. PETERSON, A.: Über eine in Wasserepidemie übergehende Milchepidemie von Darmtyphus mit Befund von Typhusbacillen und atypischen Paratyphus B-Bacillen im Brunnenwasser. Zbl. Bakter. I Orig. 82, 405—412 (1918); 96, 10, 11 (1925).
234. PFEIFFER, R.: Typhus. OTTO v. SCHJERNINGS Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg 1914—1918, Bd. 7, S. 327—331. Leipzig 1922.
235. — Typhusepidemie und Trinkwasser. Klin. Jb. H. 2. — Hyg. Rdsch. 1899, 890—892.
236. PFUHL, E.: Zur Erforschung der Typhusätiologie. Eine Typhusepidemie in einer Arbeiterkolonie. Z. Hyg. 14, 1—8 (1893). — Hyg. Rdsch. 1893, 961, 962.
237. — Typhus abdominalis mit Ikterus. Dtsch. mil.ärztl. Z. 27, H. 9/10 (1888). — Jber. pathog. Mikroorgan. 4, 150, 151 (1888).
238. PIÖMAN, L.: Der Darmtyphus während der Wintermonate 1910—1911 in der Stadt Neu-Paka und Umgebung. Amtsarzt 1912, 256. — Zbl. Bakter. I Ref. 55, 322 bis 323 (1912). — Hyg. Rdsch. 1913, 917.
239. POLLAK, G.: Zur Epidemiologie des Abdominaltyphus. Wien. klin. Wschr. 1907 I. — Zbl. Bakter. I Ref. 40, 521 (1907).
240. POUCHET: Du rôle de l'eau potable dans l'étiologie de la fièvre typhoïde. Ann. Hyg. publ. et Méd. lég. 1888, No 2. — Jber. pathog. Mikroorgan. 4, 153 (1888).
241. PRIEFER: Ätiologie, Inkubationszeit und klinische Krankheitserscheinungen bei einer Typhusepidemie. Z. Hyg. 46, 23—48 (1904). — Zbl. Bakter. I Ref. 35, 624—626 (1903).
242. RAMDOHR, H. A.: Schmidts Jb. 207, 71 (1885).
243. REDETZKY, H.: Die verschiedenen Theorien über Entstehung, Verlauf und Erlöschen von Seuchen. Erg. Hyg. 12, 373, 374 (1931).
244. REINCKE, J. J.: Zur Epidemiologie des Typhus in Hamburg und Altona. Dtsch. Vjschr. öff. Gesdh.pfl. 28, H. 3, 409—430 (1896). — Veröff. Mil.san.wes. 21 (1900).
245. REMY, L.: Contribution à l'étude de la fièvre et de son bacille. Ann. Inst. Pasteur, März 1910, No 3, 145—160. — Hyg. Rdsch. 1901, 1198, 1199.
246. RICE, B.: The epidemic of typhoid fever in Indiana. J. Indiana State med. Assoc. 21, 359—367 (1928). — Zbl. Hyg. 19, 270 (1929).
247. RIEDER, W. v.: Der Abdominaltyphus in Riga im Jahre 1900. Dtsch. Vjschr. öff. Gesdh.pfl. 33, 577—606. — Hyg. Rdsch. 1904, 164.

248. RIEDER: San.ber. preuß. Armee 1900/01, 26.
249. RIEGER: Wasserversorgung mit filtriertem Flußwasser und Darmtyphus. Klin. Jb. 18, H. 3, 354 (1908). Hyg. Rdsch. 1909, 124.
520. RIETSCH: J. Anat. et Physiol. 12, 3, 224 (Mai-Juni 1886). — Schmidts Jb. 214, 80, 81 (1887).
251. Rigobello, G.: Statistica dei casi di tifo nel trentennio 1901—1930 a Pavia e fattori epidemiologica. Policlinico, sez. prat. 1932, 1519. — Zbl. Bakter. I Ref. 109, 97 (1933).
252. RIMPAU, W.: Münch. med. Wschr. 1917 II, 1525.
253. RITCHIE, J. and ARMSTRONG: A water-borne epidemic of typhoid fever. J. Hyg. 32, 417—430 (1932). — Zbl. Bakter. I Ref. 107, 481, 482 (1932). — Zbl. Hyg. 28, 121 (1933).
254. RÖSSLE, R.: Die Jenaer Typhusepidemie. Münch. med. Wschr. 1916 II, 1321, 1322. — Zbl. Bakter. I Ref. 66, 452 (1918).
255. ROLLET, ARLOING et MORAT: Contribution à l'étude de la Propagation de la fièvre typhoïde. Ann. Hyg. publ. et Méd. lég., III. s. 20, 429—447 (1888).
256. ROUX: Riv. Igiene 10, 23. — 6. Jber. Hyg. 21, 188, 189 (1888).
257. SAAARNOW: San.ber. preuß. Armee, 1889/90, 32.
258. SALUS, G.: Die Typhusepidemie in Prag. Med. Klin. 1928 II, 1158. — Zbl. Hyg. 19, 483 (1929).
259. San.ber. dtsch. Heer im Weltkrieg 1914—1918. 3, 110 (1934).
260. San.ber. preuß. Armee 1888/89, 33.
261. San.ber. preuß. Armee 1889/90, 32.
262. San.ber. preuß. Armee 1889—1900, 30.
263. San.ber. preuß. Armee 1899/1900, 32.
264. SAUNDERS, I. C.: Typhoid epidemic in Cork, City 1920. J. of Hyg. 34, 265—276 (1934). — Zbl. Hyg. 32, 363, 364 (1934).
265. SCHAD: Dtsch. Mil.arzt 2, H. 5, 206—211 (1937).
266. SCHILD: Eine Typhusepidemie mit nachweisbarer Entstehungsursache und die Diagnose des Typhusbacillus mittels Formalin. Z. Hyg. 16, 373—384 (1894).
267. SCHLEGTENDAHL: Z. Med.beamte 1903. — SCHOPOHL in den Veröff. Med.verw. 2, H. 6, 140 (452) (1913).
268. Schmidts Jb. 193, 67 (1882).
269. SCHNEIDER: San.ber. preuß. Armee 1890—1892, 40.
270. SCHOPOHL: Typhusepidemie infolge Brunneninfektion. Veröff. Med.verw. 2, H. 6, 140 (452), 149 (461) (1913).
271. SCHRÖDER, P.: Die Typhusepidemie in Weende im Winter 1894/95. Inaug.-Diss. Göttingen 1897. — Hyg. Rdsch. 1899, 125, 126. — Veröff. Mil.san.wes. 2, 139, 140 (1913).
272. SCHÜDER: Zur Ätiologie des Typhus. Z. Hyg. 38, 344, 345 (1901).
273. SCHÜLER: San.ber. preuß. Armee, 1. März 1888 bis 31. März 1889, 32.
274. SCHWEEGER, O.: Die Typhusepidemie in Belgrad 1916 und die früheren Epidemien daselbst. Mil.arzt (Wien) 102 (1917). — Hyg. Rdsch. 1918, 371.
275. SEARS, W.: Eine Typhusepidemie durch verunreinigte Wasserleitung mit ungewöhnlicher Epidemiologie. Amer. J. publ. Health 21, 1019—1023 (1931). — Zbl. Bakter. I Ref. 106, 386 (1932).
276. SEIGE u. GUNDLACH: Die Typhusepidemie in W. im Herbst 1903. Arb. ksl. Gesdh.amt 24, 77—82 (1906).
277. SEYDEL, C.: Die Typhus abdominalis-Epidemie in Königsberg i. Pr. im Jahre 1888. Vjschr. gerichtl. Med., III. F. 1, H. 1 (1891). — Hyg. Rdsch. 1891, 1550, 1551.
278. SIEVEKING, G. H.: Zur Epidemiologie des Typhus abdominalis. Z. Med.beamte 46, 159—166 (1933). — Zbl. Hyg. 30, 109 (1934).
279. SIMMONS, D. B.: Amer. J. med. Sci. 146, 422 (April 1877). — Schmidts Jb. 177, 69 (1878).
280. SIMMONS, M.: Die Typhusepidemie in Hamburg im Jahre 1882. Dtsch. Vjschr. öff. Ges.pfl. 18, 537—545. — Erg.-H. zu Zbl. allg. Gesdh.pfl. 2 (1889).

- 280a. SIMMONDS: An ep. of typh. f. with isol. of B-typh. and B-coli from the water supply. Amer. med. Assoc. **56**, Nr 15, 100 (1917). — Zbl. Bakter. I Ref. **51**, 2 (1912).
281. SKREZKA, C.: Eine Hausepidemie von Typhus abdominalis. Dtsch. med. Wschr. **1877 II**, 435, 436. — Schmidts Jb. **177**, 68 (1878).
282. SOLBRIG: Die Typhusausbreitung im Regierungsbezirk Allenstein, namentlich in den Jahren 1907 und 1908. Klin. Jb. **21**, H. 2, 349 (1909). — Zbl. Bakter. I Ref. **46**, 226, 227 (1910) (s. a. SCHOPHL).
283. SORMANI, G.: Il bacillo tifigeno nelle acque città di Pisa durante d'epidemia del 1890. Reale Inst. lomb. sci. Lett., Rendic. II. s. **24**, 840—846 (1891). — Hyg. Rdsch **1892**, 665, 666.
284. SPRINGFELD: Die Typhusepidemie im Regierungsbezirk Arnberg und ihre Beziehungen zu Stromverseuchungen und Wasserversorgungsanlagen. Klin. Jb. **10**, 323—460 (1903). — Hyg. Rdsch. **1904**, 898—900.
285. — GRÄVE u. BRUNS: Verseuchung einer Wasserleitung mit Nachweis von Typhusbacillen im Schlamm des Erdbehälters. Klin. Jb. **12**, 43 (1904).
286. STICKER, G.: Die Loimologie des Typhus abdominalis. Stuttgart u. Leipzig 1933, S. 41.
287. STOEHR: Bayr. ärztl. Intell.bl. **21**, 43 (1874). — Schmidts Jb. **165**, 84 (1875).
288. STRÖLL, LUDWIG: Über den Nachweis von Typhusbacillen im fließenden Wasser. Münch. med. Wschr. **1892 II**, 473. — LÖSENER, l. c. 186.
289. STRÖSZNER, E.: Typhusbacillen in dem Wasser eines Hausbrunnens. Zbl. Bakter. I Orig. **38**, 19—24 (1905).
290. TANON: La fièvre typhoïde à Paris en 1913. Bull. Acad. Méd. Paris, III. s. **111**, 692 bis 696 (1934). — Zbl. Hyg. **32**, 364 (1934).
291. TAVEL: Zur Epidemiologie des Typhus abdominalis. Zbl. Bakter. I Orig. **33**, 166 bis 176 (1903).
292. THIERRY, H. et DIÉNERT: Épidémie de fièvre typhoïde et assainissement de Valenciennes. Ann. Hyg. publ. **1**, No 6, 322—331 (1923). — Zbl. Hyg. **7**, 97 (1924).
293. THOINOT, L. H.: L'épidémie typhique d'Avesnes en 1891. Ann. Hyg. publ. et Méd. lég., III. s. **27**, 144—162 (1892).
294. — La fièvre typhoïde à Troyes. Rev. Hyg. et Police san. **10**, 128—150 (1888). — 6. Jber. Hyg. **21**, 190 (1888).
295. — Nouvelle contribution à l'étude des pollution profondes des sources. Rev. Hyg. et Police san. **1901**, 608—616. A. GÄRTNER, l. c. 83, S. 121.
296. — Étude sur les causes et la fièvre typhoïde à Besançon. Ann. Hyg. et Méd. lég. **33**, 147—170. — A. GÄRTNER, l. c. 83, S. 121, 122.
297. — Sur la présence de bacille de la fièvre typhoïde dans l'eau de la Seine à Ivry. Semaine méd. **7**, 135 (1887).
298. THOMSON, TH.: 23rd Ann. Report Local Gov. Board **1893/94**. — A. GÄRTNER l. c., S. 83.
299. THORNE: Sanitary Rec. **1**, 22 (Nov. 1874). — Schmidts Jb. **177**, 68 (1878).
300. THORNE-THORNE: A. GÄRTNER, l. c. 83, S. 82.
301. TISDALE, E. S.: Report of a typhoid epidemic in Grafton W. Va., during the winter of 1926/27. Publ. Health Rep. **42**, Nr 18, 1217—1219 (1929). — Zbl. Hyg. **15**, 704 (1927).
302. UNGAR: Die Typhusepidemien in Hermannstadt. Wien. klin. Wschr. **1911 I**, 824. — Zbl. Bakter. I Ref. **51**, 3 (1912).
303. UFFELMANN, I.: Über den Nachweis des Typhusbacillus. Berl. klin. Wschr. **1891 II**, 857—859. — LÖSENER, l. c. 186.
304. VAUGHAN and FR. NOVY: Experimental studies on the causation of typhoid fever, with spezial reference the outbreak at Iron, Mountains (Michigan). — 4th. Ann. Rep. of the State Board of Health of Maine, p. 291. Zit. nach Jber. pathog. Mikroorgan. **4**, 152 (1888). — 6. Jber. Hyg. **1888**, 191. — 7. Jber. Hyg. **22**, 224 (1889).
305. VAILLARD: Contribution à l'étiologie de la fièvre typhoïde. Gaz. méd. et chir. Paris **1889**, No 51, 822. 7. Jber. Hyg. **22**, 225 (1889). — Schmidts Jb. **228**, 204 (1890). — Wien. med. Presse **1889**, Nr 3.
306. VALENTINER, TH.: Dtsch. Klin. **47**, **48**, **49** (1874). — Schmidts Jb. **165**, 84, 85 (1875).

307. VALIN, HUGH DE: Typhoid fever and gastroenteritis. A report of an outbreak among passengers of the steamship Rochester, september, october 1913. *Publ. Health Rep.* **1913**, Nr 51, 2761. — *Zbl. Bakter. I Ref.* **62**, 417, 418 (1914).
308. VALLIN, E.: L'épidémie de fièvre typhoïde à Paris et l'eau de la Vanne. *Rev. Hyg. et Police san.* **1894**, No 4, 284—295. — *Hyg. Rdsch.* **1894**, 741, 742.
309. VEITL, KARL: Zur Epidemiologie des Darmtyphus. *Mitt. Volksgesdh.amt. Wien* **1923**, 314. — *Zbl. Hyg.* **6**, 348 (1904).
310. VELDEE, M. V.: An epidemiological study of typhoid fever in six Ohio river cities. U.S. *Publ. Health Serv. Washington. Publ. Health Rep.* **1931 I**, 1460—1488. — *Zbl. Hyg.* **26**, 284, 285 (1932).
311. VELICH, A.: Zjištěm bacillů tyfových ve vodě studničné. *Zdravotn. Věstn.*, Mai **1892**, Nr 5. — *Zbl. Bakter.* **12**, 339 (1892).
312. VINCENT: Présence du bacille typhique dans l'eau de Seine pendant le mois de juillet 1890. *Ann. Inst. Pasteur* **1890**, Nr 12, 772—775. — *Zbl. Bakter.* **9**, 279 (1890).
313. VOGT, ADOLF: Veröffentlicht im *Korresp.bl. Schweiz. Ärzte* **4**, 1—10 (1874). — *Schmidts Jb.* **165**, 81, 82 (1875).
314. VUILLET, FRANZ: Die letzte Typhusepidemie in Genf. *Dtsch. Vjschr. öff. Gesdh.pfl.* **16**, 568, *Erg.-H. zu Zbl. allg. Gesdh.pfl.* **2**, 235 (1889).
315. WAITE, HERBERT H.: Two Lincoln (Nebraska) typhoid fever epidemics of 1911 and 1912. *J. inf. Dis.* **12**, 15 (1913). — *Zbl. Bakter. I Ref.* **58**, 675 (1913).
316. WALCH, E. W.: Über die Verbreitungsweise des Typhoids in unseren indischen Städten. *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië* **74**, 450—458 (1934). — *Zbl. Hyg.* **32**, 364 (1934).
- 316a. WEICHARDT, W.: Jahresbericht der Kgl. Bakteriologischen Untersuchungsanstalt Erlangen. *Arch. f. Hyg.* **76**, 19—21 (1912).
317. WEISS, ALBERT: Darmtyphus und Wasserleitung. *Zbl. allg. Gesdh.pfl.* **9**, 2/3, 57—82 (1890). — *Schmidts Jb.* **228**, 198 (1890).
318. WEISS: *San.ber. preuß. Armee* **1890/91**, 40.
319. WERNICKE: Über die Entstehung einer Typhusepidemie beim Füs.-Bat. des Gren.-Reg. „Prinz Karl“ Nr 12 in Frankfurt a. d. O. im Kaisermanöver 1895. *Dtsch. mil.ärztl. Z.* **1902**, H. 2, 58. — *Veröff. Mil.san.wes.* **1900**, H. 17, 23. — *Hyg. Rdsch.* **1903**, 671, 672.
320. WILLFÜHR u. H. BRUNS: Typhusepidemie und Wasserkrankheit auf dem Dorfe. *Veröff. Med.verw.* **27**, H. 9, 763—780 (1928). — *Zbl. Hyg.* **19**, 682 (1929).
321. WOLMAN, A. and E. GORMAN: Water borne typhoid fever still a menace. *Amer. J. publ. Health* **1931**, 115. — *Zbl. Bakter. I Ref.* **103**, 289 (1931).
322. WOLTER, FRIEDR.: Zur Frage der Trinkwasserepidemien. *Arch. f. Hyg.* **101**, 13 (1929).
323. YERSIN, H.: *Rev. méd. Suisse rom.* **3**, 9 (1888). — *Schmidts Jb.* **228**, 200 (1890).
324. ZANDER: Zur Lehre von den Untersuchungen des Trinkwassers mit Bezug auf die Ätiologie des Typhus. *Zbl. öff. Ges.dhpfl.* **2**, 67—73 (1883). — *Schmidts Jb.* **207**, 77, 78 (1885).
- 324a. *Z. Med.beamte* **43**, 314—318 (1930).
325. ZEISS, H. u. E. RODENWALDT: Einführung in die Hygiene und Seuchenlehre, 2. A. Stuttgart 1937.
326. ZUCKSCHWERDT: *Schmidts Jb.* **161**, 185 (1874).

IV. Neuere Ergebnisse der Virusforschung unter besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung¹.

Von

HEINRICH A. GINS-Berlin.

Inhalt.

	Seite
I. Einleitung	103
II. Immunitätsverhältnisse bei Viruskrankheiten	106
1. Die aktiv erworbene Immunität	106
2. Passive Immunisierung.	111
3. Natürliche Resistenz	113
III. Die Methoden der Schutzimpfung	116
1. Aktive Immunisierung mit lebendem, abgeschwächtem oder abgetötetem Virus	116
Variola-Vaccine S. 116. — Lyssa S. 124. — Masern S. 128. — Gelbfieber	
S. 130. — Psittacosis S. 133. — Schafpocken S. 134. — Hühnerpocken S. 137. —	
Maul- und Klauenseuche S. 139.	
2. Simultanimpfungen	142
3. Serumprophylaxe und Serumtherapie	144
IV. Praktisch wichtige Probleme der weiteren Virusforschung	150
Literatur	153

I. Einleitung.

Die eindrucksvollsten Beispiele für die durch das Überstehen einer Infektion erworbene *Feiung* finden sich im Gebiete der Viruskrankheiten. Immunitäten, wie sie bei *Variola-Vaccine* und bei *Masern* nahezu regelmäßig gefunden werden, stellen Höchstleistungen dar, die bei den bakteriellen Infektionen nicht ihres gleichen haben. Allein durch diese Tatsache ist schon eine gewisse Sonderstellung der Viruskrankheiten gerechtfertigt, die sich im übrigen ja auch durch die biologischen Eigentümlichkeiten der Erreger ergeben muß.

Die bei den Viruskrankheiten vorliegenden Immunitätsverhältnisse verdienen eine etwas eingehendere Betrachtung, ehe das Gebiet der praktisch anwendbaren Schutzimpfungsmethoden behandelt wird. Es sind besonders zwei Fragen, welche eine besondere Berücksichtigung erfordern:

1. Ist die Entwicklung einer starken und langdauernden Immunität eine den Viruskrankheiten allgemein zukommende Eigenschaft?

2. Ist sie durch bestimmte biologische Eigentümlichkeiten der Krankheitserreger bedingt?

Ehe jedoch an die Beantwortung dieser Fragen herangegangen werden kann, bedarf der Begriff „*Virus*“ einer näheren Umschreibung. Die im Lauf der Zeiten eingetretene Wandlung dieses Begriffes macht dies jedoch keineswegs leicht. Wir werden daher auch heute noch darauf angewiesen sein, gewisse Beschränkungen eintreten zu lassen, wenn wir von „Viruskrankheiten“ sprechen.

¹ Aus dem Institut ROBERT KOCH, Pockenabteilung, Abt.-Dir. Prof. H. A. GINS.

In der vorbakteriologischen Zeit wurde „Virus“ vielfach gleichgesetzt mit Ansteckungsstoff, und dieser Begriff konnte demgemäß überall dort angewendet werden, wo die Übertragung einer Seuchenkrankheit von Mensch zu Mensch, von Tier zu Tier oder von Mensch zu Tier und umgekehrt mit Recht vermutet werden konnte. Nachdem dann aber die Erregernatur zahlreicher züchtbarer Bakterien erkannt war, wurde der Begriff „Virus“ eingeschränkt und im wesentlichen da gebraucht, wo ein morphologisch faßbarer Erreger nicht bekannt geworden, die Übertragbarkeit der betreffenden Erkrankung aber über jeden Zweifel erhaben war. „Virus“ blieb aber im wesentlichen ein Sammelbegriff für recht verschiedene Dinge, deren Abgrenzung vom Reich der Bakterien und der Protisten erforderlich geworden war.

Als wesentliche Kriterien für das „Virus“ wurden im Lauf der letzten Jahrzehnte herangezogen: *Unsichtbarkeit, Unzüchtbarkeit, Durchgängigkeit durch bakteriendichte Filter*. Aber keine von diesen Eigenschaften reicht allein aus, um eine brauchbare Definition zu geben, wie es auch nicht möglich ist, das Vorhandensein aller dieser Eigenschaften als Vorbedingung zu verlangen. Das Variola-Vaccinevirus kann nicht mehr als unsichtbar bezeichnet werden, die Filtrierbarkeit dieses Virus ist ebenso wie diejenige z. B. des Herpes- oder des Poliomyelitisvirus nicht mit der Filtrierbarkeit des Virus der Maul- und Klauenseuche zu vergleichen, und der Begriff der Unzüchtbarkeit bedarf jetzt, nach den großen Erfolgen mit der Gewebe- und der Eihautzüchtung, einer näheren Umschreibung.

Sind also hier schon recht beträchtliche Unklarheiten vorhanden, so trifft dies noch viel mehr auf jene Krankheiten zu, die wir als übertragbar ansehen, bei denen es aber noch mit keinem Mittel möglich war, den Erreger sinnfällig zu machen, weder durch absichtliche Infektion, noch durch den Tierversuch. Hierzu gehört z. B. die *Encephalitis*. Epidemiologische Erfahrungen zwingen dazu, sie unter die übertragbaren Krankheiten einzureihen, Verlauf und Symptomatologie stellen sie an die Seite sicherer Viruskrankheiten (Poliomyelitis, *Encephalitis japonica*), aber bisher ist die ätiologische Bearbeitung dieser Krankheit noch völlig ergebnislos geblieben. Wir können die *Encephalitis epidemica* daher einstweilen nur unter Vorbehalt bei den Viruskrankheiten einreihen und tun dies in der Hoffnung, daß in absehbarer Zeit der objektive Nachweis eines „Virus“ gelingen möchte.

Diese kurzen Bemerkungen dürften schon ausreichen, um die Unklarheit des Begriffes „Virus“ zu zeigen. Wir dürfen uns daher nicht wundern, wenn verschiedene Autoren auch zu recht unterschiedlichen Einteilungen betreffend die Viruskrankheiten gekommen sind oder, wie es DÖRR in seiner Übersicht vor einigen Jahren tat, darauf verzichten, eine Aufzählung der wahrscheinlichen Viruskrankheiten zu geben.

Um aber dem Leser einen Eindruck von der Zahl derjenigen Krankheiten zu geben, bei denen ein Virus gefunden oder vermutet worden ist, bringe ich hier eine Aufstellung, welche vor wenigen Jahren von BIJL ausgearbeitet worden ist.

Als Viruskrankheiten können demgemäß angesehen werden:

Bei *Bakterien*: Bakteriophagie.

Bei *Pflanzen*: Mosaikkrankheiten.

Bei *Insekten*: Sacbrood, Wipfelkrankheit, Seidenraupenkrankheit, Gipsmoth WILT, Tent caterpillar WILT.

Bei *Fischen*: Karpfenpocken, Epithelioma.

Bei *Säugetieren*:

Rinder: Rinderpest, Maul- und Klauenseuche, Kuhpocken, Stomatitis infect. papul., AUJESZKYSche Krankheit, Infektionspleuropneumonie, Verrucae.

Schafe: Schafpocken, Stomatitis pustulosa, NAIROBI-Krankheit, Agalactia.

Schweine: Schweinepest, Schweinepocken.

Pferde: BORNASche Krankheit, Stomatitis pustulosa, Pocken, Infektionsanämie, afrikanische Pferdesterbe.

Nagetiere: Meerschweinchenpest, Meerschweinchenparalyse, Kaninchenmyxom, SHOES Epitheliom, Virus III, Infektions-Ektromelia.

Raubtiere: Tollwut, Hundestaube, GREENSche Krankheit der Silberfische.

Bei *Vögeln*: Epithelioma contag., DOYLESche Krankheit, Psittacosis, ROUS-Sarkom, Hühnerleukämie, Hühnerencephalomyelitis.

Beim *Menschen*: Variola, Alastrim, Varicellen, Herpes zoster, Herpes simplex, Verrucae, Molluscum cont., HODGKIN-Krankheit, Parotitis epid., Masern, Coryza, Grippe, Poliomyelitis, Encephalitis letharg., Gelbfieber, Dengue, Pappataci, Rickettsia-Krankheiten.

In dieser Übersicht erscheinen eine ganze Reihe von Krankheiten, bei welchen der Nachweis eines spezifischen Virus noch nicht gelungen ist, und es erscheinen auch solche, bei denen es aus anderen Gründen zweifelhaft ist, ob man sie den Viruskrankheiten zurechnen muß, z. B. die Rickettsiakrankheiten. Da die *Rickettsien* sich in mancher Hinsicht, besonders durch ihre Morphologie, recht wesentlich von den Elementarkörperchen unterscheiden, die wir als spezifisch für bestimmte Viruskrankheiten kennen gelernt haben, möchte ich sie nicht als typische Vertreter des „Virus“ betrachten und demgemäß die durch sie verursachten Krankheiten hier nicht berücksichtigen.

Ein auch nur oberflächlicher Überblick über die BIJLSche Zusammenstellung zeigt ja außerdem, daß es ganz unmöglich sein würde, alle diese Krankheiten in der hier zu gebenden Darstellung zu berücksichtigen. Nicht nur der Rahmen würde gesprengt, sondern auch die Klarheit so sehr beeinträchtigt, daß der Leser am Ende mehr verwirrt wäre als vorher; denn es müßten ja dann auch die ganzen Theorien über diese Krankheiten mitbesprochen werden.

Eine Beschränkung in sachlicher Hinsicht ist daher erforderlich. Ich möchte sie nach der Richtung durchführen, daß im wesentlichen diejenigen Krankheiten hier behandelt werden, bei welchen die Forschungsarbeit der letzten Jahre positive Fortschritte gebracht hat und die für die menschliche und tierische Pathologie praktisch bedeutungsvoll sind. Das schließt nicht aus, daß gelegentlich auch auf andere Viruskrankheiten hingewiesen werden kann. Vor allem möge aber aus dieser Beschränkung nicht geschlossen werden, daß ich die nicht näher behandelten Krankheiten aus der Reihe der Viruskrankheiten streichen möchte; denn das trifft keineswegs zu.

Im Vordergrund der Erörterung werden die folgenden Viruskrankheiten stehen: Die *Pocken* bei Mensch und Tier, *Lyssa*, *Gelbfieber*, *Psittacosis*, *Poliomyelitis*, *Maul- und Klauenseuche*, *Schweinepest*, *Aujeszkysche Krankheit*, *Rinderpest*.

Bevor die Besprechung der Immunitätsverhältnisse angefangen wird, muß kurz auf die beiden Fragen eingegangen werden, die anfänglich gestellt waren. Die erste Frage muß eine verneinende Antwort finden; denn ein kurzer Überblick über die oben gegebene Liste der Viruskrankheiten zeigt bereits, daß es sichere Viruskrankheiten gibt, bei denen von der Entwicklung einer kräftigen Immunität nicht gesprochen werden kann. Man braucht hier nur an den Herpes simplex und an die Coryza zu erinnern, welche beide in ihren Immunitäts-

verhältnissen z. B. von den Masern lebhaft abweichen. Unter den Tierkrankheiten ist es in erster Linie die Maul- und Klauenseuche, welche wohl das typischste Beispiel für eine Viruskrankheit ist, bei welcher eine kräftige Immunisierung trotz nachweisbarer allgemeiner Verseuchung nicht aufzutreten pflegt.

Die zweite Frage ist weniger leicht und weniger klar zu beantworten. Sie muß aber vorwiegend an Hand derjenigen Virusinfektionen erörtert werden, welche durch ihre außerordentliche Immunität auffallen. Bei ihnen werden sich manche Gründe dafür finden lassen, daß die intensive Immunisierung auf die eigenartigen Beziehungen der betreffenden Virusarten zu den Körperzellen bezogen werden könnte. Aber auch hier kann schon von vornherein festgestellt werden, daß eine Gesetzmäßigkeit, die für alle Viruskrankheiten zutreffen könnte, nicht vorhanden ist. Ebenso wäre es auch nicht möglich, auf diesem Weg zu einer Abgrenzung des Begriffes „Viruskrankheit“ zu gelangen; denn es gibt bakterielle Infektionen, wie z. B. der Typhus abdominalis, die erheblich besser immunisieren, als es eine Reihe von Viruskrankheiten tut.

Die Besprechung der Schutzimpfungen kann sich nicht auf die aktive Immunisierung beschränken, weil ja bei mehreren Viruskrankheiten auch die Simultanimpfung und die passive Immunisierung durch spezifisches Serum eine praktisch wichtige Rolle spielen.

II. Immunitätsverhältnisse bei Viruskrankheiten.

1. Die aktiv erworbene Immunität.

Gleichviel wie man das „Virus“ heute definieren mag, im Vordergrund werden immer zwei hervorstechende Eigenschaften stehen: Die *Kleinheit des einzelnen Viruselementes* und die *Unmöglichkeit, eine Vermehrung außerhalb des lebenden Körpers oder ohne die Anwesenheit lebender Gewebezellen zu erzielen*. Die erstere Eigenschaft weist darauf hin, daß das Virus leicht im lebenden Organismus verschleppt werden kann, die letztere ist der Ausdruck der streng parasitischen Lebensform. Thrombosierung von Capillaren und Endarterien, wie sie schon vor Jahrzehnten durch RIBBERT bei der Staphylokokkeninfektion nachgewiesen worden sind, sind meines Wissens bei Virusinfektionen noch nicht festgestellt worden.

Die Unmöglichkeit der Viruszüchtung in künstlichen Nährböden weist, wie schon angedeutet wurde, auf eine Eigentümlichkeit des Virus hin, welche im Bakterienreich nicht angetroffen wird, nämlich auf den ganz ausgesprochenen Zellparasitismus. Wo man bisher Elementarkörperchen sicher oder wahrscheinlich als sichtbare Form des Ansteckungsstoffes gesehen hat, sind sie auch innerhalb der Gewebezellen nachgewiesen worden. Die Elementarkörperchen der Variola-Vaccine sind von PASCHEN in den Epithelzellen der Kaninchenhornhaut dargestellt worden, von HAAGEN und KODAMA in den Zellen innerer Organe, von PASCHEN und NAUCK im Gewebe der infizierten Eihaut, die Elementarkörperchen der Schafpocken von KUNERT (nach GINS und KUNERT) ebenfalls im Gewebe der infizierten Eihaut. Bei der *Lyssa* finden sich die charakteristischen Zelleinschlüsse immer innerhalb von Gewebezellen und müssen in Beziehung zur sicher vorhandenen Infektion gebracht werden. Bei der *Psittacosis* werden die Elementarkörperchen ebenfalls innerhalb von Gewebezellen gefunden. Das ist bei den bakteriellen Infektionen in der Regel nicht der Fall. Bei unseren

Studien über die ersten Stadien der Infektion an der Meerschweinchenhaut haben wir die eingespritzten Bakterien im weiteren Verlauf der Infektion niemals innerhalb von Gewebszellen gesehen, sondern immer in den Intercellularräumen oder aber in Leukocyten.

Wahrscheinlich wird es auch Ausnahmen in dieser Hinsicht geben, eine häufige Erscheinung ist es aber bei der bakteriellen Infektion sicher nicht. Vielleicht ergibt sich hier ein Weg, der uns den Immunisierungsvorgang bei bestimmten Viruskrankheiten verständlich machen könnte. Die Prüfung der einschlägigen Verhältnisse bei einer Virusinfektion mit besonders starker Immunisierungsfähigkeit gibt die Grundlage, von welcher aus dieses Problem besprochen werden kann. Hier können in erster Linie *Variola-Vaccine* und *Masern* herangezogen werden, die ja bezüglich der nach dem Überstehen auftretenden Immunität an erster Stelle unter allen Infektionen stehen. Sollen nun die besonders charakteristischen Eigenschaften dieser beiden Infektionen genannt werden, dann fallen vor allem zwei Tatsachen auf: Der *akute Verlauf* und die damit einhergehende *sehr schnelle Vermehrung des Virus*. Diese wird gewissermaßen durch die Entwicklung des allgemeinen Exanthems auf die äußere Hautdecke projiziert. Die Vermehrung des Virus ist eine so reichliche, daß es, wie bei Vaccine experimentell festgestellt ist, an einem bestimmten Zeitpunkt nach der Infektion in allen Organen ohne Mühe nachgewiesen werden kann. Da unsere Nachweismethoden für das Vaccinevirus noch immer recht mangelhaft sind, müssen beträchtliche Virusmengen vorhanden sein, wenn der Nachweis überhaupt gelingt. Wir weisen es ja bisher immer noch dadurch nach, daß wir an einem geeigneten Versuchstier eine Vaccineinfektion der Hornhaut erreichen. Dazu sind aber immer gewisse Virusmengen erforderlich, da die normale Resistenz dieser Tiere gegenüber dem Vaccinevirus erst einmal überwunden sein muß. Die Unterschiede in den an diesen Tieren, Kaninchen und Meerschweinchen heutzutage auftretenden spezifischen Veränderungen im Vergleich zu dem, was vor 20 Jahren erreicht werden konnte, zeigen dies deutlich. Sie sind natürlich durch die erheblich gesteigerte Virulenz des jetzt verfügbaren Vaccinevirus zu erklären.

Der Nachweis des Virus im Innern von Gewebezellen, wie er bei mehreren Virusinfektionen gelungen ist, läßt erkennen, daß es beim Ablauf der Infektion in einen engeren Kontakt mit den Körperzellen tritt, als wir es bei den meisten bakteriellen Infektionen kennen. So müssen wir an die Möglichkeit denken, daß nicht nur die als bedeutungsvoll für den Immunisierungsvorgang erkannten Zellen des reticuloendothelialen Systems bei der Infektionsabwehr tätig sind, sondern auch andere mit dem Virus in nahe Berührung kommende Gewebezellen. Ein sehr eindrucksvolles Beispiel hierfür ist die Kaninchenhornhaut. In ihr entwickelt sich die Immunität des Epithels ganz augenscheinlich ohne Beteiligung anderer als der Epithelzellen, wie die histologische Untersuchung der vaccineinfizierten Hornhaut in den verschiedensten Stadien der Infektion deutlich zeigt. Ohne weitergehende Schlüsse aus dieser Tatsache zu ziehen, sei sie hier als Beispiel dafür erwähnt, daß auch ein aus reinen Epithelien bestehendes Gewebe die Fähigkeit zur Infektionsabwehr gewinnen kann.

Bei der Erörterung der Immunitätsverhältnisse bei Viruskrankheiten mit langdauernder und starker aktiver Immunität sind damit schon zwei Vorgänge erkannt, welche besondere Beachtung verdienen.

1. *Die schnelle Verseuchung des ganzen Körpers infolge der schnellen und reichlichen Vermehrung des Virus.*

2. *Das Eindringen des Virus in Gewebezellen.*

Der Ort, an welchem die Vermehrung des Virus im lebenden Körper beginnt, ist uns nach wie vor unbekannt. Das Auftreten des Virus im strömenden Blut beweist an sich noch nichts bezüglich der Vermehrung im Blutstrom. Es kann sich hier auch um Ausschwemmung des Virus aus den uns noch unbekanntem Vermehrungsstätten handeln. Die Anwesenheit des Virus im Blut kann auch nicht für die Erklärung des Immunisierungsvorganges herangezogen werden; denn bei zwei gut studierten Viruskrankheiten, Masern und Variola-Vaccine, wissen wir genau, daß eine „humorale“ Immunität im Sinn früherer Vorstellungen nicht in Frage kommt. Im Laufe des Immunisierungsvorganges treten allerdings spezifische, das Virus neutralisierende Substanzen im Blutserum auf. Sie sind jedoch nicht reichlich genug, um die hohe Immunität zu erklären, und vor allem sie sind auch nicht dauerhaft genug, um als Träger der Immunität angesehen werden zu können.

Das ist bei Variola-Vaccine eindeutig erwiesen worden. Selbst nach schwerer Variola und beim hoch immunisierten Tier gelingt der Nachweis der spezifischen „viruliziden“ Antikörper nur ziemlich kurze Zeit. Ihre Anwesenheit rechnet eher nach Monaten als nach Jahren, und sie deckt sich keineswegs mit der jahrzehntelang nachweisbaren Immunität nach Variola oder Vaccine.

In einer vor einigen Jahren erschienenen Monographie habe ich versucht, diese langen Immunitäten von den Vorgängen beim Körperaufbau her zu erklären. Ausgangspunkt hierfür ist die Überlegung, daß der menschliche Körper in einem dauernden Aufbau und Umbau begriffen ist. Zellzerfall und Zellneubildung sind unlöslich mit den Lebensvorgängen verknüpft. Ein 20jähriger Erwachsener besteht sicher nicht mehr aus denselben Zellen; die seinen Körper aufgebaut haben, als er noch ein Säugling war. Von denjenigen Zellen, die seinerzeit anlässlich der Erstimpfung die Abwehr des Vaccinevirus lernen mußten, werden keine mehr vorhanden sein. Aber auch noch nach 20 und mehr Jahren ist die Fähigkeit dieser Infektionsabwehr erhalten geblieben. Sie zeigt sich am deutlichsten an jenem Gewebe, welches den stärksten Zellverschleiß aufweist, an der äußeren Hautdecke. Dort wird die erneute Einbringung des Vaccinevirus sogleich mit anscheinend rein örtlichen Gewebsreaktionen beantwortet, welche eine allgemeine Erkrankung verhindern. Ob die seinerzeit von HACKENTHAL beobachtete Generalisierung des Vaccinevirus nach der Revaccination eine regelmäßige Erscheinung ist, konnte noch nicht geklärt werden, da diese Versuche seitdem nicht mehr systematisch gemacht worden sind. Sie wäre auch nicht geeignet, die hier vorgetragene Meinung unmöglich zu machen, da die veränderte Reaktionsweise der Hautdecke des Immunen ganz regelmäßig festgestellt wird.

Da irgendwelche im Blutserum kreisende Substanzen, welche die veränderte Reaktionsweise der Haut des Immunen erklären könnten, nicht vorhanden sind, muß vermutet werden, daß die seinerzeit bei der Erstimpfung immunisierten Zellen eine Veränderung durchgemacht haben, welche auch bei der Zellteilung noch fortwirkt. Sie sind seinerzeit vom Virus durchdrungen worden, haben das Virus als Eindringling überwunden und sind dann gegenüber weiteren Angriffen des Virus gefeit. Diese Eigenschaft aber, eine durch einen

besonderen spezifischen Reiz gesteigerte Abwehrfähigkeit, muß zu einer Änderung des Plasmas führen, die sich dann durch lange Generationen hindurch bei der Zellteilung wirksam erhält. Da sie nicht genotypisch ist, hat sie auch nur beschränkten Bestand und wird im Laufe der Zeit wieder verschwinden. Auch darüber sind schon genügend umfangreiche Erfahrungen gesammelt, z. B. bei Masern. Die Intensität dieser Plasmaveränderung ist augenscheinlich abhängig von der Virulenz des verwendeten Impfstoffes, was sich an der längeren Schutzdauer in der Gegenwart zeigt, während früher bei Verwendung mangelhafter Impfstoffe nur eine kurze Dauer des Impfschutzes nachgewiesen werden konnte.

Diese Überlegung ist natürlich nur möglich, wenn das Eindringen des Virus in die Gewebezellen und deren Fähigkeit zur Infektionsabwehr vorausgesetzt werden. Der erstere Punkt ist schon behandelt worden, und zum zweiten Punkt war das Beispiel der Immunisierung der Hornhautepithelzellen gebracht worden.

Auch bei denjenigen Viruskrankheiten, bei welchen Elementarkörperchen noch nicht bekannt sind, deren Vermehrung in der Gewebekultur bzw. Eihaut gelungen ist, wie *Gelbfieber*, *Maul- und Klauenseuche*, *Masern*, muß die reichliche Vermehrung innerhalb der Gewebezellen vermutet werden. Damit aber liegt auch die Immunisierung dieser Gewebezellen im Bereich der Möglichkeit.

Diese Verhältnisse dürfen in ihren Beziehungen zum Immunisierungsvorgang einstweilen noch nicht verallgemeinert werden. Bei *Masern* und *Variola-Vaccine* läßt sich ein Vorgang, wie er oben geschildert wurde, begründen, bei *Gelbfieber* spricht manches für ähnliche Verhältnisse bei der Entstehung der aktiven Immunität. Bei dieser Seuche ist es gelungen, spezifische neutralisierende Substanzen im Blutserum lange Zeit nach der Überwindung der Infektion nachzuweisen. Um ganz ähnliche Vorgänge scheint es sich bei der Kinderlähmung zu handeln. Nach neueren amerikanischen Arbeiten (Literatur im speziellen Teil) finden sich auch noch im Blutserum von Erwachsenen spezifisch neutralisierende Stoffe, welche als Ergebnis einer früher überstandenen Infektion ohne sichtbare klinische Erscheinungen bewertet werden.

Das *Eindringen des Virus in die Gewebezellen* muß mit der Entwicklung der aktiven Immunität in Verbindung gebracht werden. Bei seiner Verwertung für den Immunisierungsvorgang wird man nahezu zwangsläufig auch an die Möglichkeiten herangeführt, die bisher noch nicht zur Erörterung gestellt waren. Wenn das Virus praktisch an jede Zelle herangebracht werden und in ihr Abwehrvorgänge veranlassen kann, dann wird man hier die Keimzellen nicht ausnehmen dürfen. Auch ihnen darf man wohl die Fähigkeit der Immunitätsabwehr zusprechen und damit auch die Möglichkeit andeuten, daß sich bei der Vereinigung von Keimzellen immuner Organismen in dem werdenden Organismus eine erhöhte Resistenz gegen diejenige Infektion geltend machen kann, gegen welche die Keimzellen immun geworden waren. Es ist nicht beabsichtigt, diesen Gedanken hier weiter auszubauen. Da er aber unmittelbar in das Gebiet der Vererbungsvorgänge führt, darf er als Anregung zu entsprechenden Untersuchungen gelten.

Die *Generalisierung des Virus* war ausführlicher behandelt worden, weil sie wahrscheinlich bei der Durchführung aktiver Schutzimpfungen sehr bedeutungsvoll ist. Das Ergebnis der Schutzimpfung kann, wie noch zu zeigen sein wird, in engen Beziehungen zu der Verbreitung stehen, welche das als Impfstoff verwendete Virus im Körper des Geimpften gefunden hat. Umgekehrt aber

wird man eine aktive Immunisierung mit einem nicht mehr vermehrungsfähigen Virus mit Vorsicht betrachten müssen. Sollte es sich bestätigen, was durch die bisherigen Ausführungen wahrscheinlich gemacht wurde, daß die Entstehung der aktiven Immunität von dem Infektionsreiz abhängig ist, welchen lebendes und in reichlichen Mengen vorhandenes Virus setzt, dann muß es zweifelhaft bleiben, ob das abgetötete oder nicht mehr vermehrungsfähige Virus eine ähnliche Wirkung auszulösen vermag. Die praktischen Erfahrungen mit abgetötetem Virus müssen daher, soweit sie überhaupt als erfolgreich betrachtet werden dürfen, unter dem Gesichtspunkt betrachtet werden, ob nicht unspezifische Reaktionen durch das miteingeführte artfremde Eiweiß dabei mitwirken.

Was bisher über *Immunisierung mit abgetötetem Virus* bei Viruskrankheiten bekannt geworden ist, läßt sich auf den gemeinsamen Nenner bringen: *Überzeugende Beweise für eine praktisch durchführbare Schutzimpfung liegen noch nicht vor.*

In der grundsätzlichen Stellungnahme zu diesem Problem möchte ich mich DÖRR anschließen, welcher sich vor einigen Jahren hierüber folgendermaßen ausdrückte:

„Der Ersatz der Infektion durch die Antigenfunktion des spezifischen Kontagiums, d. h. die Impfung mit „abgetöteten Erregern“, bedeutet ein Abgehen von der ursprünglich rein empirischen Grundlage und beruht auf der unbewiesenen und unwahrscheinlichen Annahme, daß sich der Mechanismus der antiinfektiösen Immunität ausschließlich vom humoralen Standpunkt (Vorhandensein oder beschleunigte Produktion von Antikörpern) erklären läßt.“

Was in den obenstehenden Ausführungen über die Entwicklung der aktiven Immunität gesagt worden ist, läßt in der Tat kaum mehr Raum für die Annahme, daß das Einbringen eines nicht mehr vermehrungsfähigen oder gar eines abgetöteten Virus dieselbe Reaktion auslösen könne, wie es das lebende Virus tut. Die experimentelle Virusforschung bringt uns aber eine Reihe von Beobachtungen, aus denen eine gewisse Antigenwirkung des „abgetöteten“ oder „neutralisierten“ Virus und eine damit verknüpfte Immunisierung hervorgeht.

Alle diese Versuche sind in ihrer Anlage schon erheblich verschieden von den Immunisierungsversuchen mit lebendem Virus. Das zeigt sich wiederum am deutlichsten bei der Vaccine. Bei ihr kann man in der üblichen Weise, d. h. durch oberflächliche Scarification der Haut, sehr intensive Immunisierung beim Versuchstier erreichen, wenn ein hochwirksames Virus als Impfstoff verwendet wird. Versuche mit abgetötetem Virus sind meines Wissens in dieser Form als völlig aussichtslos schon gar nicht begonnen worden. Es wurde vielmehr immer von der Injektion des Virus Gebrauch gemacht, und zwar wurden recht beträchtliche Mengen angewendet. IWANOW hat zur Immunisierung von Meerschweinchen 1—3 ccm formolisierter Vaccine subcutan eingespritzt. Die mit Formol versetzte Vaccine war Rohstoffverdünnung 1 : 20, hat also ursprünglich eine recht beträchtliche Virusmenge enthalten. Bei Maul- und Klauenseuche haben zuerst VALLÉE, CARRÉ und RIJNHARD (1926) und dann BEDSON, MAITLAND und BURBURY (1927) mit formolisiertem Virus zu immunisieren versucht. Es wurden Mengen eingespritzt, welche 5000—10 000 Infektionsdosen des lebenden Virus entsprachen. Bei beiden Infektionen sind die Tiere nach der Vorbehandlung immun gefunden worden. Bei beiden Infektionen muß aber doch, wie DÖRR sehr richtig betont, die Frage genau geprüft werden, ob denn die Formolbehandlung das Virus auch tatsächlich völlig abgetötet hat. Als Kriterium der

Abtötung wurde von IWANOW das Ausbleiben der Keratitis beim Meerschweinchen angesehen, und das war damals, als die Versuche durchgeführt wurden, auch als ein allgemeingültiger Beweis für die „Inaktivierung“ angesehen worden. Mittlerweile aber haben wir in der Pharyngitis variolosa (DE JONGH) eine nahezu symptomlos verlaufende Form der Variolainfektion kennen gelernt und müssen nunmehr mit der Möglichkeit rechnen, daß auch bei unseren Versuchstieren unerschwellige Infektionen vorkommen, die zur aktiven Immunisierung führen können. Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, dürfen die positiven Immunisierungen mit Formolvirus nicht überbewertet werden.

Sie werden überdies durch zahlreiche negative Befunde in ihrer praktischen Bedeutung nahezu paralysiert. Schon KNÖPFELMACHER hat seinerzeit die Beobachtung gemacht, daß die auf 58° erhitzte Vaccine bei subcutaner Verimpfung beim Menschen noch eine gewisse immunisierende Wirkung hatte, während die Impfung mit der auf 70° erhitzten Vaccine ergebnislos geblieben war. Hieraus ist doch wohl zu entnehmen, daß die endgültige Abtötung auch den Verlust der antigenen Fähigkeit mit sich bringt. Die einwandfrei negativen Befunde von GASTINEL, TOMARKIN und SUAREZ, GROTH bezüglich der Vaccineimmunisierung, ebenso wie die negativen Ergebnisse der Versuche von HELM und von WALDMANN und TRAUTWEIN bei Maul- und Klauenseuche lassen keine begründete Hoffnung auf die Gewinnung von praktisch brauchbaren Impfstoffen mit abgetötetem Virus. Das schließt nicht aus, daß vielleicht doch gelegentlich wieder ermutigende Befunde auftreten werden, wenn das Virus noch nicht völlig abgetötet war. Wie sich die Impfstoffe in den letzten Versuchen von WALDMANN in dieser Hinsicht verhalten, ist noch nicht ganz klar zu ersehen. Die „Abtötung“ ist auch hier durch Formolzugabe bewirkt und durch Prüfung des Impfstoffes auf Infektiosität beim Meerschweinchen ermittelt worden. Es bleibt auch hier noch die Möglichkeit, daß eine wesentliche Abschwächung, aber noch nicht sichere Abtötung vorlag. Ähnliche Erfahrungen hat übrigens auch schon LÖFFLER im Jahre 1903 berichtet. Er konnte auch damals schon das Virus der Maul- und Klauenseuche so weit abschwächen, daß keine Infektion bei den Versuchstieren mehr erkennbar war, und sah dann gelegentlich auch Immunität gegen die nachfolgende Infektion. Die Erfolge bei praktischer Anwendung blieben aber aus.

Bei der Hühnerpest sind die einschlägigen Verhältnisse von DÖRR und seinen Mitarbeitern eingehend geprüft worden. Aber auch bei dieser Erkrankung zeigte es sich, daß ohne eine Infektion keine Immunität zu erzielen ist.

Der allgemeine Überblick über die Schutzimpfung mit abgetötetem Virus ist klar und läßt erkennen, daß große Aussichten auf eine ähnliche Immunisierung, wie sie die Virusimmunisierung bewirkt, nicht erwartet werden darf. Soweit bei praktisch angewendeten Schutzimpfungen die Annahme berechtigt ist, daß auch dem abgetötetem Virus eine gewisse antigene Fähigkeit zubilligt werden müsse, wird dies bei der Einzelbesprechung noch erwähnt werden.

2. Passive Immunisierung.

Die Beeinflussung von Viruskrankheiten durch ein künstlich erzeugtes Immunserum hat mit Ausnahme der Maul- und Klauenseuche bisher noch keine praktisch brauchbaren Erfolge erzielt. Das dürfte sich nach allem, was

darüber experimentell in Erfahrung gebracht worden ist, in Zukunft wohl auch nicht grundsätzlich ändern. Erfolge mit Serumanwendung kennt man im übrigen nur bei der Verwendung von Seren, welche nach überstandener Allgemeininfektion („Rekonvaleszentenserum“) gewonnen worden sind. Etwas besser sind die Aussichten auf Anwendung von prophylaktischen Serungaben, wie sie besonders in der Form der kombinierten Immunisierung, der „Simultanimpfung“, sich bei einigen Viruskrankheiten bewährt haben. Es wird zu untersuchen sein, ob die Eigenart der Serumveränderung nach Überstehen einer Viruskrankheit hierbei von Einfluß ist.

Diese Serumveränderungen sind bei mehreren Viruskrankheiten gut studiert. Dies trifft besonders zu für Variola-Vaccine, Masern, Poliomyelitis, Gelbfieber, Maul- und Klauenseuche, Rinderpest, Hühnerpest, AUJESZKYSche Krankheit und Herpes. Die auffallendste Eigenschaft des Immunserum bei diesen Infektionen ist die Anwesenheit von Stoffen, welche die Infektionsfähigkeit des Virus aufheben können. Man hat sie bisher allgemein als „virulizide“ Stoffe bezeichnet. Da sich aber mittlerweile herausgestellt hat, daß die Bindung Virus-Immunserum keine irreversible ist, sondern auch unter Umständen wieder getrennt werden kann, halte ich den Vorschlag von DÖRR für zweckmäßig, von „virus-neutralisierenden“ Stoffen zu sprechen.

Das Auftreten dieser Stoffe darf als Eigentümlichkeit der Viruskrankheit betrachtet werden. Es unterscheidet sie von den bakteriellen Infektionen, es erlaubt aber nicht, einen grundsätzlichen Unterschied zwischen den beiden Gruppen von Infektionskrankheiten zu machen. Man kennt nämlich auch bactericide Antikörper bei bakteriellen Infektionen und kennt Viruskrankheiten, bei welchen diese neutralisierenden Stoffe nicht oder nur in sehr geringer Entwicklung gefunden werden. Bei den Bakterieninfektionen sind bekanntlich die antitoxischen, präzipitierenden oder agglutinierenden Stoffe des Serums wesentlich für die Erkennung des Immunisierungsvorganges. Dasselbe gilt, allerdings in anderer Weise, auch für die komplementbindenden Stoffe. Bei den Viruskrankheiten spielen diese Serumveränderungen nur eine untergeordnete Rolle (E. W. SCHULTZ, J. P. BIJL, DÖRR). Nur bei der Vaccineinfektion sind in den letzten Jahren Ergebnisse erzielt worden, welche daran denken lassen, daß die bisherigen unklaren Ergebnisse von der Schwierigkeit der Virusisolierung abhängig sein könnten. GORDON hat bei Vaccine präzipitierende Stoffe nachgewiesen und LEDINGHAM agglutinierende Stoffe unter Verwendung von reinen Virussuspensionen, die aus Zellkulturen isoliert waren. Diese Beobachtungen sind weiterhin insbesondere von englischen Forschern weiter ausgebaut worden (CRAIGIE und TULLOCH, CRAIGIE u. a. m.). Bezüglich der komplementbindenden Stoffe hat sich gezeigt, daß auch die Verwendung des aus Eihautkulturen gewonnenen Antigens an der bisherigen Vorstellung nichts ändert (KUNERT und WENCKEBACH). Diese Stoffe sind nur vorübergehend und ziemlich früh nach der Vaccineinfektion nachweisbar und verschwinden sehr bald wieder.

Diese Versuchsergebnisse sind insofern bedeutungsvoll, als sie abermals zeigen, daß eine grundsätzliche Abtrennung der Virusinfektionen von den bakteriellen nicht gerechtfertigt wäre. Das Wesentlichste bleibt aber die Tatsache, daß bei den Virusinfektionen die neutralisierenden Stoffe besonders beachtet werden müssen.

Es wird nun zu untersuchen sein, ob diese Verschiedenheit gegenüber den Bakterieninfektionen geeignet ist, die Unterschiede in der Wirkung der passiven Immunisierung bei den beiden Krankheitsgruppen zu erklären. Wenn wir von der Erkenntnis ausgehen, daß bei den Virusinfektionen eine schnelle Vermehrung des Virus unter Befall der Organzellen die Regel darstellt, dann ergeben sich schon gewisse Folgerungen über den möglichen Wirkungsgrad eines zugeführten Immunserums.

Unter diesen Umständen wird es nur schwer, wahrscheinlich überhaupt nicht möglich sein, einen Einblick in die Menge der zur etwaigen Neutralisierung erforderlichen Antikörpermengen zu gewinnen. Wenn nämlich die völlige Neutralisierung nicht sogleich gelingt, dann wird sich ein Teil des Virus weiter vermehren. Die Wirkung des zugeführten Immunserums könnte sich also dann höchstens als eine verzögernde, vielleicht auch als mildernde zeigen. Und dies könnte auch nur unter der Voraussetzung eintreten, daß die neutralisierende Wirkung sich unter denselben Bedingungen vollzieht wie im Reagensglas. Hierüber ist aber noch wenig bekannt.

Die Feststellung von LEDINGHAM und seinen Mitarbeitern, daß auch das hochwertigste Antivaccineserum nur dann die Infektion verhindern kann, wenn es gleichzeitig mit dem infizierenden Virus in den Körper des Versuchstieres gelangt, paßt recht gut zu den obigen Ausführungen; denn wir werden in der Praxis eine Viruskrankheit kaum jemals in ihrem ersten Stadium erkennen können und daher mit der Serumanwendung immer zu spät kommen. Selbst im günstigsten praktischen Fall wird das Virus bereits in der Vermehrung begriffen und in den Organzellen verankert sein. Die Aussichten auf eine Neutralisierung sind dann nur noch gering. Daß bei der Wirkung der antitoxischen Seren gegen bakterielle Infektion mit lebhafter Toxinproduktion ganz andere Vorbedingungen für den praktischen Erfolg gegeben sind, bedarf hiernach keiner längeren Erklärung mehr.

Für die Praxis werden wir uns daher von der therapeutischen Anwendung spezifischer Immunseren nur in beschränktem Umfang Erfolg versprechen können.

Das spezifische Immunserum hat jedoch in anderer Weise erhebliche Bedeutung. Es ist geradezu zur Vorbedingung geworden für jene Schutzimpfungsform, die als „Simultanimpfung“ bei verschiedenen Viruskrankheiten erfolgreich angewendet wird. Auch die rein prophylaktische Anwendung ist praktisch erprobt. Nähere Angaben hierüber werden in dem speziellen Teil folgen.

3. Natürliche Resistenz.

Nachdem bisher die Erscheinungen besprochen worden sind, welche sich an das Überstehen einer Virusinfektion anschließen, soll nun noch einer Eigentümlichkeit gedacht werden, welche bei einigen Viruskrankheiten bezüglich der Empfänglichkeit des einzelnen der Infektion ausgesetzten Körpers beobachtet wird. Wir finden in dieser Krankheitsgruppe typische Vertreter jener Infektionen, für welche eine nahezu allgemeine Empfänglichkeit vorhanden ist (z. B. *Variola*, *Varicellen*, *Masern*). Wir wissen auch, daß dies wiederum keine Eigentümlichkeit ist, welche die Viruskrankheiten grundsätzlich von den bakteriellen Infektionen unterscheiden könnte; denn der Keuchhusten z. B. zeigt dasselbe Verhalten. Andererseits aber finden sich bei den Viruskrankheiten auch solche,

bei denen die Empfänglichkeit für die Infektion keineswegs allgemein ist. Demgemäß haben diese Krankheiten ihre epidemiologische Sonderstellung. Man wird sich in dieser Hinsicht vor allem mit der *Kinderlähmung* und mit dem *Gelbfieber* beschäftigen müssen. Aber auch der *Herpes simplex* darf dabei nicht ganz übergangen werden, weil auch bei ihm augenscheinlich ganz besondere Verhältnisse bezüglich der Verbreitungsweise vorliegen. Ist es bei der Kinderlähmung vorwiegend der Unterschied im Befall der Altersklassen in den Städten und auf dem Land, so ist es beim Gelbfieber die Erscheinung, daß in den endemischen Gelbfieberländern die Eingeborenen nur relativ selten befallen erscheinen, während die Europäer dort aufs höchste gefährdet sind. Beim Herpes aber liegen wieder andere Verhältnisse vor; denn er wirkt sich fast ausschließlich bei bestimmten Personen aus und zeigt nur geringe Neigung, neue Infektionsherde zu bilden.

In allen diesen Fällen aber scheint eine gemeinsame Ursache vorhanden zu sein, nämlich eine natürliche Unempfänglichkeit für die jeweils in Frage kommende Virusart. Da hier wichtige Beziehungen zur Epidemiologie der Viruskrankheiten vorliegen, lohnt es schon, die Verhältnisse bei den einzelnen erwähnten Viruskrankheiten etwas genauer zu betrachten. Es muß hier die Frage gestellt werden, ob es sich bei diesem Freibleiben von der Infektion um einen angeborenen Vorgang handelt oder um einen erworbenen. Nur im ersteren Falle wäre die Bezeichnung „natürliche Resistenz“ voll gerechtfertigt, während in dem anderen Fall sich die Beziehungen zu der aktiv erworbenen Immunität von selbst ergeben.

Wird der Begriff der natürlichen Resistenz nicht auf jenen Vorgang beschränkt, bei welchem es trotz reichlicher Infektionsgelegenheit niemals im Ablauf des Lebens zu einer Infektion kommt, sondern auch auf jene Fälle ausgedehnt, die ganz deutlich milder verlaufen, als es gewöhnlich der Fall zu sein pflegt, dann finden sich auch recht gute Beispiele für eine angeborene Resistenz. Diese aber finden sich dann gerade bei denjenigen Infektionen, die durch die allgemeine Empfänglichkeit charakterisiert sind, nämlich *Masern* und *Variola*.

Bei der Variola kann kaum mehr ein Zweifel daran sein, daß sie von dem ersten Eindringen in Europa bis zum Ende des 18. Jahrhunderts erheblich an Gefährlichkeit abgenommen hat. Muß man ihre Letalität bei ihren ersten europäischen Seuchenzügen so hoch ansetzen, wie sie etwa auch bei den ersten Pestepidemien vorhanden war, so findet sich im 18. Jahrhundert auf Grund der dann schon vorhandenen brauchbaren Statistiken ein Rückgang der Letalität auf etwa 12—15%. Da keinerlei Einwirkung auf den Verlauf der Seuche möglich war, muß daher vermutet werden, daß im 18. Jahrhundert Generationen heranwuchsen, welche durch die Variola weniger bedroht waren als die Menschen früherer Jahrhunderte. Bei der unverändert allgemeinen Verbreitung der Variola kann dies nur auf dem Boden einer allmählich entstandenen höheren Resistenz sich ereignet haben (GINS).

Ähnliche Verhältnisse sind auch bei den *Masern* schon lange Zeit bekannt. Diese Kinderkrankheit, die bei uns seit Generationen endemisch ist, ist in ihrem milden Charakter kaum zu vergleichen mit den schweren Epidemien, welche sich gelegentlich in Ländern oder auf Inseln entwickeln, welche seit langer Zeit völlig masernfrei geblieben waren. In dem einen Fall, d. h. bei uns, ist eine von Geburt an resistere Kinderwelt vorhanden als in den anderen Ländern, welche den

schweren Masernverlauf zeigen. Diese Form der erhöhten Resistenz muß in Beziehung gebracht werden zu der dauernden endemischen Verseuchung jeder heranwachsenden Generation mit Masern. Höchstwahrscheinlich spielen hier Vererbungsvorgänge mit, welche bisher ihrer Natur nach noch nicht aufgeklärt worden sind.

Diese Form der natürlichen Resistenz hat aber nichts mit derjenigen zu tun, welche z. B. bei Kinderlähmung bekannt ist. Diese Krankheit ist erst seit wenigen Jahrzehnten als Infektionskrankheit erkannt worden. Sie besitzt demgemäß auch keine Seuchengeschichte, aus welcher sich vielleicht Veränderungen im Charakter der Krankheit in großen Zeiträumen erkennen ließen. Ihre Epidemiologie, welche besonders in Schweden (WERNSTEDT) und neuerdings in Nordamerika (AYCOCK und KRAMER) gut bearbeitet worden ist, weist Züge auf, welche sehr für das Vorhandensein einer weit verbreiteten natürlichen Resistenz sprechen. Aber bereits WERNSTEDT hat schon die Vermutung geäußert, daß es sich hierbei nicht um eine angeborene Eigenschaft, sondern um eine durch latente Infektion erworbene, also aktive Immunität handelt. Wenn sich die amerikanischen Befunde spezifischer neutralisierender Stoffe im Blut zahlreicher Menschen, besonders der Stadtbevölkerung, als allgemeingültig herausstellen sollten, dann wird man bei der Kinderlähmung in Zukunft nicht mehr von natürlicher Resistenz sprechen dürfen, sondern nur noch von „stummer Feiung“ auf dem Boden einer klinisch geringfügigen und nicht erkannten Erkrankung. Neuere Mitteilungen von CRAIGIE sprechen sehr in diesem Sinn.

Nun scheint es aber bei dem *Gelbfieber* auch ähnlich zu sein. Die bisherige Annahme, daß die Eingeborenen der Gelbfiebergenden natürlich resistent gegen das Virus dieser Krankheit seien, wird in steigendem Maß durch die Vermutung abgelöst, daß es sich auch bei dieser Seuche um eine frühzeitige Infektion der Kinder handelt, welche nur geringe Krankheitserscheinungen veranlaßt und die daher in den meisten Fällen bisher übersehen worden war (W. H. HOFFMANN, G. SEIFFERT). Damit gewinnt die Epidemiologie des Gelbfiebers ganz neue Schlaglichter. Die frühzeitige Durchseuchung der Kinder steht im Einklang mit der Feststellung zahlreicher gelbfieberimmuner Eingeborener, denen eine Erkrankung nicht erinnerlich war. Also auch bei dem Gelbfieber scheint der Vorgang der „stummen Feiung“ eine beträchtliche Rolle zu spielen. Diese neuen Erkenntnisse sind für die praktische Bekämpfung des Gelbfiebers von großer Bedeutung; denn sie geben weitere Möglichkeiten, die Verbreitung dieser Seuche und die wichtigsten endemischen Herde genauer festzustellen, als es bisher möglich war. Vorbedingung für diese neuen Fortschritte war die Übertragung des Gelbfiebervirus auf die weiße Maus (THEILER) und die Züchtung des Gelbfiebervirus in der Gewebekultur (THEILER und HAAGEN).

Das *Gelbfieber* wird nicht mehr ohne weiteres zu jenen Krankheiten gerechnet werden können, die durch eine weitverbreitete natürliche Resistenz der Menschen eingeschränkt werden. Bei dem jetzigen Stand der Gelbfieberforschung muß die „stumme Feiung“, die augenscheinlich in großem Umfang vorliegt, in Rechnung gestellt werden. Es ist zu erwarten, daß der große Unterschied in der Empfänglichkeit der Eingeborenen und der Europäer nun auch aufgeklärt werden wird. Ob und wieweit hierbei rassenbedingte Unterschiede mitwirken,

läßt sich noch nicht übersehen. Ehe man sie in den Vordergrund der Erwägungen stellt, muß der Umfang der „stummen Feiung“ genau festgelegt sein.

Beim *Herpes simplex* finden sich nun Verhältnisse, die mit denen bei den bisher besprochenen Infektionen gar keine Ähnlichkeit haben. Daß es sich bei dieser Krankheit um eine Virusinfektion handelt, ist nicht mehr zu bezweifeln, nachdem die experimentelle Bearbeitung der Herpesfrage, die vorwiegend DÖRR und seinen Mitarbeitern zu danken ist (Literatur bei DÖRR), einwandfreie Beweise für die Anwesenheit eines Virus gebracht hat und nachdem die Züchtung des Virus in der Gewebekultur gelungen ist (GILDEMEISTER, HAAGEN und SCHEELE). Die Übertragbarkeit des Herpes von Mensch zu Mensch hat grundsätzlich die Infektiosität des Blaseninhaltes erwiesen. Darüber hinaus ist aber bezüglich der spontanen Verbreitung des Herpesvirus im Sinn einer übertragbaren Krankheit nur sehr wenig bekannt. Das Suchen nach dem Herpesvirus im Blut und den Schleimhautsekreten von herpesfreien Menschen ist, abgesehen von äußerst seltenen Einzelbefunden, ergebnislos geblieben. Selbst bei Menschen, die häufig spontan Herpes oder „provoozierten“ Herpes bekommen, findet sich das Virus nicht im Blut, sondern nur in der Herpesblase. Trotzdem muß angenommen werden, daß derartige Menschen Virusträger sind, wenn es auch noch ganz unbekannt ist, wo bei ihnen das Herpesvirus in latentem Zustand vorhanden ist. Die Mehrzahl der nicht von Herpes befallenen Menschen muß als natürlich resistent betrachtet werden. Dieser Annahme widerspricht die Tatsache nicht, daß der Herpes künstlich übertragen werden kann. Der Zustand der natürlichen Resistenz ist hier wie sonst auch kein absoluter, sondern er kann bei entsprechender Insertionstechnik und Virulenz des verwendeten Materiales durchbrochen werden. Die Zahl der bisher künstlich infizierten Menschen ist außerdem noch zu klein, um einen endgültigen Einblick in die Verbreitung der natürlichen Resistenz zu vermitteln. Für die Vermutung einer weit verbreiteten latenten Infektion mit darauf folgender stummer Feiung fehlen bisher die erforderlichen Unterlagen. Das mag der Grund dafür sein, daß GILDEMEISTER und AHLFELD die Zahl der an Herpes leidenden Menschen sehr hoch schätzen, d. h. ein dauerndes Freibleiben von Herpes für sehr ungewöhnlich halten. Bei dieser Vermutung bleibt dann kein Raum mehr für die Annahme einer weit verbreiteten natürlichen Resistenz.

III. Die Methoden der Schutzimpfung.

1. Aktive Immunisierung mit lebendem Virus.

a) **Variolavaccine.** Nach den Ausführungen über das Zustandekommen der aktiven Immunität ist die Annahme gerechtfertigt, daß diejenige Schutzimpfung die besten Erfolge geben wird, welche dem natürlichen Ablauf der Seuche, gegen welche sie schützen soll, am nächsten kommt. Damit ist schon angedeutet, was sich bei der weiteren Besprechung nahezu von selbst ergeben wird, daß *nämlich eine derartige Schutzimpfung tatsächlich eine leichte Infektionskrankheit darstellen wird.* Als Schutzimpfung kann sie nur bezeichnet werden, wenn erfahrungsgemäß der Krankheitsverlauf keine Gefahr eines tödlichen Verlaufes oder einer dauernden Schädigung in sich birgt und wenn die „Impfkrankheit“ erheblich milder verläuft, als es die natürliche Infektion zu tun pflegt.

Es ist nicht die Aufgabe dieser Übersicht, die historische Entwicklung der wichtigsten Schutzimpfungen eingehend zu schildern. Vielmehr kommt es darauf an, aus der Entwicklung der praktisch am besten bewährten Schutzimpfung, nämlich der Vaccination, diejenigen Grundtatsachen herauszustellen, welche für die Erfolge maßgebend waren, und weiterhin zu prüfen, was aus dieser erfolgreichsten Schutzimpfung für die Bekämpfung der anderen Viruskrankheiten gelernt werden könnte.

Die *Pockenschutzimpfung* verdankt ihre Erfolge dem Zusammenwirken von drei günstigen Umständen: 1. Der *allgemeinen Empfänglichkeit* der Menschen sowohl für die natürliche Pockeninfektion wie auch für die Vaccine, 2. einer *einfachen Anwendungsweise* in Gestalt der cutanen Infektion und 3. dem *Vorhandensein eines geeigneten Impfstoffes*. Diese drei Punkte werden daher in den Mittelpunkt der Erörterung gestellt, und von ihnen aus läßt sich, wie zu zeigen sein wird, für das Gebiet der aktiven Immunisierung manche praktisch wichtige Folgerung ziehen.

Bezüglich des ersten Punktes ist eine Wandlung der Anschauung insofern eingetreten, als die noch im Beginn des 19. Jahrhunderts weit verbreitete Ansicht, daß etwa 5% aller Kinder gegen die Vaccineinfektion natürlich resistent seien, nicht länger aufrecht erhalten werden kann. Im Lauf meiner immerhin 20jährigen Tätigkeit als Impfarzt und bei mehreren Zehntausenden Impfungen innerhalb dieser Zeit habe ich noch kein Kind angetroffen, welches nicht mit Vaccine hätte infiziert werden können. Gelegentlich beobachtete Mißerfolge bei der Erstimpfung konnten alle durch eine Wiederholung der Impfung ausgeglichen werden. Es hatte sich daher in allen Fällen um technische Fehler bei der Ausführung der Impfung gehandelt.

Dem Fehlen einer natürlichen Resistenz gegen Vaccine entspricht natürlich die früher allgemeine Verbreitung der Variola. Ob gegenüber der Variola vera eine natürliche Resistenz in Frage kommt, läßt sich nur nach dem Urteil der alten Ärzte prüfen, welche die natürlichen Pockenepidemien des 18. Jahrhunderts noch miterlebt haben.

Die Möglichkeit einer solchen Resistenz ist gelegentlich erörtert, im wesentlichen aber verneint worden. Eine der wenigen diesbezüglichen Angaben findet sich bei VAN SWIETEN. Er schreibt:

„Sollte wohl dieses so seltene Freibleiben von den Blattern gleich anderen Erbkrankheiten einigen Familien eigen sein?“

DIEMERBROCK bezeugt von sich selbst, daß er, obschon er gleich fast 70 Jahre alt sei, wohl Tausende an den Blattern krank gesehen und behandelt, ziemlich lange den widrigen Geruch ausgestanden und die Geschwüre der Kranken behandelt habe, doch jederzeit von denselben frei geblieben sei. Dieses sagt er auch von seinem Vater und Vatersbruder, die fast 90 Jahre alt geworden wären, von seiner Großmutter, die 80 erreicht hatte, zweien 80jährigen Vettern und einigen anderen aus seiner Familie.“

Für die Frage des praktischen Impfschutzes spielen derartig seltene Ausnahmen von der Regel keine Rolle. Die Möglichkeit aber, eine ganze Bevölkerung in allen ihren Individuen der aktiven Immunisierung zuzuführen, ist eine der wichtigsten Grundlagen, um einen effektiven Einfluß auf den Verlauf einer allgemein verbreiteten Seuche zu gewinnen.

Der zweite Punkt umschließt gleichzeitig noch eine andere wichtige Feststellung. Von den Erfahrungen bei der Variolation ausgehend haben die Ärzte schon im 18. Jahrhundert festgestellt, daß das in die Haut eingebrachte Virus,

wenn es dort haftet, einen Krankheitsverlauf verursacht, welcher erheblich milder ist als die natürliche Infektion. Das ist für die Variola anscheinend schon viel länger bekannt gewesen, als unsere Seuchengeschichte reicht, und es ist durch HOME, TISSOT u. a. im 18. Jahrhundert auch schon für die cutane Maserninfektion nachgewiesen worden.

Diese Beobachtungen sind erst in neuerer Zeit experimentell gestützt worden, besonders durch die Arbeiten von NEUFELD über die Änderungen in der Infektiosität von Bakterien nach dem Durchgang durch die Haut oder die Schleimhäute.

Der letzte dieser drei Punkte ist insofern von ganz besonderer Wichtigkeit, als hier die Frage auftritt, durch welche besonderen Eigenschaften der Impfstoff ausgezeichnet ist. Wenn sich diese Frage befriedigend beantworten läßt, dann müssen sich hieraus bestimmte Richtlinien ergeben, nach denen das Suchen nach weiteren geeigneten Impfstoffen eingestellt werden kann.

Wir wissen heute, daß die wichtigsten Eigenschaften der Variolavaccine früher noch nicht bekannt waren, besonders nicht ihre *Empfindlichkeit gegenüber der Weiterführung auf demselben Wirt* und ihre *Neigung zur Bildung von stabilen Varianten*. Daß die dauernde Übertragung der Vaccine von Arm zu Arm zu einer Degeneration führt, die durch Änderungen im klinischen Verlauf der Impfreaktion und in einer mangelhaften Immunisierung zum Ausdruck kommt, ist von einzelnen Ärzten bereits im zweiten Jahrzehnt des 19. Jahrhunderts sicher beobachtet, aber von den damals maßgebenden Autoritäten nicht als richtig anerkannt worden. Die Erfahrungen, die man mittlerweile bei der Fortführung der Vaccine auf der Tierhaut gemacht hat, haben ganz klar gezeigt, daß das Weiterführen auf der gleichen Tierart nur über wenige Passagen hinweg möglich ist. Dann tritt Degeneration ein, oder aber die Vermehrungsfähigkeit des Virus hört auf. Es handelt sich hier um eine Eigentümlichkeit des Vaccinevirus, welche bei anderen zur Schutzimpfung verwendeten Virusarten nicht beobachtet wird. Für die Ergebnisse der Schutzimpfung ist dieses Verhalten aber wahrscheinlich nicht unwichtig, wie die systematischen Virulenzprüfungen ergeben haben.

Die Variabilität des Variolavaccinevirus ist in ihrem ganzen Umfang auch erst in neuerer Zeit erkannt worden. Nicht nur die Gewinnung neuer Vaccinestämme aus Variolafällen spielt hierbei eine große Rolle, sondern auch diejenige Gruppe von Veränderungen, welche an dem Vaccinevirus weiterhin auftreten können. Ausgehend von den Versuchen von MARIE und von LEVADITI und NICOLAU ist festgestellt worden, daß das von der Rinderhaut stammende Vaccinevirus im Kaninchenhirn weitergeführt werden kann. Nicht jeder Vaccinestamm hat diese Fähigkeit. Ist die Anpassung aber erst gelungen, dann entsteht ein Vaccinevirus, welches von Hirn zu Hirn lange Zeit fortgeführt werden kann — im Gegensatz zur Unmöglichkeit der Weiterführung auf der Kaninchenhaut! — und welches neue Eigenschaften annimmt. Die „Hirnlapine“ verursacht auf der Kaninchenhaut viel intensivere nekrotische Erscheinungen, als es die „Hautvaccine“ tut, und sie erweist sich als erheblich mehr organotrop wie die übliche Vaccine (BIJL und FRENKEL) und kann nach intravenöser Injektion sogar zu allgemeinen Exanthenen führen (ANDREWES). Diese letztere Erscheinung beruht vielleicht aber lediglich auf einer Virulenzsteigerung; denn dasselbe Ergebnis ist in jüngster Zeit auch nach Injektion der Berliner Vaccine erzielt worden (GINS, bisher nicht veröffentlichte Versuche).

Die Variabilität geht sogar noch weiter. Wir haben hier gesehen, daß unser Berliner Vaccinestamm nach 5 Wechselfassagen über Kaninchen und Schaf die Virulenz für das Rind völlig verloren hatte. Selbst eine ausgedehnte Impfung der Rinderhaut zeigte nach 5 Tagen keinerlei Reaktion mehr. Eine andere Richtung nahm die Änderung des Vaccinevirus, welche LEDINGHAM und McCLEAN beobachtet haben. Bei Übertragung eines im Kaninchenhoden fortgepflanzten Vaccinestammes auf die Haut des Kaninchens durch intradermale Injektion und passagenweise Weiterführung auf diesem Weg geht die Anpassung an die Haut schneller, als wenn Kälberhautvaccine verwendet wird. Die im Hoden weitergeführte Vaccine verliert jedoch an Vermehrungsfähigkeit, wenn sie bei cutaner Verimpfung vermittels Scarifikation übertragen wird.

Auch diese Beobachtungen zeigen in Erweiterung früherer Erfahrungen, daß das Vaccinevirus in verschiedener Weise verändert werden kann. Die so entstandenen Varianten sind in ihrer Wertigkeit als Impfstoff recht verschieden, wie sich aus dem Ausfall der Virulenzprüfungen und auch aus dem Impferfolg am Menschen ergibt.

Die *Frage der Virulenzprüfung des Vaccinevirus* muß hier kurz kritisch betrachtet werden, weil sie in unmittelbarer Beziehung zur aktiven Immunisierung steht. Die wichtigsten und umfangreichsten Erfahrungen sind in dieser Hinsicht in Deutschland gemacht worden. Die heute meist verwendeten Prüfungsmethoden stammen ebenfalls aus Deutschland. Die Methode von GROTH verwendet die Reaktion in der Kaninchenhaut nach intracutaner Injektion von fallenden Verdünnungen des Vaccinevirus, und die Methode GINS beruht auf der Feststellung der größten Verdünnung des Vaccinevirus, welche an der Meer-schweinchenhornhaut nach 3 Tagen eine deutlich sichtbare Vaccinikeratitis hervorruft. Mit Hilfe dieser Methoden werden nicht nur alle in Deutschland hergestellten Vaccineimpfstoffe geprüft, sie finden darüber hinaus auch in der experimentellen Vaccineforschung Anwendung.

Mit Hilfe der Virulenzprüfung am Tier ist es gelungen, nachzuweisen, daß der in der Berliner Impfanstalt verwendete Vaccinestamm im Lauf der letzten 20 Jahre eine ganz beträchtliche Virulenzsteigerung erfahren hat. Auf Grund protokollarischer Aufzeichnungen steht die Tatsache fest, daß die mit dem früher üblichen Züchtungsverfahren hergestellte Vaccine höchstens 1 : 1000 verdünnt werden konnte, um eine Keratitis zu erzeugen. Jetzt entsteht regelmäßig eine solche Keratitis bei der Verdünnung 1 : 80000, gelegentlich auch noch bei der Verdünnung 1 : 160000. Diese Virulenzhöhung ist nicht zufällig entstanden, sondern wurde durch eine grundsätzliche Änderung im Züchtungsverfahren herbeigeführt. Die wichtigsten Hilfsmittel hierbei waren: 1. Die *Ausschaltung des Glycerins aus dem Produktionsvorgang*, 2. die ausschließliche *Konservierung der Rohpustelmasse bei tiefer Gefriertemperatur* (minus 15—17° C) und 3. die *Verwendung einer dreitägigen Lapine als Impfstoff für die Rinderimpfungen* (GINS¹). Langjährige Erfahrung hat gezeigt, daß das Einfrieren der vom Rind gewonnenen Vaccine ohne jeden Zusatz das beste Konservierungsverfahren ist, das es zur Zeit gibt. Nach zweijähriger Gefrierdauer ist überhaupt kein Virulenzverlust bemerkbar. Selbst nach 7jährigem Einfrieren zeigte sich die Virulenz noch gut erhalten.

¹ GINS: Lehrgang für Impfärzte.

Auf diese guten Erfahrungen bei der Vaccinekonservierung sei hier besonders verwiesen, weil sie auch bei anderen Virusarten Bedeutung haben könnte.

So wertvoll die Virulenzprüfung am Tier auch ist, so notwendig ist jetzt eine nochmalige „Eichung“ der beiden erwähnten Verfahren zum Zweck der Erzielung eines für die Pockenschutzimpfung optimalen Impfstoffes. Neuere Mitteilungen über die Anwendung der GROTHschen Methode haben nämlich gezeigt, daß die Ablesung der Veränderung an der Kaninchenhaut nicht im rechten Verhältnis zu den Impferfolgen beim Menschen steht, soweit die stärksten Verdünnungen verwertet werden. Ein Beispiel mag dies erläutern. Eine Vaccine, die an der Meerschweinchenhornhaut einen Titer 1 : 100000 hat, ist für die Kinderimpfung viel zu virulent. Wenn sie 10fach verdünnt wird, also einen rechnungsmäßigen Titer 1 : 10000 hat, dann gibt sie in der Hand der öffentlichen Impfarzte rund 100% Erfolge bei Erstimpfungen. Dagegen hat W. LEHMANN kürzlich festgestellt, daß eine in der Eihaut gezüchtete Vaccine, deren Titer nach GROTH 1 : 1000000 war, schon bei einer 5fachen Verdünnung mangelhafte Impferfolge am Erstimpfling gab. Zur Erklärung dieser Differenz müssen neue Untersuchungen von GROTH und MÜNSTERER herangezogen werden. Sie haben den Umfang der nach intracutaner Verimpfung des Vaccinevirus beim Kaninchen entstehenden Infiltrate im Verhältnis zu der eingespritzten Virusmenge genau bestimmt. Sie fanden dabei, daß der Umfang der Infiltrate bei intracutaner Einverleibung steigender Verdünnungen des Impfstoffes nicht dem Grad der Verdünnung entsprechend abnimmt, sondern daß er mit steigender Verdünnung des Impfstoffes verhältnismäßig, auf die gleiche Verdünnung berechnet, nicht unbedeutend zunimmt.

Diese Feststellung ist wichtig, weil sie in Zukunft davor schützen wird, daß die Ablesungen nach der GROTHschen Methode zu Fehlurteilen führen können. Sie zeigt, daß die bei den größten Verdünnungen auftretenden Infiltrate nicht rein mechanisch bewertet werden dürfen und daß der Tatsache Rechnung getragen werden muß, daß die in ihnen wirksame geringe Zahl von Viruskeimen relativ größere Intracutanreaktion verursacht. Es fehlt jetzt noch die Festlegung jener Reaktionsform, aus welcher ohne weiteres die Wertigkeit eines zu untersuchenden Impfstoffes für die praktische Pockenschutzimpfung abgelesen werden kann. Da die Prüfung am Meerschweinchen auf die Beobachtung einer eingetretenen Vaccineinfektion abgestellt ist, läßt sich dieser Rückschluß ziehen; denn die Keratitis verdankt ihre Entstehung einer sicheren Virusvermehrung. Ob aber auch diejenigen größten Verdünnungen des Impfstoffes, die in der Kaninchenhaut noch ein Infiltrat verursachen, fähig sind, eine Keratitis zu erzeugen, müßte noch einmal systematisch geprüft werden.

Die praktische Brauchbarkeit des GROTHschen Verfahrens wird durch die vorgeschlagene „Eichung“ keineswegs in Frage gestellt; denn die Ergebnisse vergleichender Untersuchungen der beiden Verfahren auf Grund der von GROTH ursprünglich gegebenen Bewertungsvorschrift haben immer sehr gute Übereinstimmung gebracht. Von dieser Bewertungsweise scheint aber neuerdings abgewichen zu werden.

Bekanntlich ist die Durchführung der Pockenschutzimpfung zur Zeit in nahezu allen Ländern auf den von der Haut des Rindes oder eines anderen geeigneten Tieres gewonnenen Impfstoff abgestellt. Die damit erzielte Immunität ist überall befriedigend oder sehr gut. In Deutschland ist die Immunität

der Kinder, welche mit den stärker virulenten Vaccinen geimpft wurden, nachweislich höher, als sie vor 20 Jahren war. Im Bezirk der Berliner Impfanstalt ist die Zahl der mit Pustelbildung auf die Wiederimpfung antwortenden 12 jährigen von 28,8% im Jahr 1916 auf etwa 15% im Jahr 1936 zurückgegangen. Das kann nur das Ergebnis der Verwendung von virulenteren Impfstoffen, als sie früher vorhanden waren, sein. Dieser augenscheinliche Fortschritt in der Herstellung hochwirksamer Pockenimpfstoffe muß beachtet werden, wenn ein Vergleich mit den auf andere Weise gewonnenen Impfstoffen durchgeführt werden soll.

Die von der Tierhaut gewonnenen Impfstoffe haben einen Schönheitsfehler, das ist ihr Gehalt an Begleitbakterien, welche der Tierhaut entstammen. Durch die in Deutschland seit 1928 angeordnete bakteriologische Kontrolle der Pockenimpfstoffe ist die Harmlosigkeit dieser Begleitbakterien bestätigt worden, die schon aus den klinischen Beobachtungen der letzten Jahrzehnte zu vermuten war. Trotzdem bleibt der Wunsch nach einem völlig bakterienfreien Impfstoff gerechtfertigt, und jede Methode, die diesem Ziel näher kommen könnte, verdient Aufmerksamkeit. Daß bisher alle Versuche, die Vaccine auf künstlichen Nährböden zu züchten, fehl geschlagen sind, ist bekannt. Andere Methoden, die aussichtsreich erschienen, sind mittlerweile aus der Praxis der Impfstoffherstellung verschwunden. Hierher gehört die von NOGUCHI seinerzeit empfohlene Vaccinevermehrung im Stierhoden. Da sich herausstellte, daß das Vaccinevirus bei der Weiterführung von Hoden zu Hoden an Wirksamkeit verlor, hatte diese Methode keine praktische Bedeutung. Anders verhielt es sich mit der Züchtung des Vaccinevirus in dem Kaninchenhirn. Sie hat zu umfangreichen Untersuchungen geführt, bei welchen sich zeigte, daß zwar nicht jeder Vaccinestamm im Gehirn anzupassen ist — mit dem Berliner Stamm gelingt es z. B. nicht —, daß aber nach erfolgter Anpassung lange Passagereihen mit gut erhaltener Virulenz fortgeführt werden können. Praktische Anwendung hat die Kaninchenhirnimpfung — oft fälschlich als „Neurovaccine“ bezeichnet — in Gestalt des GALLARDO-Impfstoffes in Spanien gefunden. Sie ist aber in anderen Ländern nicht in größerem Umfang verwendet worden, weil sie in einer größeren Zahl als die üblichen Vaccinen Hautnekrosen und generalisierte Pustelausschläge verursacht hat. Erfahrungen hierüber sind besonders in Holland gesammelt worden (J. JITTA). Derartige im Kaninchenhirn gezüchtete Vaccine ist frei von Bakterien zu halten. Das Gehirn hat augenscheinlich ebenso wie der Hoden die Fähigkeit, die Begleitbakterien der Hautvaccine abzutöten. Diese Eigenschaft ist späterhin für die Versuche zur Züchtung des Vaccinevirus in der Gewebekultur verwendet worden.

Besonders die Hodenimpfung hat sich hier als vorteilhaft erwiesen. Nachdem die Stierhodenvaccine von NOGUCHI sich als nicht brauchbar erwiesen hatte, ist die Hodenimpfung beim Kaninchen durch OHTAWARA für andere Zwecke verwendet worden, nämlich zur Anreicherung kleiner Virusmengen und damit zur Erleichterung des Virusnachweises. Nach dem Vorschlag von REITER sollte die Kaninchenhodenvaccine auch für Menschenimpfungen verwendet werden. Wegen ihrer Bakterienfreiheit schien sie dazu besonders geeignet. In der Praxis haben sich aber auch bei ihr Schwierigkeiten bezüglich der Sicherung einer gleichmäßigen Virulenz ergeben, so daß ihre allgemeine Anwendung nicht vorteilhaft gewesen wäre. Die Methode der Hodenimpfung beim Kaninchen hat aber immer

wieder das Interesse der Forscher erweckt, weil es in der Tat möglich ist, auf diesem Weg mit einiger Sicherheit wirksame, aber bakterienfreie Vaccine zu gewinnen.

Damit war eine wichtige Vorbedingung erfüllt, um das Verhalten des Virus in der Gewebekultur zu prüfen. Vorbereitende Arbeiten in dieser Hinsicht waren von STEINHARD, ISRAEL und LAMBERT, von EDNA HARDE in Nordamerika, von GINS in Deutschland und von HRACH in Rußland gemacht worden. Sie hatten noch keine eindeutigen Erfolge, ergaben aber immerhin Anhaltspunkte nicht nur für die gute Erhaltung, sondern auch für eine gewisse Vermehrung des Virus in der explantierten Hornhaut. Vor einigen Jahren ist es dann LI und RIVERS gelungen, klare Züchtungsergebnisse zu bekommen. In einer weiteren Mitteilung von RIVERS ergibt sich, daß die Verwendung von embryonalem Hühnergewebe maßgebend für den Erfolg war. Auf die technischen Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden. Die Tatsache, daß das Vaccinevirus in der Gewebekultur zur Vermehrung zu bringen ist, wurde weiterhin mehrfach bestätigt (McCLEAN und EAGLES, COFFEY, JULIA). Seine Virulenz wurde am Kaninchen und am Menschen geprüft. Es zeigte sich, daß auch nach zahlreichen Passagen in Zellkulturen die Virulenz nicht verschwindet. Anlässlich dieser Züchtungsversuche wurde die Frage erörtert, ob das Wachstum des Virus an das Wachsen lebender Zellen gebunden sei. MATTLAND glaubte, in einem Medium ohne Zellen, Vaccine gezüchtet zu haben. Nachprüfungen durch RIVERS, HAAGEN und MUCKENFUSS ergaben aber Klarheit darüber, daß in dem MATTLAND-Medium lebensfähige Zellen vorhanden waren, und außerdem, wie auch die Versuche von STOEL, daß auf Wachstum des Vaccinevirus nur in lebendem Gewebe zu rechnen ist. Zur Zeit sind in mehreren Forschungsstellen Arbeiten im Gang, welche zum Ziel haben, die Vaccinezüchtung in der Gewebekultur für die Anforderungen der Impfpraxis zu entwickeln.

Ein weiterer aussichtsreicher Weg zur Züchtung des Vaccinevirus unabhängig von der Haut eines lebenden Tieres wurde durch GOODPASTURE, WOODRUFF und BUDDINGH erschlossen. Ihnen gelang die Züchtung des Vaccinevirus in Chorionallantois angebrüteter Hühnereier. Zahlreiche Nachprüfungen haben die Richtigkeit dieser Mitteilung bestätigt. Ein abschließendes Urteil über die Brauchbarkeit dieses Verfahrens für praktische Zwecke ist noch nicht möglich. Am optimistischsten wurde das neue Züchtungsverfahren von HERZBERG betrachtet, welcher auf Grund seiner ersten Ergebnisse die Impfstoffversorgung des ganzen Reiches von einer Zentralstelle aus und durch eine geringe Menge angebrüteter Hühnereier für möglich hielt. Spätere und eingehendere Prüfungen der Verfahrens unter Berücksichtigung der praktischen Anforderungen an einen Impfstoff für die öffentlichen Impfungen in Deutschland haben bisher noch keine endgültige Stellungnahme ermöglicht. KUNERT hat festgestellt, daß im Verlauf der Passagen im Hühnerei unberechenbare Virulenzschwankungen auftreten und daß das in der Eihaut gezüchtete Virus weder in Glycerin noch im Tiefkühler so gut konservierbar ist wie die übliche von der Tierhaut stammende Vaccine. Die Impferfolge am Erstimpfling waren schlechter als bei Verwendung des üblichen Berliner Impfstoffes. Die umfangreichsten Erfahrungen hat mittlerweile wohl W. LEHMANN in Hamburg gesammelt. Er verfügt bereits über das Material von mehreren Tausenden von Kinderimpfungen mit Eihautimpfstoff. Teilweise fand er die Eihautvaccinestämme von guter Wirksamkeit, teils aber

auch ließen die Impferfolge zu wünschen übrig. Besonders auffallend war auch ihm die schon a. a. O. gebrachte Beobachtung, daß selbst unwesentliche Verdünnungen von ursprünglich als höchst wirksam befundenen Impfstoffen bei den Kinderimpfungen im Stich ließen.

Die Untersuchungen müssen daher noch fortgesetzt werden, um endgültige Klarheit darüber zu bekommen, ob die in der Gewebekultur oder in der Eihaut gezüchteten Vaccinen den in Deutschland bisher verwendeten Impfstoffen überlegen sind. Soweit hier die Virulenz in Frage kommt, werden die Impfergebnisse in der Praxis der öffentlichen Impfärzte ausschlaggebend sein. Die Konservierbarkeit kann in den geeigneten technischen Vorrichtungen jederzeit vergleichend geprüft werden.

Mitteilungen über die Wirkung der gezüchteten Vaccinen, die aus dem Ausland zu uns kommen, müssen, um Fehler zu vermeiden, immer unter dem Gesichtspunkt der Anforderungen bewertet werden, die in dem betreffenden Land an Impfreaktion und Impfschutzdauer gestellt werden. Diese Anforderungen sind recht verschieden. Deshalb muß der Grundsatz aufgestellt werden, daß wir in Deutschland die Impfreaktionen zum Vergleich heranziehen müssen, welche wir hier regelmäßig sehen. Werden diese durch die gezüchteten Vaccinen völlig erreicht, dann steht ihrer Einführung in die Impfpraxis nichts mehr im Wege.

Der Überblick über die hier gebrachten Mitteilungen zur aktiven Immunisierung gegen Variola läßt erkennen, warum wir die Pockenschutzimpfung als die beste bezeichnen dürfen, welche uns bisher in die Hand gegeben wurde: Wir haben einen Impfstoff nahezu idealer Art, welcher ohne Gefahr für den Impfling eine Allgemeininfektion und nach deren Überstehen eine außerordentlich kräftige Immunität gegen Vaccine und Variola vermittelt. Wir besitzen eine geeignete Methodik, um den Impfstoff auf gleichbleibender Virulenz zu halten und ihn jederzeit in jeder beliebigen Menge verfügbar zu haben. Schließlich aber kennen wir auch geeignete Verfahren, um diesen Impfstoff auf Monate oder gar Jahre aufzubewahren, ohne daß er an Wirksamkeit wesentlich abnimmt.

Diese Tatsachen müssen beachtet werden, wenn nun die aktive Immunisierung bei anderen Viruskrankheiten erörtert wird. Man darf wohl heutzutage als ideales Beispiel einer jeden aktiven Schutzimpfung den Impfschutz gegen die Variola bezeichnen. Von diesem gedachten Ziel aus läßt sich dann leichter übersehen, was bei anderen Viruskrankheiten bisher erreicht worden ist und was etwa erreicht werden könnte.

Die Grundlagen der JENNERSchen Impfung, die Vermehrung eines Variola-abkömmlings durch Impfung von Mensch zu Mensch, war das Vorbild für manche andere Schutzimpfungsversuche, von denen die praktisch wichtigen hier in erster Linie erwähnt werden sollen. Es darf dabei nicht übersehen werden, daß der erste systematische Versuch, den Vorgang der Pockenschutzimpfung bei einer bakteriellen Infektion nachzuahmen, fehlgeschlagen ist. PASTEURS Versuche, mit abgeschwächten Milzbrandbacillen eine Schutzimpfung bei Schafen zu erzielen, blieben ohne praktischen Erfolg. Auf Grund unserer heutigen Kenntnisse war auch kein anderes Ergebnis zu erwarten; denn die Vaccine ist ja keine einfach abgeschwächte Variola, sondern ein Abkömmling, der unter Virulenzsteigerung für bestimmte Tierarten stabil und voll vermehrungsfähig geworden ist. Dieses Ziel ist bei den Milzbrandbacillen nicht zu erreichen gewesen.

b) *Lyssa*. PASTEUR, welcher den JENNERSchen Gedanken immer folgerichtig weitergeführt hat, ist aber dann später bei seinen Versuchen zur Schutzimpfung gegen die *Lyssa* zu einem Verfahren gekommen, welches der Pockenschutzimpfung in vielen Einzelheiten ähnelt. Es beruht im wesentlichen darauf, daß das von dem auf natürlichem Weg infizierten Tier (Hund, Katze, Rind usw.) entnommene Virus bei der Übertragung auf das Kaninchen durch subdurale Infektion eine gewisse Abänderung erfährt. Sie zeigt sich daran, daß die Inkubationszeit der immer tödlich verlaufenden Infektion von Passage zu Passage kürzer wird und schließlich einen nahezu regelmäßigen Termin einhält. Diese Verlaufsänderung ist einer Virulenzsteigerung für das Kaninchen gleichzusetzen. Es ist damit bereits eine Variation des Virus eingetreten. Ob aber diese Variante des Lyssavirus stabil ist, so wie es die Vaccine im Verhältnis zur Variola ist, das ist nicht endgültig festgestellt. Hierzu wäre es erforderlich, das Virus unter den Bedingungen der natürlichen Infektion bei anderen Tieren zur Ansiedlung zu bringen, um zu erfahren, ob dann etwa beim Hund oder einem anderen Tier sich wieder die *Lyssa* des natürlichen Seuchenganges regeneriert.

Die jahrzehntelangen Erfahrungen mit der Tollwutschutzimpfung haben darüber Klarheit gebracht, daß das „Virus fixe“, d. h. das im Zentralnervensystem des Kaninchens weitergeführte Virus, seine volle Infektiosität für den Menschen eingebüßt hat. Auf dieser Abschwächung und der Abänderung des Virus beruht die Möglichkeit der praktischen Schutzimpfung. In diesen beiden Eigenschaften ist unverkennbare Ähnlichkeit mit der Vaccination vorhanden, und PASTEURs Bestrebungen waren in dieser Hinsicht erfolgreich. Sowie aber eine weitere Frage gestellt wird, nämlich die Frage nach dem Vorgang bei der Tollwutschutzimpfung, dann wird bereits im wesentlichen dunkles Gelände betreten.

Die Vaccination ist als Allgemeininfektion mit einem lebenden, vermehrungsfähigen Virus klar herausgestellt worden. Wie steht es aber in dieser Hinsicht mit der Tollwutimpfung? Soweit die alte PASTEURsche Methode in Frage kommt, läßt sich diese Frage wenigstens teilweise beantworten. Diese Methode beruht auf einem bestimmten Vorgehen mit dem Ziel, die Virulenz des im Rückenmark mit Virus fixe geimpften Kaninchens enthaltenen Infektionsstoffes künstlich zu vermindern. Dazu hatte sich die allmähliche Trocknung des Rückenmarks über Chlorcalcium gut bewährt. Durch systematische Kanincheninfektionen konnte der Termin recht genau bestimmt werden, an welchem das getrocknete Mark keine Impfwut mehr erzeugte. So entwickelte sich die Methodik der „einschleichenden“ Immunisierung des Gebissenen. Die ersten Injektionen werden mit augenscheinlich nicht mehr infektiösem Mark durchgeführt. Allmählich werden in den Impfstoff Rückenmarksteile verarbeitet, die kürzere Zeit getrocknet waren und noch eine geringe Virulenz bei Kaninchen haben, und schließlich geht man zu einem Impfstoff über, der infolge der kurzen Trocknungszeit bestimmt noch virulentes Material enthält und welcher beim Kaninchen die Impfwut fast ohne Verlängerung der Inkubationszeit zum Ausbruch kommen läßt. Am Ende der normalen Behandlungszeit, welche ja immer noch 16—20 Tage dauert, wird der gebissene und der Tollwutinfektion verdächtige Mensch mit lebendem Virus fixe behandelt. Durch die vorhergehenden Injektionen ist seine Resistenz schon genügend stark erhöht, daß auch das lebende Virus nur noch als Antigen wirkt und nicht mehr als Infektionsstoff. Wir wollen

uns aber darüber im klaren bleiben, daß hier ein gewisser Widersinn vorliegt; denn zwischen einem Antigen, das lebendes Virus enthält, und einem Infektionsstoff besteht kein Unterschied. Er erscheint uns nur als Impfstoff durch das Ausbleiben der klinischen Symptome im ersteren und durch ihr Auftreten im zweiten Fall.

Der allmähliche Übergang vom nicht mehr infektionstüchtigen zum virulenten Impfstoff stellt eine Besonderheit der Tollwutschutzimpfung dar, die sonst in der Praxis der Schutzimpfung beim Menschen nicht angewendet wird. Daß es sich hier um eine aktive Immunisierung mit lebendem Virus handelt, ist sicher; denn die letzten Injektionen enthalten nach dem Schema der Originalmethode bestimmt lebendes Virus. Über die Vorgänge im Verlauf der Tollwutschutzimpfung sind wir aber leider auch jetzt noch nur mangelhaft unterrichtet. So ist es immer noch nicht möglich, Auskunft darüber zu geben, ob der Schutzgeimpfte bei normalem Verlauf der Schutzimpfung eine abortive Lyssaerkrankung durchmacht oder nicht. Wenn der Vergleich mit der Vaccination noch einmal herangeholt wird, dann müßte man eine solche Erkrankung erwarten; denn wir wissen, daß der Pockenschutz nur durch eine abgelaufene Vaccineinfektion erworben werden kann. Bei der Tollwutschutzimpfung bleibt der in Behandlung befindliche Mensch jedoch frei von Krankheitszeichen, er bekommt keine Temperatursteigerung und scheint auch das lebende Virus fixe völlig symptomlos verarbeiten zu können. Das Ergebnis der Schutzimpfung zeigt sich in dem deutlichen Absinken der Wutfälle bei den Geimpften. Wie aber ist dieser Schutz entstanden?

Hat der Geimpfte eine symptomlose Allgemeininfektion durchgemacht? Wirkt das subcutan eingespritzte Virus fixe sich nur in Gestalt einer Immunisierung des Zentralnervensystems aus? Auf welchen Wegen aber gelangt es dahin? Ist die entstehende Immunität eine lokale des Zentralnervensystems? Auf alle diese Fragen kann die experimentelle Pathologie noch keine erschöpfende Antwort geben.

Allerdings sind gewisse Unterlagen vorhanden, aus welchen etwas Klarheit gewonnen werden könnte. Man kennt schon seit Jahrzehnten die kurze Zeit nach Durchführung der Tollwutschutzimpfung auftretenden Paresen, die in einzelnen Fällen unter dem Bild der LANDRYSchen Paralyse verlaufen sind. Sie sind von einzelnen Autoren (z. B. J. KOCH) als Abortivformen der Straßenwut gedeutet worden, welche durch die mittlerweile durchgeführte Schutzimpfung weitgehend abgemildert worden war. Andere dagegen (BOEKER, VAN STOCKUM) betrachten sie als leichte Virus fixe-Erkrankung. Da das Auftreten dieser Paresen deutlich abhängig ist von der angewendeten Impfmethode, kann kaum mehr daran gezweifelt werden, daß sie durch den Impfstoff verursacht sind. Durch geeignete Wahl des Impfstoffes sind sie zu vermeiden, mindestens aber weiter einzuschränken.

Das ursprüngliche PASTEURSche Verfahren hat zweifellos gute Erfolge gehabt und blieb deshalb auch jahrzehntelang das fast allgemein verwendete. Sein Nachteil bestand darin, daß die Einwirkung der Trocknung auf das Virus nicht genau übersehen werden konnte. Die Dosierung bei dem früheren Behandlungsschema, d. h. die Verreibung gleich langer Stücke des verschieden lang getrockneten Rückenmarks gab keine Auskunft darüber, wieviel Virus denn nun im einzelnen Behandlungsvorgang einverleibt worden war. Diesem Mangel hat

die schon lange bekannte Methode von HÖGYES abgeholfen. Sie beruht darauf, daß eine Stammaufschwemmung infizierten Kaninchenrückenmarks in fallenden Verdünnungen eingespritzt wird. Auch bei dieser Methode ist es möglich, mit unterschwelligen Virusmengen zu beginnen und bei der allmählichen Steigerung der Virusmenge schließlich zu beträchtlichen Dosen des lebenden Virus fixe überzugehen. Die Methode HÖGYES arbeitet also von der ersten Injektion an bereits mit lebendem Virus, wenn auch in außerordentlich geringer Menge. Es dürfte kein Zufall sein, daß der Immunisierungseffekt bei dieser Methode recht groß ist, aber auch das Auftreten von Paresen wird leichter erklärlich.

Die HÖGYES-Methode ist daher in den letzten 10 Jahren in vielen Behandlungsstellen durch abgeänderte Verfahren ersetzt worden, bei denen nicht das unveränderte Virus fixe eingespritzt wird. Unter den zahlreichen Chemikalien, welche zur Abschwächung des Virus herangezogen worden sind, scheint das Phenol am vorteilhaftesten zu sein. Zur Zeit stehen zwei Verfahren, die auf der Phenolwirkung beruhen, in Konkurrenz. Das Verfahren nach SEMPLE besteht darin, daß einer 5%igen Verreibung des Virus fixe ein Phenolgehalt von 1% gegeben und diese dann 24 Stunden bei 37° C gehalten wird. Das andere Phenolverfahren von FERMI unterscheidet sich von dem ersteren dadurch, daß das phenolisierte Virus 24 Stunden bei 20° C gehalten wird. Untersuchungen in der indischen Behandlungsstelle *Kasauli* haben ergeben, daß in dem dort verwendeten Impfstoff lebendes Virus nicht nachgewiesen werden kann (COVELL, MCGUIRE, STEPHENS und LAHIRI). Das Verfahren nach SEMPLE wird seit einigen Jahren in Deutschland angewendet und hat sich sowohl bezüglich der Verhinderung der Tollwuterkrankung wie auch der Vermeidung von nervösen Störungen gut bewährt (BOEKER). REMLINGER und BALLY, ebenso MULAS halten das FERMISCHE Verfahren für wirksamer als das SEMPLESCHE. Da in Deutschland jetzt erfreulich wenig Tollwut vorkommt, wird die Entscheidung, welches von den beiden Verfahren auf die Dauer das empfehlenswerteste sein wird, in denjenigen Ländern zu erwarten sein, welche größere Erfahrungen sammeln können.

Für die weitere Entwicklung der Tollwutschutzimpfung sind einige neuere Erkenntnisse voraussichtlich bedeutungsvoll. Sie müssen daher hier kurz erwähnt werden. In erster Linie ist es die Möglichkeit einer Virulenzsteigerung des Virus fixe für das Kaninchen, wie sie an dem Virusstamm des PASTEUR-Instituts in Tanger von REMLINGER und BALLY gefunden worden ist. Früher zeigten sich die nach der HÖGYES-Methode hergestellten Impfstoffe im allgemeinen in der Verdünnung 1 : 1000, gelegentlich aber auch 1 : 10000 virulent. Im Jahr 1934 aber wurden noch die Verdünnungen 1 : 90000 bis 1 : 100000 virulent gefunden. Diese Virulenzsteigerung wird von den Autoren darauf zurückgeführt, daß das Virus mittlerweile 2670 Passagen durch das Kaninchenhirn zurückgelegt hat.

Hier zeigt sich ein wichtiger Unterschied gegenüber der Vaccine. Während diese beim längeren Passieren durch dieselbe Tierart in der Regel an Virulenz abnimmt oder gar degeneriert, hat sich der Virus fixe-Stamm in Tanger gerade umgekehrt verhalten. Ob das eine regelmäßige Eigenschaft des Lyssavirus ist, dürfte jetzt noch nicht zu entscheiden sein.

Ergebnisse der Laboratoriumsarbeit mit Lyssavirus erwecken die Hoffnung, daß in absehbarer Zeit auch gezüchtetes Lyssavirus auf seine Eignung als Impf-

stoff geprüft werden kann. Nachdem WALDHECKER noch 1935 mitteilen mußte, daß es nicht gelungen sei, den in Berlin im Institut ROBERT KOCH geführten Virus fixe-Stamm in Gewebekulturen oder in der Eihaut zur Vermehrung zu bringen, sind im letzten Jahr mehrere aussichtsreiche Versuchsergebnisse mitgeteilt worden. KANAZAWA hat das Lyssavirus in embryonalem Kaninchenhirn mit Tyrodelösung in mehr als 26 Passagen gezüchtet. Die 26. Passage erwies sich in der Verdünnung 1 : 100 virulent für das Mäusehirn. Mit der Züchtung in der Eihaut war nach einer vorläufigen Mitteilung PERAGALLO erfolgreich. Tierversuche mit dem gezüchteten Virus ergaben den typischen Verlauf der Impfwut beim Kaninchen. Besonders bemerkenswert ist die Mitteilung, daß in den Epithelien der Eihaut NEGRI-Körperchen nachgewiesen werden konnten. Wenn sich dieser Befund bestätigt, dann ist ein großer Fortschritt zur Klärung der Ätiologie der Lyssa gemacht. Die wahre Natur der NEGRI-Körperchen ist bisher ebensowenig geklärt wie diejenige der GUARNIERI-Körperchen der Variolavaccine. Bei der letzteren ist durch den regelmäßigen Nachweis der PASCHENSchen Elementarkörperchen wenigstens die Möglichkeit gegeben, sich die Kleinheit der Viruselemente vorzustellen. Daß bei der Lyssa ebenfalls ein kleines Virus wirksam ist, haben die Filterversuche schon seit längerer Zeit erwiesen. YAOI, KANAZAWA und SATO haben die Größe der Viruselemente nach der ELFORD-Methode gemessen und sind auf einen Durchmesser von 0,1—0,15 Mikron gekommen. Danach würde das Lyssavirus nicht zu den kleinsten Virusarten gehören.

Einen wesentlichen Beitrag zu der Frage, ob es im Lauf der Tollwutschutzimpfung zu einer allgemeinen Infektion als Vorbedingung für die Immunisierung kommt, darf man wohl in neuen Versuchen von SCHWEINBURG sehen. Er hat festgestellt, daß das Virus fixe nach intravenöser Injektion beim Meerschweinchen fast regelmäßig und beim Kaninchen grundsätzlich ebenfalls infektionstüchtig ist. Wenn auch der Mechanismus im Ablauf dieser Infektion noch nicht bekannt ist, so spricht doch vieles dafür, daß in der Tat eine Allgemeinreaktion eintritt. Diese Vermutung wird wesentlich gestützt durch die bisherigen Ergebnisse einer Tollwutimmunisierung durch eine einzige Injektion von lebendem Virus fixe. Durch MIESSNER und BAARS und auch durch REMLINGER und BAILLY wurde bereits vor längerer Zeit nachgewiesen, daß bei Hunden durch eine Injektion ein so weitgehender Schutz erzeugt werden kann, daß später erfolgende Infektion mit Straßenvirus überwunden wird. Hierzu haben JECIC und KODRUJA vor kurzem einen weiteren und wichtigen Beitrag geliefert. Sie haben von verschiedenen Virus fixe-Stämmen 1—2 g virulenter Gehirnmasse vom Kaninchen injiziert und gesehen, daß bei den zum Versuch herangezogenen Tieren keine Wutinfektion entstand und daß ein kräftiger Schutz erzielt worden ist. Die Versuche erstreckten sich auf 4481 Hunde, 1930 Schweine, 41 Schafe und auf eine große Zahl kleiner Laboratoriumstiere, die sich allerdings anders verhalten haben als die Haustiere.

Diese Versuche werden von den jugoslawischen Autoren in dem Sinn ausgewertet, daß eine prophylaktische Immunisierung der Hunde mit einer Injektion technisch möglich ist. Sie konnten auch schon nachweisen, daß die vorbehandelten Hunde alle von der Tollwut verschont blieben, während die nicht geschützten Hunde derselben Gegend eine Reihe von Tollwutfällen aufwiesen. Ähnlich günstige Ergebnisse sind in Ungarn erzielt. Dort ist bereits die Pflicht zur

Schutzimpfung der Schäferhunde und der Hunde im Umkreis der Hauptstadt behördlich angeordnet, wie mir bei meinem letzten Besuch in Budapest im November 1937 mitgeteilt worden ist.

c) Masern. Der Gedanke einer aktiven Masernschutzimpfung ist in den letzten Jahrzehnten kaum erörtert worden, trotzdem doch die Übertragbarkeit dieser Infektion durch das Blut im frühen Krankheitsstadium lange bekannt ist. Bereits im 18. Jahrhundert hat HOME und nach ihm TISSOT, im Beginn des 19. Jahrhunderts haben WACHSEL, SPERANZA, KATONA (nach GREGORY) Masernimpfungen mit dem Blut von masernkranken Kindern, welches im Beginn des exanthematischen Stadiums entnommen worden war, ausgeführt. Sie bedienten sich dabei derselben Methode, welche als „Variolation“ den Vorgänger der Kuhpockenimpfung darstellt, d. h. der cutanen Einverleibung durch oberflächliche Hautverletzungen. Es sind durch die erwähnten Autoren allein weit mehr als 1000 derartige Masernimpfungen ausgeführt worden. Wichtig ist es, zu wissen, daß die Infektionen fast immer gelangen, bei KATONA in 1034 von 1112 Fällen! Als Erfolg dieser willkürlich erzeugten Maserninfektionen wird besonders von TISSOT gerühmt, daß sie ohne Komplikationen von seiten der Atmungsorgane verlaufen. Das allein könnte schon ein Grund sein, die Möglichkeit einer aktiven Masernschutzimpfung gründlich zu prüfen, denn die meisten Kinder, die als Opfer der Masern verzeichnet werden, sterben ja nicht an der Maserninfektion, sondern an den sekundären Erkrankungen der Lunge und oberen Luftwege.

Die *Infektiosität des Masernblutes* ist im Beginn dieses Jahrhundert wieder entdeckt worden, und im Lauf der letzten 30 Jahre konnte das Stadium der Infektiosität des Masernblutes einigermaßen klar übersehen werden. Am Ende der Inkubation und im Beginn des exanthematischen Stadium ist das Blut immer virushaltig, im späteren Krankheitsstadium jedoch nicht mehr. Die Übertragung der Maserninfektion auf Versuchstiere ist augenscheinlich sehr schwierig. Bisher hat sich nur der Affe als empfänglich erwiesen. Im jetzigen Zeitpunkt kann daher die Möglichkeit einer als Impfstoff geeigneten Tierpassage des Masernvirus noch nicht in Rechnung gestellt werden.

Da die Masern als allgemein verbreitete Kinderkrankheit zur Zeit recht mild auftreten, ist die Frage an sich berechtigt, ob denn eine künstliche Maserninfektion überhaupt praktische Bedeutung habe. Bei der derzeitigen günstigen epidemiologischen Lage scheidet ein Vorschlag zur allgemeinen Anwendung einer künstlichen Maserninokulation aus der Erörterung selbstverständlich aus. Ein Eingriff in die jetzige epidemiologische Lage, welche der seit Generationen bestehenden Durchseuchung zu danken ist, könnte überhaupt nicht verantwortet werden. Es gibt aber eine ganze Reihe von Gründen dafür, daß man die Durchmaserung nicht dem Zufall überläßt, sondern sie in einem Zeitpunkt erledigt sehen möchte, in welchem die Aussichten für einen harmlosen Verlauf besonders günstig sind, so kann z. B. vor der Verschickung in ein Kinderheim der Wunsch berechtigt sein, die Masern unter günstigen Bedingungen und an einem gewünschten Termin ablaufen zu lassen usw. Der Gedanke der aktiven Masernimmunität wird daher neuerdings, wenn auch nur in geringem Umfang, wieder erörtert. DEBRÉ, PAPP und CROS-DÉCAM haben vor 10 Jahren bereits Versuche in dieser Hinsicht gemacht. Sie gingen von dem Gedanken aus, das virushaltige Blut von natürlich infizierten Masernkranken so weit zu verdünnen, daß nur

noch eine geringe Infektion entsteht und die Krankheit demgemäß einen milden Verlauf nimmt.

Die ersten Versuche waren ermutigend, und es ist mehrfach gelungen, durch Injektion von verdünntem Masernblut ($1/400$ ccm Blut) sehr leichte Masernerkrankungen zu erzielen, welche normal verliefen. Dieses Verfahren der aktiven Immunisierung hat sich aber nicht eingebürgert, wahrscheinlich weil die Beschaffung eines geeigneten Impfstoffes, d. h. geeigneten Masernblutes, sehr vom Zufall abhängig ist.

Nachdem es aber in den letzten Jahren gelungen ist, das Masernvirus in der Eihaut angebrüteter Hühnereier zu züchten, sind ganz andere Aussichten auf die Entwicklung eines praktisch brauchbaren Impfstoffes vorhanden. KUNERT und WENCKEBACH haben die ersten erfolgreichen Kulturversuche unternommen, WENCKEBACH hat sie fortgesetzt und bisher etwa in 20 Fällen Viruskulturen von frischen Masernfällen erreicht. Die Beweise für die Anwesenheit des Masernvirus in den Kulturen waren zuerst nur indirekt zu erbringen. Außer den regelmäßig in gleicher Weise auftretenden Veränderungen der infizierten Eihaut ließ sich eine spezifische neutralisierende Wirkung des Masernrekonvaleszentenenserum auf das Virus dadurch nachweisen, daß das mit dem Immunserum gemischte Virus an der Eihaut keine Veränderungen mehr hervorrief. In letzter Zeit ist es WENCKEBACH aber gelungen, an einigen nicht durchmaserten Kindern, darunter auch an seinem eigenen, durch intracutane Injektion von Eihautvirus nach 10tägiger Inkubation typische Masern von leichtem Verlauf zu erzeugen. (Die entsprechende Mitteilung ist im Druck.)

Damit kann die Frage der aktiven Immunisierung gegen Masern der praktischen Beantwortung zugeführt werden. Da bisher alle Versuche, eine Maserninfektion am Tier herbeizuführen, gescheitert sind — auch uns ist es bisher noch nicht gelungen, bei Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen eine Vermehrung des Virus zu erreichen — kann in der nächsten Zeit nicht mit einem Impfstoff gerechnet werden, welcher als Variante des natürlichen Masernvirus betrachtet werden könnte. Die praktischen Versuche werden daher in zwei Richtungen weiter gehen müssen. Die Erfahrungen mit der Variolation im 18. Jahrhundert haben gezeigt, daß die cutane Einverleibung des Variolavirus in der Regel einen milden Infektionsverlauf ergab. Von dieser Erfahrung ausgehend haben HOME und später TISSOT die cutane Masernimpfung versucht und dabei die Beobachtungen bei der Variolation bestätigen können. Daraus ergibt sich für die weiteren Versuche der Vorschlag, Eihautmasernvirus unter den notwendigen Vorsichtsmaßregeln nach Art der Pockenschutzimpfung zu verwenden und den Verlauf der so entstehenden Maserninfektion zu studieren. Weiterhin aber wird zu untersuchen sein, wie sich die Virulenz des Masernvirus bei der Fortführung in der Eihautkultur verhält. Es ist noch nicht bekannt, ob das Masernvirus bei weiterer Fortzüchtung an Virulenz zu- oder abnehmen wird. Erst wenn dies bekannt geworden ist, wird sich übersehen lassen, ob die Verwendung des wenig oder des häufig durch Eihautkulturen gegangenen Virus den besten Erfolg geben wird, d. h. einen milden, komplikationslosen Verlauf mit nachfolgender Immunität. Die Beschaffung des Virus für die Zwecke der aktiven Immunisierung dürfte keine Schwierigkeiten mehr machen; denn nach unseren Erfahrungen läßt sich das Virus bei Gefrier-

temperaturen gut konservieren. Die Frage der praktischen Impfstoffbeschaffung ist durch die neuen Arbeiten grundsätzlich gelöst.

Über das Anwendungsgebiet einer aktiven Immunisierung gegen Masern wird jedoch nicht der Hygieniker, sondern der Kinderarzt zu entscheiden haben. Die Masernschutzimpfung kommt ja nicht als prophylaktische Maßregel zur Seuchenabwehr in Frage, sondern nur als Hilfsmittel zur Milderung der Krankheit und zur Vermeidung von Todesfällen. Da in absehbarer Zeit nur ein Virus zur Verfügung stehen wird, welches aus natürlich infizierten Masernfällen stammt und bei welchem bisher noch keine Neigung zur Bildung einer stabilen Variante zu beobachten war, muß das zum Zweck der aktiven Immunisierung behandelte Kind abgesondert bleiben, so lange das Virus durch die Schleimhaut der oberen Luftwege verstreut werden kann.

d) Gelbfieber. Das als *Viruskrankheit* erkannte Gelbfieber zeigt eine Reihe von Eigentümlichkeiten, die auf die Möglichkeit einer aktiven Immunisierung hinweisen. Es ist eine hochakut verlaufende Krankheit, für welche eine hohe Empfänglichkeit besteht. An anderer Stelle ist schon darauf verwiesen worden, daß die anscheinende natürliche Resistenz der Eingeborenen in den endemisch verseuchten Gebieten neuerdings als aktive Immunität nach Infektion in frühem Alter erkannt worden ist. Zu dieser Aufklärung hat der THEILERSche Mäuseschutzversuch wesentlich beigetragen. Nachdem THEILER schon mit der Übertragung des Gelbfiebervirus auf das Gehirn der weißen Maus erfolgreich gewesen ist, konnte er feststellen, daß eine Mischung von Gelbfiebervirus und Immuserum die Infektion im Mäusehirn verhindert. Auf Grund dieser Feststellung gelang der Nachweis, daß ein großer Teil der erwachsenen Eingeborenen in Westafrika im Blutserum Schutzstoffe der erwähnten Art beherbergt. Das Ausbleiben der Gehirninfection ist also ein klarer Beweis für die Anwesenheit der spezifischen neutralisierenden Stoffe im Blutserum der untersuchten Menschen.

Man muß auf Grund der bisher vorliegenden Erfahrungen mit einer großen Zahl von gelbfieberimmunen Menschen in den endemisch verseuchten Gebieten rechnen, wenn auch die betreffenden als immun befundenen Personen keine Auskunft über eine früher überstandene Erkrankung geben können. Wahrscheinlich gibt es dort in großer Zahl abortive Verlaufsformen, welche der Feststellung entgehen.

Wie lange die spezifischen Schutzstoffe nachweisbar bleiben, ist noch nicht genau bekannt. Die Dauer der Immunität muß aber recht lang sein, wie sich aus dem epidemiologischen Verhalten des Gelbfiebers ergibt. Die schon erwähnte „natürliche Resistenz“ läßt erkennen, daß jahrzehntelange Immunitäten nicht selten sein dürften.

Solange das Virus des Gelbfiebers nicht experimentell faßbar war, konnte an die Möglichkeit eines praktisch brauchbaren Schutzverfahrens nicht gedacht werden. Da die Verbreitung des Gelbfiebers bekanntlich durch eine Stechmücke mit gut erforschten Lebensgewohnheiten erfolgt, fanden sich geeignete hygienische Maßnahmen, bei deren systematischer Anwendung das Gelbfieber nahezu völlig verschwand (Südamerika, Panamakanalzone). In den virusfrei gewordenen Gebieten ist eine aktive Immunisierung nicht erforderlich. Anders liegen die Dinge aber in jenen Gegenden, die immer noch eine starke endemische Verseuchung aufweisen (z. B. Westafrika), die aber für die Durchführung von

hygienischen Maßregeln nicht geeignet sind. Hier bietet sich ein großes Feld, um die Bauchbarkeit eines Schutzimpfungsverfahrens zu erproben.

Die Entwicklung eines solchen Verfahrens war abhängig von der Möglichkeit einer willkürlichen Vermehrung des Virus. Die Übertragung des Virus auf das Mäusehirn ergab den einen bisher bekannten Weg zur Vermehrung, die Vermehrung des Gelbfiebervirus in der Gewebekultur, welche HAAGEN und THEILER zuerst gelang, brachte einen weiteren Weg. Von größerer praktischer Bedeutung ist vorläufig noch der erstere Weg. Vom Mäusehirn ausgehend haben SAWYER, KITCHEN und LLOYD (nach FINDLAY) zuerst einen Impfstoff hergestellt, welcher der aktiven Immunisierung dienen sollte. Das durch die Mäusehirnpassage in seiner Virulenz herabgesetzte Virus wird mit menschlichem Immuserum (Rekonvaleszentenserum) gleichzeitig, aber an getrennten Körperstellen subcutan injiziert. Auf diese Weise läßt sich ein deutlicher nachweisbarer Impfschutz erzielen. Dieser Nachweis wurde bei den ersten Schutzimpfungsversuchen dadurch geführt, daß das Serum der Geimpften nach einigen Wochen im Mäuseschutzversuch auf die Anwesenheit spezifischer neutralisierender Stoffe geprüft wurde.

Zur Zeit ringen zwei verschiedene Schutzimpfungsverfahren um die Palme. Die Methode der gleichzeitigen Injektion von Virus aus Mäusehirn und Immuserum ist in den letzten Jahren weiter ausgebaut worden. Hierüber hat FINDLAY ausführlich berichtet. Außer dem Mäusehirnvirus, welches als „neurotropes“ bezeichnet wird, ist auch Virus aus Gewebekulturen verwendet worden, welches als „pantropes“ Virus bezeichnet wird. Umfangreiche Erfahrungen liegen mit dem letzteren Impfstoff noch nicht vor, dessen Herstellung mengenmäßig immer beschränkt bleiben wird und der in ziemlicher Menge eingespritzt werden muß, um genügend zu immunisieren. FINDLAY gibt diesem Impfverfahren den Vorzug vor der Anwendung des Mäusehirnvirus ohne Serum, NICOLLE und LAIGRET haben ein Immunisierungsverfahren erprobt, bei welchem das Mäusehirnvirus ohne Beigabe von Immuserum verwendet wird. Sie vertrauen auf die Abschwächung, welche das Gelbfiebervirus durch zahlreiche Mäusepassagen durchgemacht hat. Sie verwenden jedoch das Mäusehirnvirus nicht in reiner Form, sondern in Gestalt einer Suspension in 10fach mit Wasser verdünntem Eigelb. Sie erhoffen von dieser Vorbehandlung des Virus eine Milderung der Impfreaktion. Während sie 1935 über 89 Geimpfte berichten, bei denen eine kräftige Immunität nach der Schutzimpfung nachgewiesen wurde, können SELLARDS und LAIGRET ein Jahr später schon über 12000 Eingeborene berichten, die nach diesem Verfahren geimpft worden waren. Gleichzeitig aber geben sie auch einen Bericht über die Wirksamkeit der Schutzimpfung. Sie ließen einige geimpfte Personen mehrere Wochen nach der aktiven Immunisierung von Aëdesmücken stechen, welche vorher Blut von gelbfieberinfizierten Affen aufgenommen hatten. Sie sahen in keinem Fall eine Infektion auftreten und schließen daher auf die gute Schutzwirkung ihres Verfahrens. Der Einwand, daß durch diese Form des Vorgehens das Gelbfiebervirus künstlich in der Bevölkerung verbreitet würde, ist von MATHIS, DURIEUX und ADVIER widerlegt worden. Sie ließen die Geimpften von nicht infizierten Stechmücken stechen und untersuchten dann, ob die Tiere Virus aufgenommen hatten. Sie fanden das Virus aber niemals und halten daher die der Schutzimpfung unterzogenen Personen für nicht infektiös. Der Einwand ist an sich berechtigt;

denn die Impfung erfolgt ja bei diesem Vorgehen mit lebendem Virus, und es ist noch kein Beweis dafür erbracht, daß das Gelbfiebertvirus durch die Mäusehirnpassage eine ähnliche Abänderung erfährt, wie z. B. das Variolavirus in der Kuh.

Diesen recht günstig klingenden Berichten stehen einige skeptische Äußerungen gegenüber, die beachtet werden müssen, wenn ein richtiges Bild von dem Stand der Gelbfieberschutzimpfung entstehen soll. STEFANOPOULO hält die ganze Frage noch nicht für spruchreif und verweist darauf, daß bei gleichzeitiger Anwendung von Virus und Immuneserum Komplikationen des Verlaufes vorkommen, die Beachtung verdienen. Er beschreibt eine nervöse Störung, die nach der Schutzimpfung auftrat, aber in Heilung überging. ROSE hat ebenfalls von schweren Komplikationen erfahren, welche nach der Impfung mit lebendem Mäusevirus eintraten und die wegen der starken Beteiligung des Zentralnervensystems an einen Zusammenhang mit dem verwendeten Virus denken lassen. Er möchte daher der Virusserumimpfung den Vorzug geben.

Auf eine weitere Gefahr ist von MOLLARD und FINDLAY hingewiesen worden. In einem Fall von Meningoencephalitis im Anschluß an die Gelbfieberimpfung unter Verwendung von Mäusehirnvirus wurde der Zusammenhang mit der Gelbfieberimpfung abgelehnt, aber die Möglichkeit erwogen, daß ein spontan im Mäusehirn vorhandenes Virus bisher unbekannter Art diese Komplikation hervorgerufen habe. Die Ausschaltung des Mäusehirns aus dem Vorgang der Impfstoffherstellung sei daher erwünscht.

Die Verwendung von Gewebekulturen für die Impfstoffherstellung ist bereits in einem gewissen Umfang in Gang gekommen. Ob dadurch dann alle Komplikationen vermieden werden können, ist noch nicht zu übersehen. In dieser Hinsicht sollten aber keine übertriebenen Anforderungen gestellt werden. Nachdem es grundsätzlich gelungen ist, unter Verwendung von lebendem Virus, gleichviel ob mit oder ohne Serum, einen wirksamen Schutz gegen die Gelbfieberekrankung zu erreichen, sollte auf diesem Boden weitergebaut werden. Vereinzelt komplizierte Verläufe dürfen kein Grund sein, den bereits erfolgreich beschrittenen Weg zu verlassen. Die praktischen Erfahrungen werden in den nächsten Jahren ganz von selbst zu Fortschritten und zur Verbesserung der Methodik führen. Von einer Abkehr von der bisher gut bewährten Methode der Anwendung von lebendem Virus sollten die jetzt schon vorliegenden Erfahrungen mit „inaktiviertem“ Virus zurückhalten. GORDON und HUGHES haben feststellen müssen, daß *mit der Vernichtung des Virus auch die immunisierende Kraft des Impfstoffs verschwindet*.

Was bisher auf dem Gebiet der aktiven Immunisierung gegen Gelbfieber geleistet worden ist, gehört zu den schönsten Erfolgen, welche die Mikrobiologie in der letzten Zeit errungen hat. Hoffentlich gelingt es, die Impfstofffrage in beiden wesentlichen Richtungen endgültig zu lösen: In der Richtung eines gut wirksamen, aber völlig ungefährlichen Impfstoffes und in der Richtung der Produktionssteigerung. Zur Zeit müßte eine umfangreiche Anwendung der Gelbfieberschutzimpfung noch daran scheitern, daß der Impfstoff nicht in genügender Menge hergestellt werden kann. Sowohl im Mäusehirn wie auch in der Gewebekultur lassen sich nur wenige Impfdosen entwickeln. Auch hier liegt noch ein dankbares Arbeitsgebiet vor, über dessen Entwicklung noch nichts gesagt werden kann, welches aber auf Grund der bisher erzielten Erfolge mit gesundem Optimismus angepackt werden sollte.

e) **Psittacosis.** Wenn die *Papageienkrankheit* hier mit aufgeführt wird, so geschieht dies nicht, weil bei ihr schon praktische Erfahrungen mit einem aktiven Immunisierungsverfahren vorliegen, sondern lediglich wegen der Tatsache, daß erste tastende Versuche in dieser Richtung an eine Möglichkeit aktiven Impfschutzes denken lassen. Die Psittacosis ist als Viruskrankheit sicher erkannt. An der Vermehrung des Virus in der Gewebekultur ist nach den ersten Versuchen von BEDSON und BLAND und von BLAND und CANTI, besonders aber nach den Züchtungsergebnissen von HAAGEN und CRODEL, welche das Virus sowohl in der Eintropfenkultur wie auch nach der Methode von MAITLAND und MAITLAND noch in der 20. Passage infektionstüchtig fanden, nicht mehr zu zweifeln. Die Züchtung in der Chorionallantois angebrüteter Hühnereier ist FORTNER und PFAFFENBERG gelungen. So sind jetzt schon gute Unterlagen für eine systematische, experimentelle Unterlagen für die Prüfung der Immunitätsverhältnisse der Psittacosis geschaffen.

Die beim Papagei auftretende Erkrankung vermittelt eine aktive Immunität. Bei der weißen Maus, die nur der künstlichen Infektion zugänglich ist, konnte bisher höchstens eine schwache Immunität festgestellt werden (RIVERS und BERRY). Andere Autoren haben jedoch durchaus positive Ergebnisse gehabt (BEDSON, FORTNER und PFAFFENBERG). Beim Menschen muß mit einer Immunisierung nach der Ausheilung der Infektion gerechnet werden. Ein eindeutiger Beweis dafür ist jedoch noch nicht erbracht. Zweiterkrankungen sind höchstens vereinzelt beobachtet worden. Bei der geringen Zahl der bisher gut beobachteten Fälle dürfen aber vorläufig keine weitgehenden Schlüsse gezogen werden.

Nach den Beobachtungen an weißen Mäusen läßt sich noch nicht übersehen, worauf die aktive Immunität dieser Tiere beruht. Eine rein humorale Immunität scheint nicht vorzuliegen. Da in den Untersuchungen der letztgenannten Autoren mehrfach Mäuse gefunden wurden, welche das Virus bis zu 181 Tagen nach der zweiten Einverleibung lebend beherbergten, muß die Möglichkeit erwogen werden, daß bei diesen Tieren eine „Infektionsimmunität“ vorliegt. Rückschlüsse auf das Verhalten des Virus im Menschen können hieraus nicht abgeleitet werden. Soweit nämlich systematische Untersuchungen des Auswurfs Erkrankter vorliegen, konnte das Virus nach eingetretener Heilung nicht mehr nachgewiesen werden. Es liegt der Gedanke deshalb nahe, daß es sich auch bei der Psittacosis um eine allgemeine, in den Gewebezellen verankerte Immunität handelt. Von diesem Gedanken ausgehend, darf das Problem einer aktiven Immunisierung gegen die Psittacosis erörtert werden. Bei der relativen Seltenheit der Erkrankung kommt eine Schutzimpfung in größerem Umfang nicht in Frage. Nur diejenigen, welche durch eine Infektion bedroht werden könnten, da sie beruflich mit dem Virus dieser Krankheit in Berührung kommen, könnten einen positiven Vorteil von einem aktiven Immunisierungsverfahren haben. Das sind in erster Linie die in wissenschaftlichen Instituten tätigen Ärzte, Tierärzte und deren Helfer. Ein nachweislich brauchbares Schutzverfahren würde darüber hinaus auch beim Pflegepersonal in Krankenhäusern angewendet werden können, soweit sie mit der Pflege von Psittacosefällen beauftragt sind.

Ob es in absehbarer Zeit gelingen wird, ein für den Menschen praktisch brauchbares Verfahren zu finden, ist zur Zeit noch nicht zu sagen. Es sind zwar schon vereinzelte Versuche in dieser Hinsicht gemacht worden (RIVERS und

SCHWENTKER), sie reichen jedoch noch nicht aus, um ein Urteil wagen zu können. Da das Virus als Kulturvirus dauernd bereit gehalten werden kann, ist die technische Vorbedingung für entsprechende Versuche vorhanden. Von der Anwendung des lebenden Virus als Impfstoff beim Menschen wird voraussichtlich bis auf weiteres kein Gebrauch gemacht werden können, da über die etwaige Modifikation der Psittacosis durch cutane Einverleibung noch keine Erfahrungen vorliegen.

f) **Schafpocken.** Die Psittacosis wurde gleichzeitig als Überleitung zu der Gruppe der tierischen Infektionskrankheiten an dieser Stelle erwähnt. Bisher ist unter den Viruskrankheiten des Menschen außer der Variolavaccine keine andere zu nennen, bei welcher ein Verfahren zur aktiven Immunisierung praktisch erprobt oder aussichtsreich wäre. Unter den Tierseuchen ist es aber in erster Linie die Variola ovina, die Aufmerksamkeit verdient, weil ihre nahe Verwandtschaft zur Variola humana schon darauf hinweist, daß die aktive Immunisierung aussichtsreich sein müßte. Das ist den Ärzten und Tierärzten im 18. Jahrhundert auch schon klar gewesen, und wir finden daher damals die ersten Versuche einer „Ovination“. Das Virus leichter Schafpockenfälle wurde zur Impfung gesunder Schafe benutzt, wenn die Seuchengefahr drohte. Ganz ähnlich wie die Variola inoculata des Menschen verlief die durch Impfung erzeugte Schafpocke im allgemeinen viel milder als die natürliche Infektion und schuf eine kräftige Immunität. Die Verluste durch die natürliche Seuche konnten zweifellos vermindert werden, eine gefahrlose Methode war die Ovination jedoch nicht; denn sie brachte immer einige Impfverluste mit sich. Die größere Gefahr der Ovination war natürlich die künstliche Verbreitung des Virus. Jedes der Schutzimpfung mit Schafpockenvirus unterzogene Tier machte eine Allgemeininfektion mit reichlicher Vermehrung des Virus durch und konnte in der Herde zu einer gefährlichen Infektionsquelle werden. Wenn auch die Erkrankung des künstlich infizierten Tieres mild verlief, so schied es doch das Virus der natürlichen Infektion aus und konnte Anlaß zu schweren Erkrankungen anderer Schafe geben.

Der Wunsch, einen ungefährlichen Impfstoff gegen Schafpocken zu erreichen, war schon vorhanden, als die Vaccination ihre ersten Erfolge beim Menschen gebracht hatte. In der damaligen Zeit war es auch nahezu selbstverständlich, daß die ersten Versuche mit der Anwendung der Vaccine beim Schaf von Ärzten gemacht wurden, welche bereits Erfahrung auf dem Gebiet der Vaccination des Menschen gesammelt hatten. Dieselbe Bedeutung, die EDWARD JENNER für die Einführung der Pockenschutzimpfung des Menschen hat, muß daher dem Italiener LUIGI SACCO bezüglich der Schafpockenimpfung zugebilligt werden, wenn auch die Vaccination der Schafe immer noch nicht zu der Anerkennung gelangt ist, die sie verdient. Es ist hier nicht der Ort, die Bekämpfung der Schafpocken durch die Vaccine geschichtlich zu entwickeln. Die wichtigsten Angaben hierüber habe ich 1936 auf dem III. Internat. Kongreß für vergleichende Pathologie in Athen vorgetragen.

Einer kurzen Besprechung bedürfen die Gründe, warum sich die Vaccination der Schafe nicht durchsetzen konnte. Einen schlimmen Rückschlag erlebte diese Schutzmethode, als sie nach einer mehrere Jahrzehnte dauernden Periode der Vergessenheit durch GIPS und FÜRSTENBERG um 1870 wieder einmal geprüft werden sollte. Da die mit Vaccine geimpften Schafe an einem allgemeinen Exanthem erkrankten und teilweise starben, wurde angenommen, daß die Vaccine

sich im Organismus des Schafes in die natürliche Schafpocke zurückverwandelt habe. Daß ein solches Ereignis alle Aussichten auf eine praktisch verwertbare Schutzimpfung zerstören mußte, war klar. Heute kennen wir eine bessere Erklärung für diesen Verlauf und sind überzeugt, daß damals die natürlichen Schafpocken in den Bestand an Versuchstieren eingeschleppt worden sind. Seitdem aber sind dann wieder einige Jahrzehnte vergangen, bis das Problem neuerdings im Institut ROBERT KOCH aufgegriffen und seiner Lösung nähergebracht wurde. Die Versuche zeigten ganz klar, daß die Vaccine beim Schaf so verläuft wie beim Menschen auch. Sie veranlaßt eine Allgemeininfektion, welche aber regelmäßig ohne allgemeines Exanthem verläuft. Selbst das Einbringen von großen Vaccinevirusmengen in die Schleimhaut der oberen Luftwege hat niemals zur Entwicklung eines allgemeinen Pockenausschlages geführt. Nach der Vaccination entstand aber eine kräftige Immunität gegen die natürlichen Schafpocken, die durch nachträgliche Infektion mit übermäßigen Mengen von Schafpockenvirus eindeutig nachgewiesen werden konnte (GINS).

Wenige Jahre später blieben entsprechende Versuche von TSURUMI, TOYODA und INOUE in der Mandscherei erfolglos. TOYODA konnte sich aber dann kurz nachher im Institut ROBERT KOCH davon überzeugen, daß durch die Vaccination der Schafe eine Immunität gegen die natürlichen Schafpocken zu erzielen ist. Es hatte sich mittlerweile auch schon herausgestellt, wie der Mißerfolg in der Mandscherei zu erklären war. Dort wurden die Schafe mit Glycerinvaccine geimpft, während schon unsere ersten Versuche auf die Immunisierung mit frischem Pustelrohstoff vom Kalb abgestellt waren. Das Schaf hat eine größere natürliche Resistenz gegen die Vaccine als der Mensch. Aus diesem Grund muß eine Vaccine von höherer Virulenz angewendet werden, als sie bei der Pockenschutzimpfung des Menschen erforderlich ist. Die Vaccination der Schafe konnte früher keine befriedigenden Erfolge bringen, weil diese Tatsache noch nicht erkannt war. Die neuen Versuche im Institut ROBERT KOCH, die in den Jahren 1935/1936 von GINS und KUNERT durchgeführt worden sind, haben diese Erkenntnis bestätigt und erweitert. Sie wurden erstmalig mit Vaccinen durchgeführt, deren Virulenz durch Auswertung am Meerschweinchen genau bestimmt war. In der Zeit zwischen 1919 und 1935 hat die Vaccine in Berlin eine außerordentliche Virulenzsteigerung durchgemacht. Sie darf jetzt als mindestens 20mal wirksamer angesehen werden, als sie früher war. Das ist bei den Schafpockenschutzversuchen dadurch zum Ausdruck gekommen, daß auch bei cutaner Insertion des Vaccinevirus gute Schutzwirkung nachgewiesen werden konnte. Außerdem war bei dieser Versuchsreihe Gelegenheit geboten, auch die Wirkung einer jungen Variolavaccine zu beobachten, welche im Jahr 1929 aus einem Variolafall in Haag-Holland erzeugt worden war. Diese Variolavaccine, welche den Berliner Vaccinestamm von Anfang an noch an Virulenz übertraf, erwies sich bei der Schutzimpfung der Schafe besonders wirksam. Bei Versuchen zur praktischen Bekämpfung der Schafpocken wird dies berücksichtigt werden müssen.

Ehe die neuen Versuche von GINS und KUNERT begonnen hatten, haben sich einige ausländische Autoren mit der Vaccination der Schafe beschäftigt, aber keine günstigen Ergebnisse erzielt. ANGELOFF hat in Bulgarien einige Versuche gemacht und JECIC hat in Jugoslawien versucht, unter praktischen Bedingungen zu untersuchen, ob mit der Vaccination ein Erfolg zu erzielen ist. Die hier

vorliegenden Mißerfolge können nicht als Abschluß betrachtet werden, da ja die neuen Versuche im Institut ROBERT KOCH abermals den Pockenschutz der Schafe durch Vaccination erwiesen haben. Um eine Erklärung für die Mißerfolge der erwähnten Autoren zu finden, müssen noch zwei wichtige Tatsachen berücksichtigt werden. Einmal ist festzustellen, daß die Virulenz der in Bulgarien und Jugoslawien für die Vaccination verwendeten Kälberpustelrohstoffe nicht bekannt war. Dies ist aber grundlegend wichtig. Als ich bei unseren ersten Versuchen empfahl, die Vaccination der Schafe mit frischem Kälberrohstoff vorzunehmen, war ich der Ansicht, daß der Rohstoff eine gleichmäßige Virulenz habe und nur durch die Glycerineinwirkung abgeschwächt werde. Es war mir damals noch nicht bekannt, daß durch ein besonderes, gewissermaßen „elektives“ Züchtungsverfahren auch am Rohstoff eine beträchtliche Virulenzsteigerung erreicht werden kann. Diese Tatsache aber ist mittlerweile eindeutig erwiesen. Außerdem aber muß die *endemische Verseuchung der Schafbestände auf dem Balkan* in Rechnung gestellt werden. Infolge der generationenlang dauernden Verseuchung, die periodisch zu erheblichen Epizootien Anlaß geben kann, hat sich dort ein Schafbestand entwickelt, dessen Resistenz gegen das Virus der natürlichen Schafpocken höher ist als diejenige der Deutschen Schafe. Das kommt auch in dem Ergebnis unserer Kontrollimpfungen zum Ausdruck. Von 5 als Kontrollen mit Schafpocken infizierten Schafen sind uns 4 an der Krankheit eingegangen. Auf dem Balkan dagegen rechnet man nur mit einer Letalität von etwa 10% beim natürlichen Seuchengang. Diese erhöhte Resistenz gegen das Virus der Schafpocken wird sich höchstwahrscheinlich auch in dem Verhalten der Schafe gegen das Vaccinevirus äußern, und es ist demnach zu erwarten, daß nur Vaccinen von höchster Virulenz fähig sein werden, bei diesen Schafen eine ausreichende Infektion und damit auch eine kräftige Immunität zu veranlassen.

Wie sich aus diesen Sätzen ergibt, beruht die Schutzimpfung der Schafe mit Hilfe der Vaccine auf der Annahme einer „Antigengemeinschaft“ beim Vaccine- und Schafpockenvirus. Sie dürfte nicht nur durch die ersten Versuche von SACCO, sondern auch durch die mehrfache Untersuchung dieses Problems im Institut ROBERT KOCH erwiesen sein. Zur Klärung der Sachlage ist es aber darüber hinaus recht erfreulich, daß nunmehr auch Forscher, welche in dieser Hinsicht früher auf einem ablehnden Standpunkt waren, sich von den immunologischen Beziehungen zwischen der Schafpocke und der Vaccine überzeugen konnten. BRIDRÉ hat in neueren Versuchen festgestellt, daß bei Schafen, welche eine ausgedehnte Vaccination der Haut durchgemacht haben, sich eine beträchtliche Resistenz gegen eine nachträgliche Schafpockeninfektion entwickelt. Damit ist von ihm grundsätzlich dasselbe beobachtet wie von uns. Wahrscheinlich ist in seinen Versuchen die Vaccination mit einer nicht sehr hochwertigen Vaccine durchgeführt worden, so daß er den praktischen Wert der Vaccineschutzimpfung noch nicht erkannt hat.

Die Bekämpfung der natürlichen Schafpocken durch die Vaccination wird nach meiner Meinung nicht in Form der Notimpfung erfolgen dürfen, weil diese zu spät kommen wird und weil bei weit verbreitetem Schafpockenvirus Erkrankungen trotz der Schutzimpfung in der Inkubationszeit nicht selten vorkommen werden. Das wird dann leicht zu der irrigen Annahme führen, daß die Vaccination zwecklos sei. Der wirksamere Weg wird der sein, der sich ohne weiteres aus den

Ergebnissen der Pockenbekämpfung beim Menschen ergibt. *Eine systematische Vaccination aller Lämmer*, die in den enzootisch befallenen Ländern geboren werden, soll die erforderliche Grundimmunität vermitteln und allmählich zur Heranzüchtung eines Schafbestandes führen, welcher gegen die Schafpocken geschützt ist. Gleichzeitig damit aber muß durch *Revaccination der früher geimpften Schafe* erst einmal festgestellt werden, wie lange denn die Schutzkraft der Vaccine beim Schaf anhält. Hierüber liegen noch keine systematischen Untersuchungen vor. Im Rahmen der Versuche in einem Institut können sie lediglich vorbereitet werden. Diese aber haben deutlich gezeigt, daß beim Schaf ebenso wie beim Menschen nach Ablauf der Vaccineinfektion eine Immunität auftritt, welche in Gestalt einer spezifischen Immunitätsreaktion auf der Haut jederzeit nachgeprüft werden kann.

Für die *aktive Immunisierung gegen Schafpocken* kommt das in der Eihaut gezüchtete Virus nicht in Frage. KUNERT ist es im Jahr 1936 gelungen, das Virus der natürlichen Schafpocken nach der Methode GOODPASTURE und BUDDING in der Chorionallantois angebrüteter Hühnereier zum Anwachsen und zur Vermehrung zu bringen (nach GINS und KUNERT). Die Weiterführung von Ei zu Ei gelang leicht, aber schon nach wenigen Übertragungen hatte das Virus seine Infektionsfähigkeit weitgehend eingebüßt. Am normalen Schaf war keine Erkrankung mehr zu erreichen. Die Hautimpfung mit diesem veränderten Virus ergab nur noch geringe örtliche Reaktion und schuf keine Immunität gegen die nachträgliche Infektion mit dem Virus der natürlichen Schafpocken.

Trotzdem die Schafpockenseuche in Deutschland ganz unbekannt geworden ist und durch veterinärpolizeiliche Maßnahmen ferngehalten werden kann, ist ihre Bekämpfung sehr wichtig. Sie tritt in Ländern, die für uns als Rohstoffquellen von großer Bedeutung sind, immer noch reichlich auf und verursacht dort gelegentlich auch schwere Tierverluste. Damit vermindert sie in diesen Ländern die Ausfuhrmöglichkeiten zum Schaden der Deutschen Volkswirtschaft. Wir sind daher an der endgültigen Ausrottung dieser Tierseuche recht lebhaft interessiert.

g) Hühnerpocken. Die Beziehungen der Hühnerpocken zur Vaccine sind in den letzten beiden Jahrzehnten weitgehend geklärt worden. Nachdem früher schon festgestellt worden war, daß die Hühnerpocken und die Hühnerdiphtherie Ausdrucksformen derselben Infektion sind (nach ZWICK), hat sich die weitere Forschung vorwiegend mit der Frage befaßt, ob zwischen Vaccine und Hühnerpocken ähnlich enge Beziehungen bestehen, wie zwischen Variola und Vaccine oder zwischen den Schafpocken und der Vaccine.

Diese Frage fand eine im wesentlichen bejahende Antwort, als es VAN HEELSBERGEN gelungen war, durch Säugetierpassagen das Hühnerpockenvirus in Vaccine überzuführen. Die Richtigkeit dieser Beobachtung ist von TOYODA im Institut ROBERT KOCH bestätigt worden und außerdem von VAN NEDERVEEN. Diese Ergebnisse ließen an die Möglichkeit denken, daß mit einer Vaccineinfektion beim Huhn eine aktive Immunität gegen die Hühnerpocken erreichbar sei. VAN HEELSBERGEN glaubte, eine „lokale Immunität“ nach Vaccination der Hühner feststellen zu können, und TOYODA hatte sogar teilweise günstige Ergebnisse gesehen. Auch LEVADITI und NICOLAU sahen nach Vaccination eine Resistenz gegen die Hühnerpocken auftreten. Daß es sich aber nicht um

eine echte spezifische Immunität handelt, ergab sich aus den Versuchen von ANDERVONT. Bei dieser Unklarheit war es geboten, die Versuche noch einmal genau nachzuprüfen. FORTNER hat die Frage auf meiner Abteilung an größerem Tiermaterial bearbeitet und konnte feststellen, daß gelegentlich Resistenz gegen die nachfolgende Infektion mit natürlichen Hühnerpocken vorgetäuscht werden kann, da die Hühner nicht alle gleich schwer erkrankten. Da TOYODA seine Versuche nur auf wenige Tiere beschränkt hatte, ist diese Fehlerquelle nicht genügend ausgeschaltet gewesen. Nach den neuen Versuchen von FORTNER ist nicht daran zu zweifeln, daß die Vaccination keine Immunität gegen Hühnerpocken schafft und daß andererseits durch das Überstehen der Hühnerpocken auch keine Immunität gegen eine nachfolgende Vaccination zu erreichen ist.

Dieses Ergebnis ist nicht nur bezüglich der Frage der Schutzimpfung wichtig, sondern auch bedeutungsvoll zur Charakterisierung des Hühnerpockenvirus. Auch hier zeigt sich wieder die große Anpassungsfähigkeit des Virus. Es nimmt nach mehrfacher Übertragung auf der Haut des Kaninchens durchaus den Charakter der Vaccine an. Es läßt sich dann auch auf den Menschen übertragen und erzeugt typische Vaccinepusteln. Bezüglich seiner Pathogenität gegen das Huhn bleibt jedoch noch eine gewisse Unklarheit. Wir konnten bei unseren Versuchen mit dem an das Kaninchen angepaßten Hühnerpockenvirus beim Huhn mit der *cutanen Infektion keine Krankheitserscheinungen* mehr auslösen, die dem Charakter der Hühnerpocken entsprochen hätten. VAN NEDERVEEN aber konnte mit dem an Kaninchen bzw. an das Kalb angepaßten Virus *durch intravenöse Injektion beim Huhn wieder typische Hühnerpocken* erzeugen. Er sah auch das Auftreten von diphtherischen Membranen.

Aus diesen Versuchen ist immerhin zu schließen, daß auch das Hühnerpockenvirus in die große Familie „Pockenvirus“ gehört. Das Hühnerpockenvirus nimmt aber hier eine Sonderstellung ein, da es an den sich kreuzenden Immunitäten, die bei den Säugetieren immer wieder bestätigt werden, nicht teilnimmt. Wenn dies Verhalten auch noch nicht in seinen Ursachen erklärlich ist, so gibt es aber einen weiteren Beitrag zur Kenntnis der biologischen Eigentümlichkeit, die den Vogel in seinen Immunitätsreaktionen vom Säugetier unterscheidet.

Das *Problem der Schutzimpfung gegen Hühnerpocken* ist mit den negativ verlaufenen Vaccineversuchen nicht erledigt. Es haben sich mehrere Schutzimpfungsverfahren als brauchbar erwiesen, keines aber ist den anderen so weit überlegen, daß es sie verdrängt hätte. Ein für die praktische Anwendung empfehlenswertes Verfahren ist noch nicht bekannt. Da aber bereits wichtige Vorarbeit in dieser Hinsicht geleistet ist, darf ihre Erwähnung nicht versäumt werden. Umfangreiche Untersuchungen über dieses Gebiet haben BIERBAUM, EBERBECK und RASCH und BIERBAUM und KAYSER durchgeführt. Sie haben teilweise Verfahren angewendet, die mit dem lebendem Hühner- oder Taubenpockenvirus arbeiten, teils aber auch solche, bei denen das Virus vorher künstlich abgeschwächt war.

Die subcutane Injektion von erhitztem Hühnerpockenvirus nach HADLEY und BEACH (1913) wurde in einem Teil der geimpften Bestände von guter Schutzwirkung gefunden, versagte aber in anderen. Mit *chemischen Mitteln abgeschwächtes Virus* (Formalin oder Phenol) gab keine regelmäßigen Erfolge. Günstig schien die Verwendung von *Impfstoffen*, die eine *Mischung von Hühner-*

pocken und Taubenpockenvirus enthielten. Zu ihnen gehört auch das „Antidiphtherin“ von DE BLIECK und VAN HEELSBERGEN. Obgleich das Mischvirus als Impfstoff aussichtsreiche Erfolge gebracht hat, ist es in der Praxis noch nicht zu empfehlen, weil es noch nicht gelingt, eine gleichmäßige Mischung zu erreichen, die keine Allgemeinerscheinungen mehr macht. Leider gibt es noch kein Auswertungsverfahren, das allen Ansprüchen genügen könnte. Es sind auch hier bereits erfolgreiche Versuche gemacht, z. B. von GLDEMEISTER und BELLER, welche durch intracutane Injektion fallender Mengen des Impfstoffes in den Kehllappen des Huhnes deutliche Unterschiede in der Lokalreaktion feststellen konnten.

Wichtig bezüglich des Schutzimpfungsproblems sind weiterhin die Untersuchungen von BELLER und STYLIANOPOULOS über die Ausscheidung des Virus durch die Schleimhaut der oberen Luftwege. Bei Verwendung eines Mischimpfstoffes, der Hühner- und Taubenpockenvirus enthielt, ergab es sich, daß im wesentlichen das Taubenpockenvirus zuerst ausgeschieden wurde. Es konnte schon 20 Stunden nach der Injektion festgestellt werden. Nach kurzer Anwesenheit verschwand es wieder, um mehrere Tage später wieder anwesend zu sein. Diese Befunde bestätigen nicht nur die Feststellungen von GINS, HACKENTHAL und KAMENTZEWA über die Ausscheidung des Vaccinevirus durch die Tonsillen beim Erstimpfling, sie zeigen auch gleichzeitig die Gefahren, die bei der Verwendung natürlichen Geflügelpockenvirus' als Impfstoff vorhanden sind. Bei diesem Ausscheidungsweg besteht die Gefahr, daß die Impfreaktion, unabhängig von der immunisierenden Wirkung, zur vorübergehenden unkontrollierbaren Virusausscheidung führen kann und damit dann die Möglichkeit von Infektionen auf natürlichem Weg bietet.

Wenn es auch jetzt feststeht, daß gegen Geflügelpocken aktiv immunisiert werden kann, so fehlt doch noch ein zuverlässiger, ungefährlicher und leicht anwendbarer Impfstoff. Die Bearbeitung dieses Problems wird daher auch in Zukunft aussichtsreich sein.

h) Maul- und Klauenseuche. Bei der Maul- und Klauenseuche (MKS.) spielt die aktive Immunisierung bisher noch keine große Rolle; denn es fehlt immer noch ein geeignetes, wirkungsvolles und dabei ungefährliches Verfahren. Daß bei einer so gut studierten Infektion, wie es die MKS. ist, der Frage der aktiven Immunisierung großer Wert zugemessen worden ist, liegt auf der Hand. Seit den klassischen Arbeiten von F. LÖFFLER und FROSCH wird immer wieder versucht, bei der MKS. ein Impfverfahren auszuarbeiten, das nach den Grundsätzen der Pockenimpfung wirkt. Ehe auf die einzelnen Versuche näher eingegangen wird, sei daher kurz die Frage erörtert, wie denn bei der MKS. die Aussichten auf eine aktive Immunisierung zu bewerten sind.

Die Immunitätsverhältnisse sind beim natürlich der Infektion zugänglichen Tier, also bei den Haustieren Rind, Schwein, Ziege gut studiert. Die Tatsache der Entwicklung einer Immunität nach dem Überstehen der Infektion ist erwiesen. Über die Dauer der Immunität und über ihre Intensität gehen die Ansichten immer noch stark auseinander. Man hat früher die Entstehung einer Immunität teilweise völlig geleugnet, teilweise hat man mit einer sehr langdauernden Immunität gerechnet. Seitdem die Existenz von 3 Typen des MKS. Virus bekannt ist (VALLÉE und CARRÉE) sind bezüglich der Beurteilung der Immunität nach natürlicher Durchseuchung neue Schwierigkeiten aufgetreten.

Denn die durch den einen Typ erzeugte Immunität kann bei der Infektion mit einem anderen Typ durchbrochen werden. Wird jedoch die Immunität gegenüber demselben Typ geprüft, welcher zur Infektion verwendet worden war, dann stellen sich doch Immunitäten von recht langer Dauer heraus. ANDREWS hat festgestellt, daß bei den mit dem „O“-Typ durchseuchten Rindern nach 13—32 Monaten keine Abnahme der Immunität zu beobachten war, wenn mit demselben Typ nachinfiziert wurde. Ob damit die Grenze der Immunität erreicht war, geht aus seiner Mitteilung nicht hervor. Die typenmäßig eingestellte Immunität scheint aber allein schon dafür zu sprechen, daß eine Immunität von der Stärke, wie sie bei Pocken bekannt ist, nicht erwartet werden kann; denn die Pockenimmunität erstreckt sich ja nicht nur auf die verschiedenen Typen des Virus der Menschenpocken (*Variola vera* und *Alastrim*), sondern darüber hinaus auch auf die natürlichen Pocken anderer Säugetiere. Damit fehlen bei der MKS. die Vorbedingungen für eine aktive Immunisierung mit dem Ziel, eine endgültige Überwindung der Seuche dadurch zu erreichen, daß ein durch Schutzimpfung resistent gemachter Tierbestand herangezüchtet wird. Das heißt aber nicht, daß jeder Versuch, zu einem aktiven Immunisierungsverfahren zu kommen, als aussichtslos bezeichnet werden könnte. Wenn man auch die Aussichten auf eine Schutzimpfung von der Wirkung der bei Pocken bewährten nicht hat, so bleibt doch die bisher immer wieder erwiesene Tatsache, daß die MKS.-Infektion in jedem Fall eine Immunität schafft, wenn diese auch nicht sehr hochwertig ist.

Das Forschungsgebiet der aktiven Immunisierung bei der MKS. bleibt daher durchaus zeitgemäß und darf nicht als abgeschlossen betrachtet werden. Da eine Verwendung des Virus der natürlichen Infektion zur Schutzimpfung wegen der damit verbundenen Verschleppungsgefahr unzweckmäßig schien, hat LÖFFLER darauf verzichtet, auf diesem Wege weiterzugehen. Neuerdings aber ist der Gedanke, vollvirulentes Virus auf einem der natürlichen Infektion nicht entsprechenden Weg einzuverleiben, als, z. B. intravenös, subcutan usw., wieder aufgetreten (nach WALDMANN). Dabei kommt also wieder der auch bei anderen Virusinfektionen bewährte Versuch zur Geltung, von der abschwächenden Wirkung der fremde Wege gehenden Infektion Gebrauch zu machen. Auch die intranasale Infektion ist hierbei einbezogen worden. Daß auf diesem Wege bei kleinen Versuchstieren eine Infektion entstehen kann, ist von GINS und FORTNER nachgewiesen worden. Sie sahen Meerschweinchen nach dem Einbringen des Virus in die Nase typisch erkranken und demgemäß dann auch Immunität erwerben. Eine Milderung im Ablauf der Infektion war nicht zu beobachten, auch ist es nicht regelmäßig gelungen, die Infektion auf diesem Weg zu erzielen. Wie die nasale Infektion beim Großtier verlaufen würde, läßt sich aus diesen Versuchen nicht entnehmen.

Außer der Wahl einer nicht natürlichen Infektionsweise sind in verschiedener Weise Versuche zur Abschwächung des MKS.-Virus unternommen worden, um auf diese Weise zu einem Impfstoff zu kommen, der keine Erkrankung mehr macht und trotzdem immunisiert. Die Erfahrungen bei der Pockenimpfung sollten eigentlich davor warnen, auf derartige Abschwächungsverfahren große Hoffnungen zu setzen. Da aber noch kein aussichtsreicher Weg zu einer aktiven Schutzimpfung bei MKS. gefunden ist, kann man es dem Forscher nicht verdenken, wenn er jeden möglichen Weg in seine Arbeiten einbezieht.

Nach den bisher vorliegenden Erfahrungen, über welche WALDMANN kürzlich berichtet hat, scheint die Formolbehandlung des Virus eine Abschwächung zu bringen, ohne doch die immunisierende Fähigkeit ganz zu zerstören. Untersuchungen an einem großen Tiermaterial (2000 Meerschweinchen, 300 Rinder) haben gezeigt, daß eine gewisse Schutzwirkung bleibt. Bei Meerschweinchen konnte nahezu immer die allgemeine Infektion verhindert werden, bei den Rindern wurden $\frac{2}{3}$ so weit immun, daß sie einer Kontaktinfektion widerstanden. Dieses Verfahren ist jedoch für die Praxis noch nicht reif, weil die erforderlichen Impfstoffmengen nicht jederzeit vorrätig gehalten werden können. Die günstigen Ergebnisse, welche BEDSON, MAITLAND und BURBURY mit dem formolisierten Virus hatten, sind damit bestätigt worden.

Als seinerzeit von WALDMANN und PAPE die Übertragbarkeit der MKS. auf die Planta des Meerschweinchens und die Fortführung des Virus in dieser Tierart mitgeteilt worden waren, mußte der Gedanke auftauchen, auf dem Weg über diese Tierart nun zu einem modifizierten lebenden Virus zu gelangen, nach dessen Verimpfung dann eine aktive Immunität entstehen müßte. Diese Vermutung gewann Unterstützung, als GINS und WEBER in ihren Versuchen fanden, daß das MKS.-Virus nach einer Reihe von Passagen in jungen Meerschweinchen eine Abschwächung auch für natürlich infizierbare Tiere erfährt. Die Andeutung von Immunität, die dabei beobachtet worden war, reichte allerdings für die praktische Anwendung nicht aus, sondern konnte nur als Aufmunterung zu weiteren Versuchen in dieser Richtung betrachtet werden. WALDMANN hat später das Ergebnis dieser Versuche insofern bestätigt, als er sein Meerschweinchenvirus, welches schon mehr als 2000 Passagen hinter sich hatte, beim Rind zuerst nur schwache Infektionen hervorrufen sah. Nach wenigen Rinderpassagen war aber die frühere Virulenz für das Rind wieder erreicht und damit bewiesen, daß im Meerschweinchen keine stabile Variante entstanden war. Die beim Rind erzeugten schwachen Infektionen erzeugten auch eine mangelhafte Immunität. Die Aussichten, über eine Anpassung des MKS.-Virus an eine andere Tierart zu einem praktisch brauchbaren Impfstoff zu kommen, sind demnach auch jetzt noch recht gering. Wahrscheinlich spielt hierbei aber die Tatsache eine wichtige Rolle, daß das Rind auch bei der natürlichen Infektion keine starke Immunität gegen das MKS.-Virus entwickelt.

In gleicher Weise waren denn auch andere und wichtige Fortschritte in der MKS.-Forschung ohne praktisches Ergebnis für die aktive Immunisierung. Die Züchtung des Virus in der Gewebekultur durch HECKE ist ein solcher, und zwar großer Fortschritt. Aber für die Schutzimpfung eignet sich das gezüchtete Virus auch nicht recht. STRIEGLER und NAGEL haben alle drei Virustypen in Gewebekulturen weitergeführt und dabei beobachtet, daß die Infektiosität im Lauf der Gewebepassagen abnimmt. Man kann mit solchem Virus zwar immunisieren, aber die Immunität bleibt schwach, wenn auch typ-spezifisch. Ob die Züchtung des Virus in der Chorionallantois, welche PERAGALLO vor kurzem gelungen ist, hier zu anderen Ergebnissen führen wird, ist noch nicht bekannt. Sehr große Hoffnungen wird man nicht darauf setzen dürfen.

Einen ganz anderen Weg wählten jene Autoren, welche das Virus an bestimmte Stoffe adsorbierten und es in dieser Form dann wieder einverleibten. So hatten GINS und KRAUSE seinerzeit versucht, das Virus an Kaolin zu adsorbieren, da dieses Adsorbens sich früher bei Vaccine als sehr wirksam erwiesen

hatte (GINS). Die Versuche mit dem MKS.-Virus fielen weniger günstig aus. Sie wurden dann von ABE wieder aufgenommen. Er fand eine gewisse, aber unvollkommene Adsorption durch Kaolin, eine viel bessere jedoch durch Tierkohle, Immunisierungsversuche wurden von ihm mit dem an Tierkohle adsorbierten Virus nicht ausgeführt. Diese hat er in geringem Umfang mit einem durch Alkohol gefällten Virus gemacht. Die Ergebnisse waren nicht günstig. Jedenfalls hatten diese Versuche gezeigt, daß das MKS.-Virus aus einer Aufschwemmung durch Adsorption herausgeholt werden kann.

Neuerdings ist eine andere Form der Adsorption für die aktive Immunisierung verwendet und erprobt worden. Die dänischen Autoren SCHMIDT-JENSEN, SCHMIDT und HANSEN adsorbieren das Virus an ein Aluminiumhydroxydpräparat, welches sich als außerordentlich wirksam in dieser Hinsicht erweisen hat. Bei Meerschweinchen konnte mit diesen Adsorbaten, welche das lebende Virus enthielten, eine Immunität erreicht werden, welche die Generalisierung immer verhinderte. Bei Rindern jedoch zeigte sich eine unvollständige Immunisierung nur dann, wenn sehr große Mengen zur Vorbehandlung verwendet waren. Die Mengen, welche erforderlich waren, zuerst 90 ccm einer 1%igen Adsorbataufschwemmung und dann 200 cm einer 2%igen Aufschwemmung, sind so groß, daß allein hieran schon die praktische Anwendung wohl scheitern würde. Solche Virusmengen sind für umfangreichere Impfungen gar nicht zu beschaffen. SCHMIDT hat auch einen trivalenten Adsorbatimpfstoff erprobt, welcher die drei Virustypen enthielt. Er bekam bei Meerschweinchen jedoch auch nur eine unvollständige Immunität.

2. Simultanimpfungen.

Unter „Simultanimpfung“ versteht man gemeinhin ein Schutzverfahren, bei welchem die Infektiosität des lebenden Virus durch gleichzeitige Anwendung von Immuneserum vermindert wird. Das Ziel dieser Verfahren ist damit gegeben. Es soll das lebende Virus zur Wirkung kommen, es soll aber in seinem den Organismus vielleicht schädigenden Eigenschaften gemildert werden, so daß eine sichere Immunisierung bei Vermeidung von Gefahr erreicht wird.

Die Simultanimpfung hat für einige Viruskrankheiten große praktische Bedeutung gewonnen, während sie bei der Bekämpfung der menschlichen Viruskrankheiten nicht zur Anwendung kommt. Ob sich in dieser letzteren Hinsicht eine Änderung ergeben wird, läßt sich noch nicht übersehen. Bei den Tierseuchen finden wir das eigentliche Anwendungsgebiet der Simultanimpfung bei *Schafpocken* und bei der *Maul- und Klauenseuche*. Auf diese praktisch wichtigen Verfahren soll daher zuerst eingegangen werden.

Die Simultanimpfung gegen *Schafpocken* kann man als die französische Methode bezeichnen; denn sie ist im wesentlichen von französischen Forschern ausgebildet und im französischen Nordafrika am weitesten praktisch angewendet worden. Die *Methode* von BORREL beruht auf der gleichzeitigen Injektion von Schafpockenvirus und Schafpockenimmuneserum in abgestimmter Menge. Nach diesem Impfverfahren machen die Schafe eine leichte Impfreaktion durch und erwerben eine nachhaltige Immunität. Als Notimpfung in Seuchenzeiten hat sich diese Methode gut bewährt. Sie hat aber den schon im allgemeinen Teil erwähnten Nachteil, daß den zu impfenden Tieren das Virus der natürlichen Schafpocken beigebracht wird und daß dadurch die Gefahr einer weiteren

Verschleppung des Virus und der Seuche entsteht. Diese Gefahr hat zu einer Modifikation der Simultanimpfung geführt. BRIDRÉ und BOQUET (nach ZWICK) haben das Schafpockenvirus 2 Tage lang bei einer Temperatur von 15—18° C mit Immunsérum, in diesem Fall mit dem Sérum von Schafen, die mit Schafpocken durchseucht waren, zusammengebracht und diese Mischung dann subcutan als Impfstoff injiziert. Die Schutzwirkung ist in Nordafrika in großem Umfang erprobt worden, sie soll gut sein. Dieselbe Methode der Schutzimpfung ist auch im Südosten von Europa in Anwendung. Doch ist dort, z. B. in Bulgarien, beobachtet worden, daß trächtige Schafe einige Zeit nach der Impfung abortiert haben. Aus den mir mündlich mitgeteilten Beobachtungen habe ich noch keine Klarheit darüber bekommen können, ob diese Aborte auf eine abortive Schafpockeninfektion durch den Impfstoff zurückzuführen sind, oder aber ob die durch die Impfung erzielte Immunität unvollkommen war und die Tiere zwar vor einer klinisch typischen, aber nicht vor einer abortiven natürlichen Schafpockenerkrankung geschützt hat.

Die Herstellung des Impfstoffes nach BRIDRÉ und BOQUET gibt keine volle Gewähr dafür, daß das Virus tatsächlich abgetötet ist. Bei der Einwirkung von Immunsérum auf das Virus tritt eine Neutralisierung ein, diese kann aber unter geeigneten Umständen aufgehoben werden und das noch lebende Virus zur Wirkung gelangen (nach DÖRR).

Diejenige Viruskrankheit, bei welcher die „Simultanimpfung“ die größten Aussichten auf praktische Bedeutung hatte, ist zweifellos die Maul- und Klauen-seuche. Die Grundlagen dieses Vorgehens sind bereits von LÖFFLER geschaffen worden. Er hat das aus den Blasen bei Rindern gewonnene Virus sowohl mit dem Sérum durchseuchter Rinder, als auch mit dem Sérum von Pferden, welche aktiv immunisiert waren, gemischt und dann derart einzustellen versucht, daß nur eine leichte Erkrankung auftrat. Aber schon damals wurde beobachtet, daß eine regelmäßige und milde Impfreaktion nicht zu erreichen war. Teils erkrankten die Tiere so schwer wie beim natürlichen Seuchengang und teils überhaupt nicht. Im letzteren Fall erwarben sie auch keine Immunität. WALDMANN hat dieses Verfahren dann weiter ausgebaut und in mancher Richtung verbessert. Durch die Verwendung des Meerschweinchens als Prüfungstier gelang es wohl, eine gewisse Gleichmäßigkeit zu bekommen. Bei der praktischen Anwendung ergab sich aber immer wieder, daß die sehr unterschiedliche Empfänglichkeit der zu schützenden Rinder von großem Einfluß auf die Wirkung der Simultanimpfung war. Natürlich wurde auch die neue Erkenntnis von der „Pluralität“ des Virus bei diesen Arbeiten berücksichtigt, und die Versuche wurden mit polyvalentem Virus und ebensolchen Séren durchgeführt. Ein abschließendes Urteil läßt sich über die Bedeutung der Simultanimpfung für die systematische Bekämpfung der MKS. noch nicht abgeben. Als eine allgemein anwendbare Methode könnte sie schon allein aus dem Grund nicht in Frage kommen, weil sie die Gefahr der Verschleppung des Virus in sich birgt.

In Deutschland kommt außer bei Maul- und Klauen-seuche eine Simultanimpfung noch bei der *Schweinepest* zu gelegentlicher Verwendung. Aber sie darf nur in bereits verseuchten Beständen als Notimpfung angewendet werden und nur mit dem Virus, welches aus dem bereits verseuchten Tierbestand gewonnen worden ist. Die Anwendung in gesunden Schweinebeständen ist verboten. Wenn man die Kurve der Schweinepest in denjenigen Ländern verfolgt,

welche die Simultanimpfung in größerem Umfang anwenden, dann ist die Vermutung gerechtfertigt, daß diese Schutzmethode die enzootische Verbreitung des Virus fördert. In Deutschland wird die Simultanimpfung gegen Schweinepest für entbehrlich gehalten, weil es erfahrungsgemäß mit veterinärpolizeilichen Maßregeln gelingt, die Seuche niederzuhalten. Eingehende Darstellungen der Methodik und Wirksamkeit der Simultanimpfung gegen die Schweinepest finden sich bei DONATIEN und LESTOQUARD, bei TOUPAITCH bezüglich der Schweinepestbekämpfung in Jugoslawien und bei MANNINGER (nach WALDMANN) über die in Ungarn üblichen Methoden.

Solange wir noch ohne Kolonialreich sind, hat die *Rinderpest* für uns kein unmittelbares praktisches Interesse. Sie ist jetzt im wesentlichen in Asien und Afrika heimisch und läßt sich in den europäischen Kulturländern durch veterinärpolizeiliche Maßregeln genügend sicher bekämpfen. Wenn sie hier kurz erwähnt wird, so aus dem Grund, weil ihre Bekämpfung in den enzootisch verseuchten Ländern auf den Erkenntnissen beruht, die wir R. KOCH zu danken haben. Er hat zuerst nach eingehendem Studium der Immunitätsverhältnisse eine aktive Immunisierung mit der Galle erkrankter oder an der Seuche verendeter Tiere versucht und empfohlen. Auf dem Boden dieser Versuche entwickelte sich dann ein praktisch brauchbares Verfahren zur Simultanimpfung (KOLLE und TURNER). Dieses hat sich in der Praxis bewährt und wird auch heute noch vorwiegend verwendet (Literatur in KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH).

Ob die Verwendung der Ziegenpassage des Rinderpestvirus zur aktiven Immunisierung sich dem bisherigen Verfahren überlegen zeigen wird, läßt sich noch nicht übersehen.

3. Serumprophylaxe und Serumtherapie.

Wie sich aus den Ausführungen im allgemeinen Teil ergibt, kann man der passiven Immunisierung bei den Viruskrankheiten aus theoretischen Erwägungen heraus keine große praktische Bedeutung zubilligen. Nun werden aber bei mehreren Viruskrankheiten Methoden der passiven Immunisierung und auf Grund schon recht umfangreicher praktischer Erfahrungen mit gutem Erfolg angewendet. Da in der Heilkunde unter allen Umständen der nachweisliche Erfolg entscheidet, müssen die bewährten Verfahren der passiven Immunisierung nicht nur erwähnt, sondern auch darauf geprüft werden, durch welche Besonderheiten ihre gute Wirkung verursacht wird. Vielleicht läßt sich dann, unabhängig von theoretischen Überlegungen, für die weitere Entwicklung der Seuchenbekämpfung durch experimentell-therapeutische Verfahren noch mancher Fortschritt erreichen.

Unter denjenigen Viruskrankheiten des Menschen, bei welchen die passive Immunisierung von Bedeutung ist, verdienen die Masern in erster Linie erwähnt zu werden, da sie nicht nur wegen ihrer allgemeinen Verbreitung wichtig sind, sondern auch wegen der Opfer, die sie in der Kinderwelt allein oder in Verbindung mit anderen Krankheiten noch immer fordern.

Was bezüglich der passiven Immunisierung bisher erreicht worden ist, verdankt in erster Linie klinischen Erfahrungen seine Entwicklung. Diese geht aus von den Versuchen, welche NICOLLE und CONSEIL (1916) und DEGWITZ (1919) unabhängig voneinander gemacht haben. Die passive Immunisierung bei Masern beruht darauf, daß das Serum des Rekonvaleszenten etwa 12—14 Tage

nach Ausbruch des Exanthems reichlich Schutzstoffe enthält. Wenn derartiges Serum einem in der Inkubation der Masern befindlichen Kind eingespritzt wird, dann läßt sich der Verlauf der ausbrechenden Masern mit einiger Regelmäßigkeit derart beeinflussen, daß entweder eine erhebliche Milderung der klinischen Symptome eintritt oder die klinischen Symptome sogar ganz unterdrückt werden können.

Das Ergebnis ist abhängig von der Menge des eingespritzten Serums und von dem Tag der Inkubation, an welchem sich das zu schützende Kind gerade befindet. Nach DEGWITZ und DE RUDDER (nach KELLER) läßt sich ein Dosierungsschema aufstellen, welchem ich die folgenden Angaben entnehme. Als Schutzinheit wird eine Serummenge von 4,5—6 ccm angesehen, da diese Menge, wenn sie als Rekonvaleszentenserum eines einzelnen Kindes verfügbar ist, in der Regel den Masernausbruch beim Kleinkind sicher verhindert. Voraussetzung ist hierbei, daß der 4. Tag der Inkubation noch nicht überschritten ist. Kann das Schutzserum nicht vor dem 4. Tag der Inkubation gegeben werden, dann kommt nicht mehr die Unterdrückung der Krankheit in Frage, sondern nur noch ihre Milderung. Sie läßt sich bei Anwendung von 2—3 Schutzeinheiten noch bis zum 7. Inkubationstag erreichen, wenn es sich um normal entwickelte kräftige Kinder handelt.

Bei dem Masernrekonvaleszentenserum dürfte es sich um eine spezifische Wirkung handeln. Wenn diese Wirkung hier als passive Immunisierung angeführt ist, so ist das eigentlich nicht ganz richtig. Es wird allerdings nur das Immunserum eingespritzt, aber der Körper, dem es einverleibt wird, enthält ja bereits das Virus, wenigstens bei jenen Kindern, die innerhalb der Inkubationszeit behandelt werden. Bei ihnen liegt also eine „Simultanimpfung“ vor, deren eine Komponente, das lebende Virus, unabsichtlich und an einem nicht genau bestimmbareren Zeitpunkt in den Körper gelangt ist. Da die Wirkung des Rekonvaleszentenserum etwa 14 Tage anhält, ist auch die Möglichkeit vorhanden, bereits vor der Infektion einen passiven Schutz zu vermitteln.

Die prophylaktische Immunisierung bei Masern würde wohl viel verbreiteter sein, wenn das erforderliche Serum in ausreichender Menge vorhanden wäre. Leider ist es bisher noch nicht möglich gewesen, eine Sicherstellung von ausreichenden Mengen zu erreichen. Um nun hier einen gewissen Ausgleich zu schaffen, ist der Vorschlag gemacht worden, das Serum von Erwachsenen, in der Regel von Angehörigen, als Schutzmittel zu verwenden. Die Überlegung dabei ist naheliegend. Da die Erwachsenen in der Kindheit fast alle die Maserninfektion überstanden haben, müßten sie in ihrem Blutserum auch die spezifischen Schutzstoffe haben. Daß diese theoretische Forderung in der Praxis nicht immer erfüllt wird, beweist das Beispiel der Variola. Bei der Maserninfektion scheinen die Dinge etwas anders zu liegen; denn es wird über sichere Schutzwirkung des Serum von Erwachsenen berichtet. Die Schutzdosis ist aber eine ganze andere. Sie wird von KELLER mit 20—30 ccm angegeben. Wenn aber ein Vielfaches des Rekonvaleszentenserum erforderlich ist, um die gleiche Wirkung zu erreichen, dann ist die Annahme begründet, daß es sich nicht um eine rein spezifische Wirkung handelt, sondern um eine unspezifische Resistenzerhöhung. Dieser Gedanke ist berechtigt, nachdem in den letzten Jahren festgestellt werden konnte, daß eine ähnliche Wirkung, wie durch das Rekonvaleszentenserum

auch durch Plazentaextrakt erzielbar ist. Bei der weiteren Erforschung der passiven Immunisierung gegen Masern wird hieran zu denken sein.

Die passive Immunisierung hat weiterhin bei der Bekämpfung der *Maul- und Klauenseuche* eine große Bedeutung gewonnen. Nachdem LÖFFLER die ersten Versuche mit dem Serum immunisierter Tiere gemacht hatte, war die Tatsache des vorübergehenden Schutzes bei passiver Immunisierung grundsätzlich geklärt. Aber schon damals wurde auch festgestellt, daß bei Rindern nur mit Rinderserum eine passive Immunität zu erreichen ist, während das Serum von hochimmunisierten Pferden bei dieser Tierart weniger gut wirkt als z. B. bei Schweinen und Ziegen. Das Serum durchseuchter Rinder ist schon seit Jahrzehnten zur passiven Immunisierung herangezogen worden. Durch seine systematische Anwendung hat sich bei der Bekämpfung der MKS. eine entschieden günstigere Lage ergeben.

Nachdem aber die 3 Virustypen aufgefunden waren, mußte die Methodik der passiven Immunisierung dem Rechnung tragen. Das Serum, welches nur die Schutzstoffe gegen den einen Typ enthielt, konnte nicht mit Erfolg angewendet werden, wenn ein anderer Typ sich seuchenhaft verbreitet hatte. Die Forschungsanstalt auf der Insel Riems stellt daher seit längerer Zeit Schutzserum her, welches gegen die drei bekannten Typen wirksam ist. Die Schutzdauer ist auch bei der MKS. recht beschränkt. Man kann höchstens mit einem 2-wöchigen Schutz nach der passiven Immunisierung rechnen. Daß ein Serum von so wenig nachhaltiger Wirkung praktische Erfolge zeitigen sollte, leuchtet nicht ohne weiteres ein. Es ist aber kein Grund vorhanden, daran zu zweifeln, daß die Wirkung gut ist. Gerade in der Gegenwart können wir beobachten, daß das Weiterwandern der MKS. durch die systematische Serumanwendung bestimmt gehemmt worden ist.

Für die Sicherung der Viehmärkte hat sich die Serumprophylaxe als nahezu unersetzlich erwiesen. Sie verdient daher auch weiterhin ausgebaut und möglichst noch verbessert zu werden. Ob derartige Verbesserungen auf organisatorischem Gebiet zu suchen sein werden, etwa in Gestalt des weiteren Ausbaus der „Ringimpfung“, welche alle bedrohten Gehöfte im Umkreis des verseuchten Bezirkes erfaßt, oder durch weitere Verbesserung des Serum, läßt sich zur Zeit noch nicht übersehen.

In den letzten Jahren ist die *passive Immunisierung bei der epidemischen Kinderlähmung* lebhaft erörtert worden. Wie schon im allgemeinen Teil erwähnt wurde, scheinen die im Blut kreisenden Immunkörper bei der Kinderlähmung länger nachweisbar zu sein, als es bei den übrigen gut bekannten Viruskrankheiten der Fall ist. Besonders die Untersuchungen von AYCOCK und KRAMER haben dazu geführt, der Feststellung von früheren Poliomyelitisinfektionen durch den Nachweis spezifischer Antikörper im Blutserum größere Bedeutung zu verschaffen. Sie sind als Bestätigung für die früheren Vorschläge anzusehen, das Rekonvalescentenserum nach Kinderlähmung therapeutisch zu verwenden. LANDSTEINER, KLING, NETTER u. a. m. haben diesen Weg erfolgreich beschritten (ältere Literatur bei SCHLOSSBERGER und KRUMEICH).

Schon von diesen Autoren wurde darauf aufmerksam gemacht, daß die Aussichten einer solchen passiven Immunisierung am günstigsten sind, wenn die Erkrankung das paralytische Stadium noch nicht erreicht hat. Wenn die Lähmungen erst einmal da sind, läßt sich augenscheinlich nicht mehr viel

erreichen. PETTE glaubt auf Grund seiner Erfahrungen, daß das Rekonvaleszentenserum auch beim Beginn des paralytischen Stadiums noch mit Erfolg angewendet werden kann. Auf Grund einer Umfrage, die im Jahre 1932 stattfand, kann der therapeutische Wert der Serumbehandlung nicht gut bestritten werden. SCHLOSSBERGER und KRUMEICH teilten über das Ergebnis dieser Umfrage mit, daß über 227 Erkrankungen berichtet worden ist, bei welchen eine Behandlung mit Rekonvaleszentenserum durchgeführt war. 26 von diesen Kranken waren im präparalytischen Stadium behandelt worden, bei ihnen trat in 24 Fällen volle Heilung ein. Dagegen war das Ergebnis der Serumbehandlung bei 201 Kranken im paralytischen Stadium ausgesprochen ungünstig; denn 148 von ihnen zeigten keinerlei Reaktion auf das Serum und blieben im Verlauf unbeeinflusst. Soweit sich die Frage der passiven Immunisierung zur Zeit übersehen läßt, muß die möglichst frühzeitige Serumbehandlung unter allen Umständen angestrebt werden. Nach den Erfahrungen von PETTE wird man die Einverleibung des Rekonvaleszentenserums entweder intravenös oder intramuskulär vornehmen müssen, da die Wirkung bei subcutaner Injektion weniger gut ist. Von der intralumbalen Verabreichung des Serums ist Abstand zu nehmen, weil die Gefahr einer weiteren Schädigung des Rückenmarkes besteht.

Die praktische Anwendung des Rekonvaleszentenserums ist in weitem Maß abhängig von einer guten Organisation der Serumbeschaffung. Sie ist in Deutschland bereits vorhanden. Das BEHRING-Werk in Marburg an der Lahn hat eine Sammelstelle eingerichtet und gibt das Serum ab.

Wir werden gut tun, uns bei der Beurteilung des therapeutischen Erfolges der passiven Immunisierung in erster Linie an die klinischen Erfahrungen zu halten. Theoretische Überlegungen dürfen weitere Prüfung dieses Heilverfahrens nicht stören. Dies muß betont werden, weil neuere amerikanische Arbeiten sich bezüglich des therapeutischen Wertes des Rekonvaleszentenserums recht zurückhaltend äußern. E. W. SCHULTZ geht bei seiner fast ablehnenden Haltung von neueren experimentellen Arbeiten aus. Diese haben ergeben, daß beim Affen die prophylaktische Verabreichung auch großer Mengen von Immuneserum die kurz darnach folgende Infektion mit Poliomyelitisvirus auf dem natürlichen Infektionsweg, d. h. durch die Nasen-Rachenschleimhaut, nicht zu beeinflussen vermag. Die amerikanischen Arbeiten sollten in der Form verwertet werden, daß sie zu weiteren Studien veranlassen mögen. Sie sind vielleicht etwas dadurch beeinflusst, daß in Amerika aussichtsreiche Versuche zur Verhinderung der Poliomyelitisinfektion durch Aufsprühen von Zink-sulfatlösung auf die Nasen-Rachenschleimhaut begonnen worden sind (E. W. SCHULTZ und L. P. GEBHARDT). Sollte sich diese Form der Prophylaxe bewähren, dann wäre ein großer Fortschritt bei der Bekämpfung der Kinderlähmung erreicht und die Behandlung mit Rekonvaleszentenserum nicht mehr der einzige gangbare Weg, um die Gefahren dieser Seuche zu vermindern.

Bei der Beurteilung des Wertes der prophylaktischen Maßnahmen wie auch der therapeutischen Anwendung des Rekonvaleszentenserum darf nicht übersehen werden, daß in beiden Richtungen neue Wege beschritten sind und daß dieses Arbeitsgebiet sich noch im Beginn seiner Entwicklung befindet. Infolge der Kostspieligkeit der Versuche, die nur an Affen durchgeführt werden können, werden wir in Deutschland bei der experimentellen Bearbeitung der Kinderlähmung immer im Nachteil gegenüber anderen Ländern sein. Die klinische

Erprobung und die Erforschung der Wirkung des Rekonvaleszentenserum kann aber auch bei uns ebenso eingehend studiert werden wie anderwärts.

Ob die Züchtung des Virus der Kinderlähmung, die GILDEMEISTER zuerst gelungen ist, weitere Fortschritte ermöglichen wird, läßt sich jetzt noch nicht übersehen. Ebenso ist es mit der Serumgewinnung von nicht natürlich erkrankenden Tieren. Die ersten Versuche, Immunseren bei Pferden zu gewinnen, haben bisher ungleichmäßige Ergebnisse gehabt (E. W. SCHULTZ und L. P. GEBHARDT). Das könnte zum Teil dadurch bedingt sein, daß das verwendete Virus in seiner Wertigkeit kaum abzuschätzen war. In dieser Hinsicht könnte daher ein unter gleichen Bedingungen zur Vermehrung gebrachtes Virus vorzuziehen sein.

Die praktisch wichtigen Anwendungen von passiver Immunisierung bei Viruskrankheiten sind damit schon erschöpft. Es gibt allerdings wohl kaum eine Viruskrankheit, bei welcher der Versuch einer Serumeinwirkung nicht gemacht worden wäre. Diese alle aufzuzählen, würde viel zu weit führen. Vorwiegend sind derartige Versuche einstweilen als Laboratoriumsversuche zu betrachten, deren Auswirkung auf die Praxis noch nicht abgesehen werden kann. Wenn daher auf einzelne solche Versuchsergebnisse hingewiesen wird, dann geschieht dies in der Hoffnung, daß sich aus ihnen eine praktische Auswirkung entwickeln möge.

Versuche von COVELL, MCGUIRE, STEPHENS und LAHIRI über die Behandlung der Tollwut mit antirabischem Serum könnten auch schon bei der Simultanimpfung erwähnt worden sein, denn es handelt sich hier um eine Kombination von Behandlung nach SEMPLE und Serumwirkung. Als Simultanimpfung läßt sich dieses Verfahren jedoch nicht gut bezeichnen, da die SEMPLEsche Behandlung über 2 Wochen dauert, das Serum aber in ganz anderer Form gegeben werden soll. Die Autoren empfehlen dieses kombinierte Verfahren für die Anwendung beim Menschen. Größere Erfahrungen liegen bisher noch nicht vor.

Durch das Studium der Serumwirkung im Tierversuch wird man immer wieder davor gewarnt, bei den Viruskrankheiten diese Wirkung zu überschätzen. Das trifft nach den Versuchen von HOYT, ROY, MOORE und TRACY auch auf das antirabische Serum zu. Sie haben Serum von Kaninchen und Ziegen auf seine Einwirkung bei der Lyssainfektion der weißen Maus geprüft. Was sie gesehen haben, zeigt in Übereinstimmung mit den Beobachtungen bei anderen Viruskrankheiten eine nur sehr beschränkte Wirkung. Die intracerebrale Infektion konnte durch das spezifische Serum nur dann verhindert werden, wenn das Serum $\frac{1}{2}$ Stunde vor der Infektion zur Anwendung kam. Die Verabreichung 24 Stunden vor oder 2 Stunden nach der Infektion war schon zwecklos.

Bezüglich der passiven Immunität scheint in Zukunft eine Viruskrankheit der Tiere einige Bedeutung zu gewinnen, nämlich die AUJESZKYSche Krankheit. Diese Seuche, von MAREK später als „Paralysis bulbaris infectiosa“ bezeichnet, tritt zum Teil mit ausgesprochenen Symptomen von seiten des Zentralnervensystems auf, zum Teil aber nur als fieberhafte Erkrankung. Bei Schweinen kann sie seuchenhaft auftreten und unter den Saugferkeln ganz erhebliche Verluste verursachen (HIRT). Sie ist nicht nur bei Schweinen, sondern auch bei Rindern, Schafen, Ziegen, Pferden, Katzen und Hunden beobachtet. Sie läßt sich auf Kaninchen übertragen, und auf Grund dieser Möglichkeit sind

die Immunitätsverhältnisse grundsätzlich geklärt worden. Die Schweine, welche die Krankheit überstanden haben, werden immun und weisen im Serum spezifisch wirksame Schutzstoffe auf. Es läßt sich unter Verwendung geeigneter Immunisierungsverfahren auch ein Immunserum gewinnen, welches bei der Anwendung beim Schwein die tödliche Erkrankung wesentlich zu mildern vermag. Beim Kaninchen läßt sich die Infektion mit AUJESZKYScher Krankheit durch passive Immunisierung verhindern (KÖVES und HIRT; KÖVES).

Diese Erfahrungen scheinen dafür zu sprechen, daß bei dieser Viruskrankheit eine kräftigere passive Immunität zu erreichen ist als bei den bisher erwähnten Krankheiten. Doch darf nicht übersehen werden, daß das Studium der AUJESZKYschen Krankheit noch im Anfang ist und noch kein abschließendes Urteil erlaubt.

Obgleich die passive Immunität bei der *Herpes*-Infektion des Menschen keine praktische Bedeutung hat, ist es doch wichtig, sich mit ihr zu beschäftigen. Die Besonderheiten der Herpesinfektion, ihre eigenartige Periodizität und die ungeklärten Vorgänge bei der Entwicklung der natürlichen Resistenz können vielleicht dem Verständnis näher gebracht werden, wenn es gelingt, die serologischen Veränderungen beim Ablauf dieser Infektion zu erfassen. Die Angaben in der älteren Literatur, d. h. in der auf die Entdeckung der Übertragbarkeit des Herpesvirus folgenden Zeit, sind noch uneinheitlich in dieser Hinsicht gewesen, werden aber später durchaus bestimmt in positivem Sinn. FLEXNER und AMOSS stellten bei herpesimmunen Kaninchen und BEDSON und CRAWFORD bei Meerschweinchen virus-neutralisierende spezifische Stoffe fest (nach E. W. SCHULTZ und HOYT). In neueren Versuchen mit verschiedenen Virusstämmen haben GILDEMEISTER und AHLFELD diese Befunde bestätigt und durch Untersuchung von Menschenseren erweitert. Bei den schon im allgemeinen Teil angedeuteten Unklarheiten über das Wesen der Herpesinfektion beim Menschen war es recht wichtig, Aufklärung darüber zu bekommen, ob beim Menschen sich Serumveränderungen nachweisen lassen, welche in Beziehung zum Auftreten des Herpes stehen könnten. Durch diese neuen Untersuchungen ist nun insofern Klarheit geschaffen, als sich virusneutralisierende Stoffe in menschlichen Seren sicher nachweisen ließen. Sie waren sogar teilweise in so großer Menge vorhanden, daß 0,05 ccm Serum die Herpesinfektion der Maus verhindern konnten. Hierbei ist zu beachten, daß es sich nicht um Mischung von Serum und Virus gehandelt hat, sondern um subcutane Injektion des Serum und gleichzeitige oder kurz danach vorgenommene cutane Injektion mit Herpesvirus.

Das Auftreten der neutralisierenden Stoffe ließ sich jedoch in keine klaren Beziehungen zum Auftreten des Herpes bringen. So wurden unter 13 Seren bekannter Personen 5 gefunden, welche Schutzwirkung hatten. 2 von den in Frage kommenden Personen bekamen oft Herpesefflorescenzen, 2 andere Personen bekamen sie selten und der 5. Fall betraf einen Mann, der niemals Herpes an sich beobachtet hatte. Die 8 negativen Seren aber stammten von Personen, die alle mehr oder weniger oft an Herpes leiden. Hier fehlt also vorläufig noch jede Gesetzmäßigkeit. Vor allem aber ist es noch nicht möglich, ein Urteil darüber zu gewinnen, ob die augenscheinliche natürliche Resistenz gegenüber dem Herpesvirus durch latente Infektion mit nachfolgender aktiver Immunisierung zu erklären ist. GILDEMEISTER und AHLFELD sind der Meinung, daß es sich beim Herpes vorwiegend um humorale Antikörper und nicht um

zellständige handelt. Vielleicht bringt auch bezüglich der Herpesforschung die Viruszüchtung etwas weiter. Sie ist unter Verwendung der Gewebszüchtungsmethode gelungen (GILDEMEISTER, HAAGEN und SCHEELE). Wenn auch bei dem Virus eine gewisse Abschwächung bei der Weiterführung der Kultur auftritt, so könnte das so vorrätig zu haltende Virus doch vorteilhaft verwendet werden. Meines Wissens liegen nämlich noch keine Erfahrungen darüber vor, ob das Gewebe natürlich resistenter Individuen, sei es Mensch oder Tier, das Wachstum des Virus verhindern kann, wenn es in die Züchtung eingeschaltet wird. Auf diese Weise könnte, unabhängig von dem etwaigen Auftreten neutralisierender Stoffe im Blutserum geprüft werden, ob zellständige Immunkörper sicher ausgeschlossen werden müssen.

IV. Praktisch wichtige Probleme der weiteren Virusforschung.

Was in dieser Übersicht, die nur unvollständig sein konnte, gebracht worden ist, zeigt recht deutlich, daß von einem auch nur vorläufigen Abschluß der Virusforschung nicht gesprochen werden kann. Hier ist die Forschungsarbeit teilweise noch im Anfang und teilweise in lebhaftem Fluß. Bei der Durchsicht der gewaltig angewachsenen Literatur, die im Ausland noch viel umfangreicher ist als in Deutschland, läßt sich der Gedanke nicht zurückdrängen, daß die Laboratoriumsarbeit in Gefahr ist, ein Eigenleben zu führen, und sich von den praktischen Zielen entfernt. Es hat z. B. sicher ein hohes wissenschaftliches Interesse, durch chemisch-physiologische Untersuchungen den feineren Aufbau einer Virusart zu ergründen, wenn dieses Virus aber keinerlei oder nur geringe pathogenetische Bedeutung hat, dann ist die Mühe solcher Arbeiten nicht in rechtem Einklang mit dem praktischen Wert.

Die weniger wichtigen, d. h. als etwaige Krankheitserreger weniger wichtigen Virusarten sind deshalb hier absichtlich nur in geringerem Umfang besprochen worden, um aufzeigen zu können, welches Maß von praktisch wichtigen Arbeiten noch nicht bis zum Ziel gelangt ist. Daher scheint es mir zweckmäßig zu sein, an den Schluß dieser Übersicht einige Probleme zu stellen, deren Lösung für die Bekämpfung der menschlichen oder tierischen Viruskrankheiten beträchtliche Fortschritte herbeiführen würde.

Selbst die am besten bearbeitete Schutzimpfung gegen die Pocken ist nicht frei von solchen Problemen. Eines davon, welches allen an dieser Frage interessierten Ärzten und Behörden naheliegen sollte, ist z. B. die schwankende Virulenz der Vaccine. Da wir heute genau wissen, wie sehr der Impfschutz in einer Bevölkerung, abgesehen von der vorhandenen Impfgesetzgebung, von dem Wert der verwendeten Vaccine abhängig ist, sollte es ein überall in der Welt begreiflicher Wunsch sein, zu einem gleichmäßig wirksamen Impfstoff zu gelangen. Es gibt allerdings eine internationale Übereinkunft über die Mindestgrenze der Wirksamkeit des Pockenimpfstoffes. Er soll in der Verdünnung 1:1000 nach einer der zugelassenen Prüfungsmethoden eine positive Reaktion geben. Die Erfahrungen in Deutschland haben aber seitdem gelehrt, daß zur zuverlässigen Durchführung der Kinderimpfungen eine Vaccine erforderlich ist, die in der Verdünnung 1:5—10000 positive Reaktion gibt. Ein Vergleich der klinischen Reaktionen, die in verschiedenen Ländern als ausreichender Impferfolg angesehen werden, zeigt recht große Unterschiede.

Selbst in Deutschland haben die Impfstoffe der verschiedenen staatlichen Impf-anstalten unterschiedliche Wirksamkeit. Welch großer Vorteil für die Pockenbekämpfung in den jetzt noch endemisch verseuchten Ländern müßte es für die ganze Kulturwelt sein, wenn ein „genormter“ Impfstoff erzeugt werden könnte, der überall ungefähr dieselbe klinische Reaktion und denselben Impfschutz erzeugt!

Bei der *Bekämpfung der Schafpocken* scheint mir die endgültige Klärung des Problems der Vaccination als Schutzmittel vordringlich zu sein. Sollte sich die höchstvirulente Vaccine als brauchbarer Impfstoff auch in der Praxis bewähren, nachdem sie im Versuch allen Ansprüchen genüge, dann ist die endgültige Ausrottung der Schafpocken nur noch eine organisatorische Frage. Gleichzeitig würde aber auch die Verwendung von Impfstoffen, welche natürliches Schafpockenvirus enthalten, gleichviel ob dieses vollvirulent oder abgeschwächt ist, entbehrlich werden, und die Gefahr der Virusverschleppung durch die Schutzimpfung wäre beseitigt.

Wenn auch die *Tollwutschutzimpfung* zur Zeit in Deutschland zahlenmäßig keine große Rolle spielt, gehört sie zu den praktisch hochwichtigen und dabei theoretisch zu den recht problembeladenen Verfahren. Bei der speziellen Erörterung war schon darauf verwiesen worden, wie wenig wir auch jetzt noch von den inneren biologischen Vorgängen wissen, auf denen dieses Schutzverfahren beruht.

Macht der gegen Lyssa aktiv immunisierte Mensch eine tatsächliche Virus fixe-Infektion durch? Kommt es zu einer Generalisierung des Virus in irgendeinem Stadium des Immunisierungsvorganges?

Die Beantwortung dieser Frage müßte praktisch wichtig sein. Sollte nämlich die Antwort bejahend lauten, dann könnte der Plan weiter verfolgt werden, auch beim Menschen zu einer Schutzimpfung durch eine einzige Injektion zu gelangen, wie das bei der prophylaktischen Immunisierung der Hunde bereits erreicht zu sein scheint. Zur Zeit ist aber eine derartige Vereinfachung des Verfahrens noch gar nicht in Erwägung zu ziehen; denn der oberste Grundsatz bleibt hier die Vermeidung der Tollwuterkrankung nach dem infektiösen Hundebiß. Die Abkehr von dem bisher geübten, bewährten Verfahren wird erst in Frage kommen, wenn ein einfacheres, aber gleich wirksames Schutzverfahren vorhanden sein wird.

Von sehr großer praktischer Bedeutung wird die weitere Erforschung der *Wirkung des Rekonvaleszenten-serum bei der Kinderlähmung* sein. Die Klärung kann aber nach meiner Meinung nicht nur auf experimentell-pathologischem Weg erfolgen, sondern muß in enger Verbindung mit der Klinik erreicht werden. Bei diesem Problem muß die Wichtigkeit der klinischen Frühdiagnose im Vordergrund stehen. Nachdem es sich herausgestellt hat, daß das Rekonvaleszenten-serum die besten Erfolge gibt, wenn es im präparalytischen Stadium angewendet wird, ist es eine vordringliche Aufgabe, den klinischen Symptomenkomplex dieses Krankheitsstadiums so genau zu umschreiben, daß jeder praktische Arzt in der Lage ist, die Indikation für die Serumanwendung rechtzeitig zu erkennen.

Von nicht geringerer Bedeutung aber dürfte die weitere Bearbeitung des *Masernproblems* sein. Die durch Masern direkt oder indirekt verursachten Todesfälle erreichen bei uns im Jahresdurchschnitt die Zahl 30000 (nach DE RUDDER). Das ist eine ganz gewaltige Bedrohung unserer Kinderwelt.

Nachdem jahrzehntelang bezüglich einer systematischen Masernbekämpfung praktisch nichts unternommen worden ist, sollte die Frage geprüft werden, ob und welche Möglichkeiten einer Einwirkung auf den Verlauf der Masern vorhanden sind, da mit einer Ausrottung dieser Infektion einstweilen doch nicht gerechnet werden kann. Zwei Wege stehen offen, deren weitere Beschreibung wahrscheinlich auch Erfolge bringen wird. Die in Vergessenheit geratene aktive Immunisierung durch cutane Einverleibung des Masernvirus verdient eine genaue Prüfung. Wenn die alten Erfahrungen richtig sind und die cutan gesetzte Infektion ohne Komplikationen von seiten der Atemorgane verläuft, dann ist schon eine Möglichkeit vorhanden, auf den Verlauf der einzelnen Erkrankung Einfluß zu gewinnen, die außerdem an einem gewünschten Zeitpunkt durchgemacht werden könnte. Die Züchtung des Masernvirus in der Eihaut schafft gute Vorbedingungen für die Bereitstellung eines gleichmäßig wirksamen Impfstoffes; denn es kann nur eine Frage der Zeit sein, bis die Infektionstüchtigkeit der einzelnen Eierpassagen bekannt sein wird.

Außerdem ist aber durch die Viruszüchtung auch die Möglichkeit gegeben, Versuche zur Immunisierung von nicht natürlich empfänglichen Tieren zu machen und zu prüfen, ob sich etwa ein Serum für die Zwecke der passiven Immunisierung gewinnen läßt. Da das Rekonvaleszentenserum erfahrungsmäßig nur in der Inkubationszeit erfolgreich angewendet werden kann, müßte das mit Hilfe reichlicher Virusmengen am Tier gewonnene Serum therapeutisch aktiv sein. Das Vorhandensein eines solchen Serums würde von den Kinderärzten sicher lebhaft begrüßt werden, da die therapeutische Beeinflussung der Masern zur Zeit nicht mit sicheren Erfolgen rechnen kann.

Unter den Tierseuchen ist es in erster Linie die *Maul- und Klauenseuche*, deren weitere Bearbeitung unerlässlich sein wird. Der gerade jetzt durch Mitteleuropa gehende Seuchenzug hat wieder gezeigt, daß unsere Bekämpfungsmittel noch keineswegs ideal sind. So erfreulich auch die Erfolge mit der Anwendung des Immunserums zur Einschränkung der Seuche sind, so muß doch daran erinnert werden, daß eine passive Immunität, deren Dauer auf 14 Tage bemessen werden kann, nicht das letzte Ziel einer systematischen Seuchenbekämpfung sein darf. Gerade bei dieser Seuche sind noch sehr wichtige Probleme ungelöst. Selbst die zur Zeit so klar erscheinende Typenfrage darf hiervon nicht ausgenommen werden; denn nach den englischen Untersuchungen der letzten Jahre gibt es Virustypen, die nicht mit den bisher bekannten drei Typen übereinstimmen. Für die praktische Bekämpfung der MKS. wird es wahrscheinlich nicht vorteilhaft sein, immer neue Virustypen zu analysieren. Wichtiger scheint mir der Versuch, zu ergründen, auf welchem Boden diese augenscheinlichen Varianten des MKS.-Virus entstanden sind oder entstehen und wie ihre immunisatorischen Fähigkeiten sind. Nachdem durch die Untersuchungen von WAGENER wahrscheinlich geworden ist, daß die Stomatitis vesicularis sich zur Maul- und Klauenseuche etwa so verhält, wie die Alastrim zur Variola vera, dürfte es lohnend sein, die Immunitätsverhältnisse bei der MKS. unter dem Gesichtspunkt einer vielleicht vorhandenen Variabilität des Virus zu prüfen.

Die Schwierigkeiten der Bekämpfung dieser Tierseuche lassen auch den Wunsch laut werden, daß die Verbreitungsweise der Seuche noch besser erkannt werde, als es zur Zeit der Fall ist. Das Weiterwandern der Seuche von Gehöft zu Gehöft und das eigenartige Überspringen auf bisher nicht verseuchte Gebiete zwingt geradezu zu der Annahme, daß der Mensch als Zwischenträger eine

größere Bedeutung haben könnte, als bisher angenommen wurde. Die wenigen Versuche, die in dieser Hinsicht seither unternommen worden sind, reichen nicht aus, um endgültige Klarheit zu schaffen. Die Symptomatologie der Maul- und Klauenseuche des Menschen ist noch so wenig geklärt, daß auch von der rein klinischen Seite her noch viel zur Klärung dieses Problems beigetragen werden könnte.

Damit sind nur einige der wichtigsten praktischen Probleme angedeutet und diese beschränkt auf die einheimischen Viruskrankheiten. Wenn man daran denkt, was allein auf dem Gebiet der Gelbfieber- und Rinderpestbekämpfung, was darüber hinaus auf dem Gebiet der pflanzlichen Viruskrankheiten noch zu tun ist, so ergibt sich ein Ausblick auf ein Forschungsgebiet, welches noch für unabsehbare Zeit Möglichkeiten zu wissenschaftlichem Fortschritt bietet.

Nachdem von DÖRR seinerzeit in dieser Zeitschrift die Problematik der Virusforschung eingehend geschildert und gezeigt wurde, wie schwer es ist, bei der experimentellen Virusforschung tatsächlich festen Boden zu gewinnen, habe ich in dieser Übersicht absichtlich die praktischen Gesichtspunkte in den Vordergrund der Erörterung gestellt. Allen Schwierigkeiten zum Trotz sind bei der praktischen Bekämpfung der Viruskrankheiten des Menschen und der Tiere in den letzten beiden Jahrzehnten schon so erfreuliche Erfolge erzielt worden, daß kein Grund vorhanden ist, die weitere Entwicklung etwa pessimistisch zu betrachten. Der Überblick über die außerordentlich zahlreichen und verwickelten Probleme der Virusforschung im allgemeinen könnte entmutigend wirken, aber die eingehende Beschäftigung mit jeder einzelnen Viruskrankheit bietet genügend Möglichkeiten, durch die Lösung von Teilproblemen an der praktischen Bekämpfung der Viruskrankheiten erfolgreich zu arbeiten. So gesehen ist das große Gebiet der Viruskrankheiten wohl das aussichtsreichste, das der mikrobiologischen, aber auch der klinischen, Forschung gegenwärtig offensteht.

Literatur.

- ABE, TOSHIO: Über das Virus der Maul- und Klauenseuche. *Z. Inf.krkh. Haustiere* **28**, 111 (1925).
- ANDREWS: Further progress report of the foot- and mouth-disease. Research Committee Min. of Agricult. a. Fish., p. 30. London 1931.
- ANGELOFF: Impfungen gegen Schafpocken und die Resultate ihrer Anwendung bei der Schafpockenbekämpfung in Bulgarien. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1934 I**, 189.
- AYCOCK and KRAMER: Immunity to poliomyelitis in a Southern population as shown by the neutralisation test. *J. prevent. Med.* **4**, 189 (1930).
- BEDSON and BLAND: Complement fixation with filterable virus and their antisera. *Brit. J. exper. Path.* **10**, 393 (1929).
- MAITLAND and BURBURY: Foot- and mouth-disease. Research Committee, 2nd Progr. Rep., p. 82. London 1927.
- BELLER u. STYLIANOPOULOS: Die Ausscheidung von Pockenvirus auf der Rachenschleimhaut bei Hühnern nach der Geflügelpocken-Schutzimpfung. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1932 I**, 385.
- BIERBAUM, EBERBECK u. RASCH: Schutzimpfung gegen Hühnerpocken. *Z. Inf.krkh. Haustiere* **36**, 233 (1929).
- u. KAYSER: Beitrag zur Schutzimpfung gegen Hühnerpocken mit virulentem Hühnerpockenvirus. *Tierärztl. Wschr.* **1934 I**, 887.
- BIJL, J. P.: Die für den Menschen in Betracht kommenden dermatologischen Viruserkrankungen. *Zbl. Hautkrkh.* **52**, 545 (1936).
- BLAND and CANTI: The growth and development of psittacosis virus in tissue cultures. *J. of Path.* **40**, 231 (1935).

- BOECKER: Jahresbericht der Wutschutzabteilung über das Jahr 1934. Veröff. Volksgesdh.-dienst **47**, 613 (1936).
- BRIDRÉ: Sur la reaction des DURAND et CONSEIL dans la vaccine et dans la clavelée. C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 577 (1933).
- COVELL, MCGUIRE, STEPHENS and LAHIRI: Notes on antirabic immunisation. Indian J. med. Res. **24**, 373 (1936).
- CRAIGIE: Some aspects of virusinfection, with special reference to virus disease in childhood. Canad. med. Assoc. J. **31**, 347 (1934).
- and TULLOCH: Further investigations on the variola-vaccinia flocculation reaction. Med. Res. Council **1931**, Spec. Rep. Ser. Nr 156.
- DEBRÉ, PAPP et CROS-DÉCAM: L'immunisation active contre la rougeole. Ann. Méd. **23**, 119 (1928).
- DÖRR, R.: Filtrierbare Virusarten. Erg. Hyg. **16**, 121 (1934).
- DONATIEN et LESTOQUARD: La prémuniton et les vaccinations prémunitives dans la pathologie vétérinaire. Bull. Acad. vét. France **8**, 125 (1935).
- FINDLAY: La vaccination contre la fièvre jaune. Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ. **28**, 1321 (1936).
- FORTNER: Immunitätsbeziehungen zwischen Variolavaccine und Geflügelpocken beim Huhn. Z. Inf.krkh. Haustiere **39**, 150 (1931).
- Zur Frage der Immunität bei der Psittakose. Reichsgesdh.bl. **1936**, 167.
- u. PFAFFENBERG: Über das gehäufte Wiederauftreten der Psittakose. Z. Hyg. **116**, 397 (1934); **117**, 286 (1935).
- GILDEMEISTER, HAAGEN u. SCHEELE: Über das Verhalten des Herpesvirus in der Gewebekultur. Zbl. Bakter. I Orig. **114**, 309 (1929).
- Über die Züchtung des Poliomyelitisvirus in künstlichen Nährböden. Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 877.
- u. AHLFELD: Experimentelle Studien mit Herpesvirus an der weißen Maus. Zbl. Bakter. I Orig. **139**, 325 (1937).
- u. BELLER: Auswertung von Geflügelpockenvirus. Zbl. Bakter. I Orig. **121**, 313 (1931).
- GINS: Beiträge zur Pathogenese und Epidemiologie der Infektionskrankheiten. Leipzig: Georg Thieme 1935.
- Lehrgang für Impfärzte. Veröff. Volksgesdh.dienst **50**, H. 1 (1937).
- u. FORTNER: Experimentelle Maul- und Klauenseuchefektion und Immunität beim Meerschweinchen auf dem Fütterungs- und Luftwege. Z. Hyg. **103**, 699 (1924).
- HACKENTHAL u. KAMENTZEWA: Experimentelle Untersuchungen über die Generalisierung des Vaccinevirus beim Menschen und Versuchstier. Z. Hyg. **110**, 429 (1929).
- u. KRAUSE: Zur Pathologie der Maul- und Klauenseuche. Erg. Path. **20**, 805 (1924).
- u. KUNERT: Weitere Erfahrungen über die Kuhpocken-Schutzimpfung bei Schafen. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1937 I**, 217.
- u. WEBER: Über experimentelle Maul- und Klauenseuche. Zbl. Bakter. I Orig. **88**, 180 (1922).
- GOODPASTURE and BUDDINGH: The preparation of anti-smallpox vaccine by culture of the virus in the chorioallantoic membrane of chick embryos and its use in human immunization. Amer. J. Hyg. **21**, 319 (1935).
- GORDON, M. H.: Studies in the viruses of vaccinia and variola. Med. Res. Council. **1925**, Spec. Rep. Ser. Nr 98.
- and HUGHES: A study of inactivated yellow fever virus as an immunizing agent. J. Bacter. **31**, 53 (1936).
- GREGORY: Lectures on the eruptive fevers. London 1843.
- GROTH u. MÜNSTERER: Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Vaccination und vaccinalen Immunität. Erg. Hyg. **17**, 1 (1935).
- HAAGEN: Weitere Untersuchungen über das Verhalten des Gelbfiebertvirus in der Gewebekultur. Zbl. Bakter. I Orig. **128**, 13 (1933).
- u. CRODEL: Die Züchtung des Psittakosevirus. Zbl. Bakter. I Orig. **138**, 20 (1937).
- u. KODAMA: Über das Vorkommen von PASCHENSCHEN Körperchen in den Organen von Kaninchen und Mäusen nach Infektion mit Variola-Vaccinevirus und in Virusgewebekulturen. Zbl. Bakter. I Orig. **133**, 23 (1934/35).
- u. KRÜCKEBERG: Zum Psittakoseproblem. Veröff. Volksgesdh.dienst **48**, 381 (1937).
- u. THEILER: Untersuchungen über das Verhalten des Gelbfiebertvirus in der Gewebekultur. Zbl. Bakter. I Orig. **125**, 145 (1932).

- HACKENTHAL: Über das Verhalten des Kuhpockenvirus beim allergisch reagierenden Wiederimpfung. *Zbl. Bakter. I Orig.* **117**, 251 (1930).
- HECKE: Die Eignung verschiedener Gewebsarten zur Züchtung des Maul- und Klauen-seuchevirus. *Zbl. Bakter. I Orig.* **125**, 321 (1932).
- HEELSBERGEN, VAN: Beitrag zur Kenntnis der Geflügelpocken, insbesondere mit Bezug auf ihre Verwandtschaft mit der Vogeldiphtherie, der Stomatitis pustulosa contagiosa equi und der Vaccine. *Zbl. Bakter. Orig. I* **84**, 288 (1920).
- HELM: Maul- und Klauen-seuche-Immunitätsversuche mit der VALLÉESchen Formol-Vaccine. *Z. Inf.krkh. Haustiere* **36**, 209 (1929).
- HOFFMANN, W. H.: Die stille Feiung beim Gelbfieber. *Münch. med. Wschr.* **1928 I**, 649.
- HOYT, ROY, MOORE and TRACY: Experimental rabies in white mice. II. Studies on passive Immunization. *J. inf. Dis.* **59**, 152 (1936).
- HIRT, G.: Beiträge zur AUJESZKYSchen Krankheit der Saugferkel. *Arch. Tierheilk.* **70**, 86 (1935).
- IWANOFF, K.: Aktive Immunisierung mit Formolvaccine gegen Vaccine. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1927 II**.
- JECIC: Beiträge zur Immunisation der Schafe gegen Schafpocken mittels Kälberrohvacine. *Z. Immun.forsch.* **69**, 443 (1930/31).
- et KODRUJA: Essais d'immuno-prophylaxie de la rage des chiens en Yougoslavie. Note prélim. *Bull. mens. Off. internat. Epizoot.* **10**, 337 (1935).
- JONGH, DE: Über leichte Pockenfälle. *Klin. Wschr.* **1930 II**.
- KANAZAWA: Sur la culture in vitro du virus de la rage. *Jap. J. of exper. Med.* **15**, 17 (1937).
- KELLER: In GUNDEL: Die ansteckenden Krankheiten, S. 405. Leipzig: Georg Thieme 1935.
- KNÖPFELMACHER: Subcutane Injektion von Kuhpockenvaccine. *Z. exper. Ther. u. Path.* **1907**.
- KÖVES: La maladie d'AUJESZKY. *Bull. mens. Off. internat. Epizoot.* **59**, 1 (1935).
- u. HIRT: Über die AUJESZKYSche Krankheit der Schweine. *Arch. Tierheilk.* **68**, 1 (1934).
- KOLLE, KRAUS u. UHLENHUTH: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen (Rinderpest), 3. Aufl., Bd. 9, S. 29. 1929.
- KUNERT u. WENCKEBACH: Die Züchtung des Masernvirus. *Dtsch. med. Wschr.* **1937**, 1006.
- LEDINGHAM: The development of agglutinins for elementary bodies in the course of experimental vaccinia and fowlpox. *J. of Path.* **35**, 140 (1932).
- and McCLEAN: The propagation of vaccine virus in the rabbit dermis. *Brit. J. exper. Path.* **9**, 216 (1926).
- LEHMANN, W.: Weitere Erfahrungen über Humanimpfungen mit Pockenschutzlymphe aus Gewebekulturen. *Z. Hyg.* **119**, 513 (1937).
- LEVADITI et NICOLAU: Ectodermoses neurotropes, Études sur la vaccine. *Ann. Inst. Pasteur* **37**, 1 (1923).
- LÖFFLER, F.: Die Schutzimpfung gegen die Maul- und Klauen-seuche. Festschrift zum 60. Geburtstag von ROBERT KOCH, 599 S. Jena: Gustav Fischer 1903.
- McCLEAN and EAGLES: The conservation of vaccinia virus, grown in vitro. *Brit. J. exper. Path.* **12**, 103 (1931).
- MATHIS, DURIEUX et ADVIER: La vaccination anti-amarile comporte-t-elle des dangers dans les régions où la fièvre jaune sévit endémiquement et où les „Stegomyias“ abondent? *Bull. Acad. Méd. Paris*, III. s. **114**, 510 (1935).
- MESSNER u. BAARS: Immunisierung gegen Lyssa der Hunde mit Lyssin. *Zbl. Bakter. I Orig.* **108**, 433 (1928).
- MOLLARD et FINDLAY: Étude étiologique et microbiologique d'un cas de méningo-encéphalite au cours de la sérovaccination anti-amarile. *Bull. Soc. Path. exot.* **29**, 176 (1936).
- MULAS: Valeur comparée de la méthode de FERMI et des autres vaccins phéniqués pour la vaccination antirabique. *Rev. d'Hyg.* **58**, 419 (1936).
- NAUCK u. PASCHEN: Über Züchtung von Pockenvirus in Gewebekulturen bei Verwendung humanisierter Lymphhe. *Zbl. Bakter. I Orig.* **121**, 312 (1931).
- NEDERVEEN, VAN: Vogelpok- en Vaccinevirus. *Tijdschr. Diergeneesk.* **53** (1925).
- NICOLLE et LAIGRET: La vaccination contre la fièvre jaune par le virus amaril vivant desséché et enrobé. *C. r. Acad. Sci. Paris* **201**, 312 (1935).
- PERAGALLO: Untersuchungen über das Aphthenvirus. I. Mitt. Gedeihen des Aphthen-seuchevirus auf der Chorio-Allantois von Hühnerembryonen und seine serienweise Übertragung. *Zbl. Bakter. I Orig.* **140**, 116 (1937).

- PETTE: Die biologischen, anatomischen und pathogenetischen Grundlagen der Therapie bei Poliomyelitis. Dtsch. med. Wschr. 1933 I, 873.
- REMLINGER et BAILLY: La vaccination antirabique du chien au Maroc. Presse méd. 1929, 361.
- — Les vaccins antirabiques phéniqués ou la méthode italienne du traitement de la rage. Presse méd. 1936, 1682.
- — Action de la dilution sur les virus rabiques de la rue. C. r. Soc. Biol. Paris 124, 7 (1937).
- RIVERS and BERRY: Psittacosis. IV. Experimentally induced infections in monkeys. J. of exper. Med. 54, 129 (1931).
- and SCHWENTKER: Vaccination of monkeys and laboratory workers against psittacosis. J. of exper. Med. 60, 211 (1934).
- RUDDER, DE: Die akuten Zivilisationsseuchen. Leipzig: Georg Thieme 1934.
- SCHMIDT: Immunisierung des Meerschweinchens gegen 3 verschiedene Typen von Maul- und Klauenseuchevirus vermittels eines trivalenten Aluminiumhydroxydadsorbates. Z. Immun.forsch. 88, 91 (1936).
- SCHMIDT-JENSEN, SCHMIDT och HANSEN: Om aktiv Immunisering af Marsvin mod Mund-og Klovesyge med højvirulent virus, adsoberet til Aluminiumhydroksyd. Maanedsskr. Dyrlaeg. 48, 1 (1936).
- SCHLOSSBERGER u. KRUMEICH: Über die Behandlung der Poliomyelitis anterior acuta mit Rekonvaleszentserum. Klin. Wschr. 1934 I, 902.
- SCHULTZ, E. W.: Die antigenen Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten. Erg. Hyg. 9, 64 (1928).
- Immunity and prophylaxis in Poliomyelitis. J. amer. med. Assoc. 107, 2102 (1936).
- and GEBHARDT: Antipoliomyelitis serum produced in the horse. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 28, 409 (1931).
- — Zinc sulfate prophylaxis in poliomyelitis. J. amer. med. Assoc. 108, 2182 (1937).
- and HOYT: Studies on the antigenic properties of the ultraviruses. IV. The antigenic properties of herpes virus. The J. of Immun. 15, 411 (1928).
- SCHWEINBURG: Versuche über intravenöse Lyssainfektion. Zbl. Bakter. I Orig. 124, 426 (1932).
- SEIFFERT, G.: Zur Epidemiologie des Gelbfiebers. Münch. med. Wschr. 1937 I, 298.
- SELLARDS et LAIGRET: Nouvelle démonstration de l'efficacité de la vaccine contre la fièvre jaune. C. r. Acad. Sci. Paris 202, 1467 (1936).
- STEFANOPOULO: Sur la vaccination contre la fièvre jaune. Bull. Soc. Path. exot. 29, 359 (1936).
- STRIEGLER u. NAGEL: Virulenz, Infektiosität und immunisierende Eigenschaften des Virus der Maul- und Klauenseuche bei der Vermehrung in der Gewebekultur. Zbl. Bakter. 134, 71 (1935).
- THEILER: Studies on the action of yellow fever virus in mice. Ann. trop. Med. 24, 249 (1930).
- TOUPATCH: La prophylaxie de la peste porcine en Yougoslavie. Bull. mens. Off. internat. Epizoot. 12, 457 (1936).
- TOYODA, T.: Versuche über Infektion und Immunität bei verschiedenen Tierpockenarten. Z. Hyg. 102, 592 (1924).
- TSURUMI, TOYODA and INOUE: Studies on the sheep pox. Jap. med. World 2, Nr 8 (1922).
- VALLÉE, CARRÉ et RIJNHARD: La vaccination contre la fièvre aphteuse. Rev. gén. Méd. vét. 37, 257 (1928).
- WAGENER: Stomatitis vesicularis und Maul- und Klauenseuche. Arch. Tierheilk. 66, H. 3, 4, 5 (1933).
- WALDHECKER: Versuche zur Züchtung des Lyssavirus. Zbl. Bakter. I Orig. 135, 259 (1935).
- WALDMANN: Schutzimpfungen bei Viruskrankheiten der Tiere. Zbl. Bakter. I Orig. 140, Beih., 134 (1937).
- u. TRAUTWEIN: Die Infektion bei Maul- und Klauenseuche. Dtsch. tierärztl. Wschr. 1922 I, 551.
- WERNSTEDT: Epidemiologische Studien über die zweite große Poliomyelitisepidemie in Schweden 1911—12. Erg. inn. Med. 26, 248 (1924).
- YAOI, KANAZAWA and SATO: Ultrafiltration experiments on the virus of rabies. Jap. J. of exper. Med. 14, 73 (1936).
- ZWICK: Klinik der Pocken bei Haustieren. Handbuch der Pockenbekämpfung und Impfung von LENTZ u. GINS. Berlin: Richard Schoetz 1927.

V. Epidemiologie und Bekämpfung der Ankylostomiasis in der Welt¹.

Von

WILHELM HEINE-Gelsenkirchen.

Mit 13 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Vorwort von MAX GUNDEL	157
Einleitung	160
A. Allgemeiner Teil	161
1. Geschichtlicher Überblick über die Ankylostomiasis	161
2. Kurze Übersicht über die geographische Verbreitung der Ankylostomiasis (mit einer Übersichtskarte)	163
3. Krankheitserreger	165
a) Biologie	165
b) Infektionsmodus	169
4. Klinik	171
5. Pathologie	172
6. Diagnose	172
7. Therapie	175
8. Prophylaktische Maßnahmen	178
B. Die Verbreitung der Ankylostomiasis	181
1. Europa	181
a) Deutschland S. 181. — b) Andere europäische Länder S. 187. — c) Zu- sammenstellung der derzeitigen Verbreitung der Ankylostomiasis in den europäischen Ländern S. 196.	
2. Asien	198
3. Australien	213
4. Ozeanien	216
5. Amerika	218
a) Nordamerika S. 218. — b) Mittelamerika S. 224. — c) Westindien (An- tillen) S. 227. — d) Südamerika S. 231.	
6. Afrika	238
C. Schlußfolgerungen und Richtlinien für eine erfolgreiche Bekämpfung der Ankylo- stomiasis	245
Literatur	249

Vorwort

VON MAX GUNDEL.

Die Ankylostomiasis ist in der Welt erheblich weiter verbreitet und von sehr viel größerer gesundheitlicher und bevölkerungspolitischer Bedeutung,

¹ Aus dem Hygienischen Institut des Ruhrgebiets zu Gelsenkirchen. Direktor: Professor Dr. med. et phil. MAX GUNDEL.

als Ärzteschaft und vielfach auch Hygieniker annehmen. Die außerordentliche Wichtigkeit dieser Seuche geht eindrucksvoll aus der von H. BRUNS und W. HEINE im Jahre 1936 mitgeteilten Zahl der Hakenwurmträger hervor, die von ihnen auf 500—600 Millionen Menschen geschätzt wird.

Die Hakenwurmkrankheit hatte um die Jahrhundertwende eine erhebliche Zunahme erfahren und auf Grund der steigenden Erkrankungs- und Befallziffern im deutschen Bergbauggebiet mußte man eine weitere Ausbreitung auch in der bis dahin verschont gebliebenen Bevölkerung anderer Berufskreise befürchten. Um die Jahrhundertwende waren fast 10% aller deutschen Bergarbeiter hakenwurminfiziert. Zu diesem Zeitpunkt setzte unter der Führung der Hygieniker ein energischer Abwehrkampf gegen die Ankylostomiasis ein, der bei straffer Organisation und alleiniger Berücksichtigung erfolgversprechender Methoden der weiteren Ausbreitung der Seuche ein plötzliches Halt gebot. Es kann gar kein Zweifel darüber bestehen, daß *allein durch die um diese Zeit zum Einsatz gebrachten Bekämpfungsmethoden der Ankylostomiasis ihre Schrecken genommen wurden*, da die Krankheit nur in Deutschland seitdem einen fast senkrechten Abfall aufwies, und daß es nur Deutschland und jenen Ländern mit ähnlichen Bekämpfungsmethoden vergönnt war, die Ankylostomiasis im Laufe der Jahre völlig zu beseitigen. Im Jahre 1925 konnte festgestellt werden, daß die Ankylostomiasis für den deutschen Steinkohlenbergbau ein überwundenes Problem geworden war. Die während der letzten Jahrzehnte und auch in weiterer Zukunft laufend im Hygienischen Institut des Ruhrgebiets zu Gelsenkirchen ausgeführten mikroskopischen und kulturellen Untersuchungen auf den Erreger der Ankylostomiasis beweisen, daß nicht nur die Ankylostomiasis als Krankheit, sondern auch der außerordentlich starke Befall aus den deutschen Zechengebieten verschwunden ist.

Dieser große Erfolg in der Bekämpfung einer ansteckenden Krankheit ist in der Kulturwelt als fast einzigartig zu bezeichnen und kann jenen Triumphphen unserer Wissenschaft als gleichwertig zur Seite gestellt werden, die in der Bekämpfung sowohl gemeingefährlicher Krankheiten, wie Pocken, Cholera und Pest, oder einheimischer Seuchen und Infektionen, wie Typhus, Diphtherie usw., erzielt werden konnten.

Gerade die Ankylostomiasis und ihre Bekämpfung zeigen meines Erachtens so eindrucksvoll wie es nur möglich sein kann, daß die ätiologische Seuchenforschung in Deutschland auf dem richtigen Wege gewesen ist. Man kann unmöglich mehr von den Bekämpfungsmethoden einer Seuche verlangen, als wenn es ihnen gelungen ist, diese Infektionskrankheit bis auf den letzten Fall und auf den letzten Träger auszurotten. Die Seuche, die noch vor wenigen Jahrzehnten als Berufskrankheit eine für Deutschland so lebenswichtige Industrie und Bevölkerungsgruppe wie den Steinkohlenbergbau und die Bergarbeiterschaft gefährdete und heimsuchte, konnte bis auf den allerletzten Rest beseitigt werden. Bei Beginn der Bekämpfung der Ankylostomiasis waren im Ruhrkohlengebiet von 234 Zechen 115 verseucht. Wurden bei der ersten Musterung in diesen Zechen noch 13948 Bergleute als infiziert gefunden, so konnten seit dem Jahre 1935 trotz Tausender von Untersuchungen weder Ankylostomiasiserkrankte noch Keimträger ermittelt werden. Diese Ausrottung der Hakenwurmplage in dem deutschen Steinkohlenbergbau ist ein hundertprozentiger Erfolg und ein solches Ergebnis kann wohl mit Recht als fast einzigartig dastehend in der

Welt bezeichnet werden. *Solche Erfolge sollten aber gewisse Kritiker an Arbeitsmethoden der Hygieniker und Mikrobiologen etwas bescheidener machen.*

So darf denn auch die deutsche Wissenschaft und insbesondere die deutsche Hygiene und Mikrobiologie stolz darauf sein, daß die Bekämpfung der Ankylostomiasis zur Ausrottung dieser Seuche in Deutschland und bei Anwendung der gleichen Bekämpfungsmethoden auch in anderen Ländern geführt hat. Die hervorragende Arbeit auf diesem Gebiete ist gebunden an die Namen LOOSS, BRUNS, LÖBKER und TENHOLT. Sie schufen im Verein mit den Bergbehörden ein Bekämpfungsprogramm, das, abgesehen von kleinen Änderungen, auch heute noch in fast allen befallenen Ländern zur Durchführung gelangt.

In Deutschland stützte sich die systematische Bekämpfung der Ankylostomiasis im wesentlichen auf zwei Maßnahmen, um die sich die übrigen gruppierten. Sie bestanden erstens in der Sorge für eine einwandfreie Beseitigung der Fäkalien unter Tage durch Bereitstellung von zahlreichen Abortkübeln, in der Aufklärung der Belegschaft und in der strengen Bestrafung der Zuwiderhandelnden, dann zweitens in dem Aufsuchen und in der Heilung aller Fälle von Ankylostomiasis sowie der Beseitigung der Ankylostomenträger. Mit welcher Energie allein die Bekämpfung im deutschen Ruhrkohlengebiet durchgeführt worden ist, mag ersichtlich sein aus der Zahl der mikroskopischen Untersuchungen, die auf mehr als 8 Millionen zu schätzen ist. Diese Untersuchungen ergaben, daß unter 188730 unter Tage beschäftigten Bergleuten im Jahre 1902 17161 = 9,09% Wurmträger vorhanden waren. Die Bekämpfung richtete sich zunächst in erster Linie gegen die Ankylostomiasis-*Erkrankten*. Im Jahre 1902 wurden 1872 Bergleute mit den Erscheinungen einer sekundären Anämie ermittelt. Seit dem Jahre 1911 ist bis heute kein einziger Fall von Ankylostomiasis-Erkrankung mehr im Ruhrkohlengebiet bekanntgeworden. Diese Tatsache stützt sich auf die Ergebnisse der noch dauernd vom Hygienischen Institut des Ruhrgebiets zu Gelsenkirchen ausgeführten mikroskopischen und kulturellen Untersuchungen, dann aber auch auf die Beobachtungen der Knappschaftsärzte und der Krankenhäuser.

Die an der Bekämpfung der Hakenwurmkrankheit im Ruhrgebiet Beteiligten begnügten sich aber nicht nur damit, die erkrankten Bergleute von ihren Parasiten zu befreien, sondern sie dehnten vielmehr auch ihre Untersuchungen auf die „gesunden“ Wurmträger aus, um das Endziel, nämlich die Ausrottung der Hakenwurmkrankheit, erreichen zu können. Daß diese Maßnahme richtig war, mag daraus ersichtlich sein, daß wir von einer Beseitigung dieser Seuche erst vom Jahre 1930 an sprechen können. Wären die Untersuchungen nicht mit dieser Gründlichkeit zu Ende geführt worden, so hätte es zu einem erneuten Einbruch der Krankheit kommen können. Auch heute noch sind diese Untersuchungen nicht überflüssig. *Die weitere Überwachung muß das einmal Erreichte unter allen Umständen erhalten, da sowohl in Gegenwart als auch in Zukunft bei der außerordentlich großen Bedeutung des Bergbaus ein Neuauftreten dieser Seuche verhindert werden muß.*

Wir wollen es an dieser Stelle nicht unterlassen, nochmals darauf hinzuweisen, daß dieses Ergebnis nicht etwa auf Zufälligkeiten beruht oder in etwa durch Änderungen der meteorologischen oder sonstigen Verhältnisse zu erklären ist, sondern einzig und allein auf die zielbewußte systematische Zusammenarbeit

aller in Betracht kommenden Stellen, der Arbeitgeber, der Arbeitnehmer, der Bergbehörden und vor allem der Hygieniker, zurückzuführen ist.

In Deutschland gestaltete sich die Bekämpfung der Ankylostomiasis insofern leichter als in vielen tropischen und subtropischen Ländern, als es sich bei uns „nur“ um eine Berufskrankheit der unter Tage beschäftigten Bergleute handelte und keine endemische Verseuchung weiter oder fast aller Bevölkerungskreise vorlag, doch kann diese Tatsache die grandiose Wirkung der zum Einsatz gelangten Bekämpfungsmaßnahmen in ihrem Wert und in ihrer Bedeutung nicht herabsetzen! Die von Herrn Kollegen HEINE in sorgfältiger Arbeit gegebene Übersicht soll aber nicht nur ein Denkmal für diese hervorragenden Leistungen deutscher Forscher sein, vielmehr soll sie zugleich zeigen, von welcher außerordentlichen Bedeutung die Ankylostomiasis selbst heute noch für viele Länder und Weltteile ist. Die Darstellung über den gegenwärtigen Stand der Hakenwurmkrankheit in der Welt wird zugleich die Ausarbeitung besonderer Richtlinien bringen, deren Einsatz und Berücksichtigung zu einer weiteren und erfolgreichen Bekämpfung dieser Seuche gerade auch in den tropischen und subtropischen Ländern führen möge. Stets wird hierbei auf die europäischen Feststellungen Bezug genommen, da die in diesen Ländern gewonnenen Erfahrungen in ziemlich weitem Umfange trotz anderer Sitten und Gebräuche auch auf tropische und subtropische Gebiete zu übertragen sind.

Einleitung.

Die Ankylostomiasis — Hookworm disease — Hakenwurmkrankheit — hat heute für Deutschland fast nur noch ein geschichtliches Interesse; denn schon seit ungefähr 25 Jahren kann diese Krankheit bei uns als ausgerottet gelten.

Im Gegensatz hierzu wütet diese Seuche nach wie vor in der ganzen Welt und hier besonders in den tropischen und subtropischen Ländern und scheint trotz einer seit Jahrzehnten organisierten Bekämpfung (Rockefeller Foundation) eine immer größere Verbreitung anzunehmen. Ihre Verbreitung ist in diesen Ländern so erheblich, daß sie in jenen Gebieten immer noch zu den großen Volksseuchen gerechnet werden muß. Einige Forscher behaupten sogar, daß die Ankylostomiasis für die Tropen und Subtropen eine größere Bedeutung habe als alle anderen Tropenkrankheiten insgesamt. Nach einer Zusammenstellung aus dem Jahre 1935 belief sich die geschätzte Zahl der mit Ankylostomen behafteten Menschen auf der ganzen Erde auf rund 500—600 Millionen (BRUNS und HEINE). Selbstverständlich sind nicht alle in Frage kommenden Menschen schwer infiziert, sondern der größte Teil hat wohl als „gesunde Wurmträger“ zu gelten, die zeitweise verhältnismäßig wenig oder gar nicht von ihrer Infektion belästigt werden. Andererseits treten aber auch zahlreiche außerordentlich schwere Fälle auf, so daß von manchen ausländischen Autoren angenommen wird, daß die Zahl der dauernd schwer unter der Krankheit leidenden Menschen viele Millionen beträgt, und daß jährlich Hunderttausende, vielleicht sogar Millionen ihr erliegen. Die kulturelle und wirtschaftliche Bedeutung, die dieser Krankheit von allen Autoren beigelegt wird, ist außerordentlich groß. Die körperliche und geistige Entwicklung der schwer an Ankylostomiasis erkrankten heranwachsenden Jugend bleibt stark zurück. Die Arbeitsfähigkeit der einzelnen Menschen, denen die Krankheit infolge der zahlreichen kleinen, aber sich

summierenden Blutverluste erhebliche Kräfte nimmt, ist stark beeinträchtigt. Infolge ihrer weiten Verbreitung wird sich der wirtschaftliche Schaden, den die Menschheit durch die Ankylostomiasis erleidet, auf viele hundert Millionen Mark jährlich belaufen.

Alle diese Umstände im Vergleich zu der Bedeutungslosigkeit, zu der die Krankheit infolge der getroffenen Maßregeln in Deutschland herabgesunken ist, lassen es als notwendig erscheinen, einmal eine Abhandlung über die Verbreitung der Ankylostomiasis in der Welt zu schreiben mit dem gleichzeitigen Hinweis auf die großen Erfolge, die durch folgerichtige Bekämpfung in Deutschland erzielt worden sind.

Über die Verbreitung der Krankheit in der gemäßigten Zone sind wir durch eine Reihe von Arbeiten, die aus den verschiedenen Ländern in den letzten Jahren erschienen sind, verhältnismäßig gut unterrichtet. Dagegen liegen über den Stand der Ankylostomiasis in den tropischen und subtropischen Ländern aus jüngerer Zeit mit Ausnahme einer kleineren Zusammenstellung aus dem Jahre 1936 noch keine zusammenfassenden Berichte vor. In der vorliegenden Arbeit soll nun auf Grund der neuesten Literaturangaben aus allen Erdteilen ein zusammenfassender Überblick über den gegenwärtigen Stand der Ankylostomiasis in der Welt gegeben werden, wobei wir nicht nur auf die epidemiologisch wichtigen Gesichtspunkte hinweisen werden, sondern besonders auch die großen Verdienste deutscher Forscher hervorheben wollen, die diese Seuche durch systematische und zielbewußte Arbeit in deutschen Grubengebieten so erfolgreich bekämpft haben.

A. Allgemeiner Teil.

Wenn wir der eigentlichen Abhandlung unserer Arbeit, nämlich der Verbreitung der Ankylostomiasis in der Welt, einen kurzen allgemeinen Teil voranstellen, so geschieht das nicht nur, um einmal die wichtigsten Abschnitte aus der Biologie des Krankheitserregers, der Klinik, Diagnose usw. zu wiederholen, sondern vielmehr um neuere Forschungen und Ansichten zu Worte kommen zu lassen, um dadurch wiederum neue Wege zu finden und anzuzeigen, die zur Ausrottung dieser Weltplage beitragen könnten.

1. Geschichtlicher Überblick.

Im folgenden soll zunächst ein kurzer geschichtlicher Überblick über die Ankylostomiasis gegeben werden.

Bereits viele Jahrhunderte vor Christus war die Ankylostomiasis den in den tropischen Gebieten lebenden Völkern bekannt. Schon 1600 v. Chr. wurde in dem *Papyrus Ebers* und in dem *Papyrus Brugsch* eine Krankheit beschrieben, die A A A oder U H A genannt wurde, deren Symptome denen der Ankylostomiasis gleichen sollen. 440 v. Chr. beschreibt HIPPOKRATES eine Minenendemie, ebenso 50 v. Chr. bzw. 50 n. Chr. LUCRETIVS und LUCAN.

Ganz sicher wurde die Ankylostomiasis zum ersten Male von AVICENNA beschrieben. Die Klinik dieser „Rundwurminfektion“ ist dieselbe wie die der Ankylostomiasis. Eine besondere Form endemischer Anämie (Hydropsie) erkannten PISO 1611 in Brasilien, PÈRE LABAL 1633 in Guadeloupe und BRYAN EDWARDS 1743 in Jamaika. Auch diese Anämien waren wiederum nichts anderes als die Folgezustände der Ankylostomiasis. In fast allen tropischen Ländern

war zu dieser Zeit schon die Ankylostomiasis der ansässigen Bevölkerung bekannt, und zwar unter vielen einheimischen, sogar lokalen wie auch unter verschiedenen wissenschaftlichen Namen, von denen wir einige anführen möchten: Ankylostomiasis, Uncinariasis, Dochmiosis, Hookworm disease, Ankylostomenanämie, ägyptische und tropische Chlorose, Anémie des pays chauds, Hypoaemia brasiliensis, Wurmkrankheit, Tunnelkrankheit, Bergkachexie, Bergarbeiter- und Ziegelbrenneranämie usw. Besonders stark verbreitet war diese Erkrankung in den Südstaaten der USA., den mittelamerikanischen Ländern und den tropischen und subtropischen Teilen von Südamerika; hier war sie als solche auch schon lange erkannt. Um 1800 wurde sie unter anderen von PITT und THOMPSON beschrieben. Aus Afrika soll sie durch Negersklaven eingeschleppt worden sein. FROELICH nannte den Erreger 1789 „Hakenwurm“. 1838 fand DUBINI in Mailand bei 100 Sektionen im Duodenum des Menschen 20mal Ankylostomen. OMODEI beschrieb 1843 den Erreger und nannte ihn Ankylostomum duodenale. SIEBOLD wies ihn 1845 der Strongyloidesgruppe zu. 1854 wurde die pathologische Bedeutung der Ankylostomiasis durch GRIESINGER in Ägypten erkannt, wo die Krankheit in endemischer Form herrschte.

In Europa wies PERRONCITO nach, daß die schweren Anämien der Gotthardt-tunnelarbeiter durch das Ankylostomum duodenale verursacht waren. Hiermit waren auch gleichzeitig die Anämien bestimmter Berufsgruppen wie Minenarbeiter, Ziegelbrenner, Bergarbeiter usw. nachgewiesen.

Die mikroskopische Diagnose der Ankylostomiasis wurde 1878 durch GRASSI und PARONA aus den mit dem Stuhl ausgeschiedenen Eiern festgelegt.

LEUKART stellte 1866 experimentell die orale Übertragung der Ankylostomiasis fest, die 1877 von LEICHTENSTERN bestätigt wurde. LOOSS wies 1898 durch genaue Versuche nach, daß die transdermale Übertragung durch die Ankylostomumlarven genau so wichtig sei wie die orale. Dies bestätigen unter anderen auch BRUNS, HERMANN und TENHOLT. Diese Entdeckung, daß eben die transdermale Infektion die bei weitem größte Rolle spielt, war von überaus wichtiger Bedeutung für die Epidemiologie und Prophylaxe der Ankylostomiasis.

Um die Erforschung der Biologie des Ankylostomum duodenale, ferner auch um seine Beziehungen zum Menschen hat sich besonders FÜLLEBORN verdient gemacht.

1902 fand STILES eine besondere, vom Ankylostomum duodenale abweichende Form, den „Necator americanus“, auch „Uncinaria americana“ genannt. Er wies nach, daß der Necator americanus neben dem Ankylostomum duodenale die wichtigste Ursache für die Verseuchung der Südstaaten der USA., von Mittelamerika und den zugehörigen Inseln und von den südamerikanischen Staaten war. Spätere Untersuchungen stellten fest, daß der Necator americanus auch in großen Gebieten Asiens, in Australien und Afrika prädominierend ist. Trotzdem kommen aber in fast allen tropischen Gebieten das Ankylostomum duodenale und der Necator americanus zusammen vor, so z. B. auf den Südseeinseln, Philippinen, Britisch-Indien, Ceylon, Niederländisch-Indien, Hinterindien, Südchina; dagegen ist das Ankylostomum duodenale in gewissen nordchinesischen Distrikten, in Japan, Ägypten und Nordafrika anzutreffen. Der Necator americanus wurde dann auch in Italien und an anderen Orten Europas durch aus Südamerika zurückgekehrte Arbeiter eingeschleppt. Allerdings konnte er sich hier nicht ausbreiten.

Mit gewissen Ausnahmen dürfte es wohl als Tatsache gelten, daß das Ankylostomum duodenale mehr der subtropischen und gemäßigten Zone, der Necator americanus mehr der tropischen Zone zugehört.

1909 begann dann die *Rockefeller Foundation (1913 International Health Commission)* die Bekämpfung der Ankylostomiasis im großen Maßstabe, nachdem bereits kurz zuvor ASHFORD und KING infolge der großen Verbreitung und hohen Sterblichkeitsziffer an Ankylostomiasis in Porto Rico die Bekämpfung empfohlen hatten. Wie weit nun eigentlich die Rockefeller Foundation bis heute mit ihrer Bekämpfung gekommen ist, und welche Erfolge sie damit in den tropischen und subtropischen Ländern erzielt hat, darauf werden wir erst im Verlauf der Arbeit genauer eingehen können.

2. Kurze Übersicht über die geographische Verbreitung der Ankylostomiasis.

Die Ankylostomiasis ist anscheinend in allen tropischen und subtropischen Ländern verbreitet. Während sie in der gemäßigten Zone nur als Krankheit bestimmter Berufsgruppen auftritt, wie z. B. bei den Bergleuten — wir möchten aber schon an dieser Stelle darauf hinweisen, daß dort nur solche Bergwerke damit verseucht waren bzw. sind, in denen ähnliche Vorbedingungen wie in den Tropen und Subtropen vorhanden sind —, ist sie in den Tropen und Subtropen eine Volkskrankheit von zum Teil größter bevölkerungspolitischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung. *Von hervorragender Wichtigkeit für die geographische Verbreitung sind die klimatischen Bedingungen, nämlich eine Durchschnittstemperatur von etwa 20—30° C und eine jährliche Niederschlagsmenge von mindestens 400 mm.* Als wichtige Faktoren kommen ferner örtliche Verhältnisse wie Bodenverschmutzung, Barfußgehen, Unreinlichkeit usw. in Betracht. Mit Ankylostomiasis verseucht können alle Gebiete sein, die etwa in einer Zone zwischen dem 30. Grad südlicher Breite bis zum 36. Grad nördlicher Breite liegen. Um diesen Gürtel ein wenig genauer anzugeben, möchten wir sagen, daß die Nordgrenze etwa folgendermaßen zu ziehen sein wird: In den Vereinigten Staaten von Nordamerika bilden die Nordgrenzen von Nord-Carolina, Tennessee, Arkansas und Oklahoma die Begrenzung; in Europa zieht sie dann durch die Halbinseln Spanien, Italien und Griechenland, deren südliche Hälften zum Teil mit Ankylostomiasis verseucht sind, erstreckt sich dann weiter südlich von Kleinasien, schließt die Halbinsel Arabien und auch Syrien mit ein, zieht dann nördlich am Himalaya vorbei, durchkreuzt China, zieht weiter mitten durch Korea und endet schließlich im südlichen Teil von Japan. Die Südgrenze verläuft folgendermaßen: Sie beginnt in Südamerika nördlich von Uruguay, in Afrika durchschneidet sie die Südspitze dieses Erdteils, nämlich die Kapländer und Natal, in Australien erstreckt sie sich bis zur Südgrenze von Queensland und schließt dann auch alle Südseeinseln mit Ausnahme von Neuseeland mit ein.

In den übrigen Ländern sind nur solche Gebiete ankylostomiasisverseucht, wo das Klima für die Entwicklung des Erregers günstig ist, ferner noch Tunnels und Bergwerke mit tropischen Verhältnissen.

Wenn man bedenkt, daß in dem soeben beschriebenen Gürtel schätzungsweise $\frac{1}{3}$ der Menschheit lebt, daß ferner aber auch noch in Ländern außerhalb dieses Gürtels häufig Krankheitsherde anzutreffen sind, so geht daraus bereits die große Bedeutung und Ausbreitung dieser Weltplage hervor.

3. Krankheitserreger.

a) **Biologie.** Verhältnismäßig kurz nur möchten wir auf die Biologie des Krankheitserregers eingehen, da ja unter anderen LEICHTENSTERN, LOOSS, BRUNS (1) und CHANDLER (1) ganz ausführlich schon des öfteren darüber berichtet haben.

Das *Ankylostomum duodenale* gehört zur Klasse der Nematoden, unter denen besonders viele Gattungen vorkommen, die parasitisch lebende Würmer umschließen. Solche sind z. B. die Ascariden, die Oxyuriden, die Strongylisten, die Trichotracheliden, die Filariaden und die Anguilluliden. Das *Ankylostomum duodenale* gehört zur Gattung der Strongylisten, die sich dadurch auszeichnen, daß einmal ihre Mundöffnung mit meist 6 Papillen umstellt ist, ferner daß die Männchen am Hinterende in der Umgebung der Kloake eine Bursa copulatrix besitzen, ein schirmförmiges Gebilde, das bei der Begattung zum Umfassen und Festhalten der Weibchen dient. Nach der Beschaffenheit der Mundöffnung und Bursa copulatrix werden verschiedene Untergattungen der Strongylisten unterschieden. Hiervon ist für die menschliche und tierische Pathologie die Species *Ankylostomum* oder *Dochmius* oder *Uncinaria* wohl die wichtigste.

Beim Menschen können nun zwei Arten vorkommen: das *Ankylostomum duodenale* Dubini und der *Dochmius* oder *Necator americanus* Stiles; ferner gehören zu dieser Gruppe auch noch einige bei Haustieren vorkommende Arten, die sich nur etwas, und zwar in der Form der Mundkapsel und der Bursa copulatrix unterscheiden. Es seien hiervon erwähnt das bei Hunden vorkommende *Ankylostomum caninum* und *Ankylostomum stenocephalum*.

Das *Ankylostomum duodenale* kommt ausschließlich beim Menschen vor. Der Körper des Parasiten ist rund, beim Männchen nach vorn zu etwas dicker als hinten. Die Farbe ist gelblich-weiß oder leicht rötlich. Eine derbe Epidermis umschließt den ganzen Körper. Die Länge des männlichen Tieres beträgt etwa 8—12 mm, seine Breite 0,5—0,7 mm. Von den Weibchen sind sie leicht durch die Bursa copulatrix zu unterscheiden; die Breite der Weibchen beträgt etwa 1—1,2 mm. Im geschlechtsreifen Alter erreichen die Weibchen eine Länge von 12—18 mm, ihre Dicke beträgt etwa 0,8—1,2 mm. Das hintere Ende läuft in einer konischen Spitze aus. Das Kopfende ist nach dem Rücken zu leicht umgebogen. Am vorderen Ende hat das *Ankylostomum duodenale* eine große, mit einem starken Chitinrand versehene Mundkapsel, die an ihrem freien Rande 4 größere ventralwärts gestellte und 2 kleinere dorsalwärts gestellte, hakenförmige Chitinleisten, „Zähne“, aufweist. Im Innern befinden sich außerdem noch 3 Zahnleisten. Die Cervicaldrüse, die etwa die Hälfte des Körpers durchzieht und neben dem äußeren Hakenzahn auf jeder Seite mündet, soll ein giftiges Sekret absondern. An die Mundkapsel schließt sich der Oesophagus an, der in das Darmrohr übergeht, welches den ganzen Wurmkörper durchzieht, um schließlich nahe am hinteren Ende, beim Männchen in der die Bursa copulatrix umgebenden Kloake, beim Weibchen etwas oberhalb des hinteren Körperendes in der Analöffnung zu endigen. Den größten Teil des Körpers aber nimmt der Genitalapparat ein. Beim Männchen sind es die stark gewundenen Hodenkanälchen, die den Anfangsteil des Darmes umgeben, daran schließt sich die Samenblase an, von der ein Ductus ejaculatorius den Samen in die Bursa copulatrix hineinleitet. Als besondere Begattungsorgane sind zwei Spicula zu nennen, die mit Hilfe besonderer Muskeln bei der Begattung aus der

Kloake hervorgestoßen werden und in die Scheide des weiblichen Tieres eindringen. Der weibliche Genitalapparat setzt sich aus den Ovarialschlingen zusammen, die in einen doppelten Uterus einmünden; der ganze Uterus ist bei geschlechtsreifen Tieren angefüllt mit einer Anzahl glasheller Eier, deren Dotter 2—4 Furchungskugeln aufweist. Bei der Begattung umschließt das Männchen mit den beiden seitlichen Lappen der Bursa die Geschlechtsöffnung des Weibchens, führt die Spicula in die Vagina ein und läßt so den Samen in das Innere des weiblichen Geschlechtsapparates eintreten. Bei Sektionen und auch bei Abtreibungskuren findet man häufig in Kopulation begriffene Paare. Man nimmt an, daß die Tiere infolge der Abscheidung einer kittähnlichen Substanz durch das Männchen fest aneinander haften bleiben (Abb. 2).

Diese Beschreibung gilt im wesentlichen auch vom *Necator americanus*, den STILES im Jahre 1902 entdeckte.

Das *Ankylostomum duodenale* und der *Necator americanus* unterscheiden sich durch folgende Merkmale: Beim *Ankylostomum duodenale* ist die nach der Dorsalseite zu gerichtete Krümmung nur gering, während sie beim *Necator americanus* viel stärker, oft rechtwinkelig ist. Ferner ist die Mundkapsel des *Necators* viel kleiner, fast kugelförmig. Der *Necator* ist nicht wie das *Ankylostomum* mit den am freien Rande der Mundkapsel befindlichen vier ventralen Chitinzähnen ausgestattet, besitzt aber dafür zwei Platten mit schneidendem Rande, die von beiden Seiten nach der Mittellinie hinziehen und in der Mitte eine

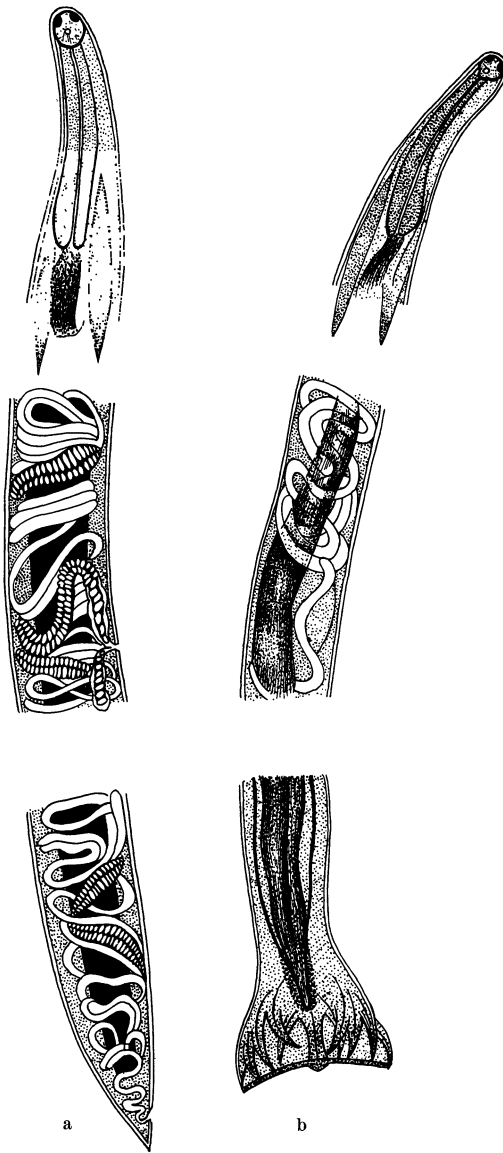


Abb. 2. a Erwachsener weiblicher Ankylostomenwurm, oben Kopfende mit Mundöffnung, Oesophagus und Cervicaldrüsen, in der Mitte Mittelteil mit seitlich liegender Geschlechtsöffnung, unten Schwanzende mit seitlich gelegener Afteröffnung. b Erwachsener männlicher Ankylostomenwurm, oben Kopf-, unten Schwanzende mit Bursa copulatrix. Vergrößerung bei beiden Abbildungen 600fach.

fast herzförmige Mundöffnung umfassen. Die Seitenteile der Bursa copulatrix sind beim *Necator* etwas länger als breit, so daß die Bursa zweilappig erscheint. Beim weiblichen Tier findet sich die Genitalöffnung vor der Körpermitte, beim

Ankylostomum duodenale dagegen ist sie hinter der Körpermitte gelegen. Endlich zeigen auch noch die Eier gewisse Verschiedenheiten, beim Ankylostomum sind sie „eirund“, während die Eier des Necators etwas länger gestreckt sind.

Über die Schädigungen, die von beiden Wurmsorten ausgehen, kann man heute sagen, daß im allgemeinen das Ankylostomum duodenale für schädlicher angesehen werden muß. Dieses ist einmal auf das doppelte Gewicht des Ankylostomum und die damit verbundene erheblich gesteigerte Nahrungsaufnahme zurückzuführen. Ferner sind die Darmverletzungen, die durch das Ankylostomum hervorgerufen werden, viel schwerer als die des Necator americanus. Necatoren machen im allgemeinen nur geringe, wenig nachblutende Verletzungen.

Bei Sektionen oder Abtreibungskuren findet man bedeutend weniger männliche als weibliche Tiere. LEICHTENSTERN nimmt an, daß die Männchen zum Zwecke der Kopulation wohl häufiger ihren Platz wechseln. Demzufolge muß also die Anzahl der weiblichen Tiere die der männlichen, besonders bei älteren Ankylostomiasiserkrankten, übertreffen. Die Lebensdauer des Parasiten im menschlichen Körper wird verschieden lang angegeben. BRUNS (1) fand bei Bergleuten, daß eine 4 $\frac{1}{2}$ jährige Trennungszeit von der Infektionsstelle nicht ausreichte, um sie von ihren Würmern zu befreien. Nach Angabe aller Autoren erfolgt zweifellos bereits im ersten Jahre eine Abnahme der Würmer, aber dennoch kann man nach BRUNS (1) wohl annehmen, daß sie wenigstens mehrere Jahre im Wirtskörper leben bleiben. Es sind Fälle bekannt geworden, daß Menschen, die 5—6, ja bis zu 8 Jahren der Infektionsmöglichkeit nicht mehr ausgesetzt waren, dennoch Ankylostomen beherbergt haben.

Die Anschauung, daß die äußerste Lebensdauer der Ankylostomen 8—10 Jahre beträgt, dürfte heute wohl als falsch angesehen werden. In unserem Institut sind zwei Fälle bekanntgeworden, die sich bereits vor mehr als 15 Jahren in Brasilien mit Ankylostomen infizierten, und die heute noch, obwohl zu einer Reinfektion nie die Möglichkeit bestand, Ankylostomen beherbergen.

Über die Ernährung des Parasiten im Darmkanal gibt es zwei verschiedene Anschauungen. LEICHTENSTERN behauptet, sie seien Blutsauger. Er bewies das damit, daß er bei Sektionen oder Abtreibungskuren den Darmkanal des Parasiten mit Blut gefüllt sah. Er fand ferner, daß oft unverdaute Blutkörperchen aus dem After ausgeschieden wurden, und aus diesem Grunde nahm er an, daß sie nur von der Blutflüssigkeit lebten. Sie entziehen also dem Wirtskörper unverhältnismäßig größere Blutmengen und aus diesem Grunde nannte er sie auch „Luxusschmarotzer“.

Die zweite Anschauung stammt von Looss. Er fand bei Sektionen oft Fetzen der Darmschleimhaut im Innern des Darmes der Würmer. Aus diesem Grunde nimmt er an, daß sie sich im wesentlichen nur von der Darmschleimhaut des Wirtes ernähren, deren zellige Elemente sie durch die im Oesophagus ausmündenden Drüsen zur Auflockerung bringen. Es bedeutet also jede Bißstelle des Parasiten ein Loch im Darm, und da sie nun sehr oft ihren Platz wechseln, kommen auf diese Weise große Zerstörungen der Darmschleimhaut zustande. Die Blutungen sind also hierbei nur von sekundärer Bedeutung. Andererseits hat man beobachtet, daß die Bißstellen des Parasiten oft stark nachbluten, was man auf ein durch die Kopfdrüsen des Wurmes ausgeschiedenes, gerinnungshemmendes Ferment zurückgeführt hat.

Die Befruchtung der Eier geht bereits im Körper des Muttertieres vor sich. Durch die Vagina und Vulva gelangen sie in den Darm des Wirtes; mit den Faeces werden sie dann nach außen befördert. GRASSI entdeckte sie als erster in Faeces und benutzte sie auch als erster zur Diagnose. Über die Zahl der von einem weiblichen Tier täglich ausgeschiedenen Eier gehen die Ansichten der Forscher weit auseinander. Jedenfalls ist sie sehr groß; so gibt sie LEICHTENSTERN mit 6000—8000, BAERMANN mit 2200, STOLL mit 9000 an. Ob die Eierproduktion unverändert anhält oder ob die Weibchen nach einer gewissen Anzahl von Jahren steril werden, ist noch nicht sicher entschieden.

Die Frage, wieviel Würmer erforderlich sind, um eine schwere Anämie hervorzurufen, beantwortet THORNHILL dahin, daß 500 Würmer imstande seien, bei ihrem Wirt in 1—1½ Jahren Zeichen einer schweren Anämie hervorzurufen. Bei einer sehr großen Anzahl von Würmern — man fand bei Sektionen 3000, ja bis 5000 Würmer — führt die Krankheit unter den Zeichen einer sehr schweren Anämie rasch, meistens in wenigen Wochen, zum Tode.

Die mit den Faeces ausgeschiedenen Eier haben eine charakteristische Gestalt. Sie sind 55—60 μ groß und etwa 35—40 μ breit. Die Größe des Eies des *Necator americanus* beträgt nach LOOSS etwa 64—72 μ , die Breite 36 μ . In frischen Faeces sind sie leicht an ihrer eigentümlichen starken Lichtbrechung zu erkennen. Ihre Gestalt ist beim *Ankylostomum*, wie schon früher gesagt, eirund, sie sind umgeben von einer glashellen, eigentümlich konturierten Hülle. Der Dotter, der grauglänzend aussieht, ist in 2—4—6, seltener in 8 Furchungskugeln geteilt. Eine Weiterentwicklung kann im Darm wegen der anaeroben Verhältnisse nicht stattfinden (s. Abb. 3).

Die Entwicklung der Eier zu Embryonen und zu freilebenden Larven hängt vom Sauerstoffzutritt und von einer gewissen höheren Temperatur ab. Fehlt der Sauerstoff und ist die Temperatur etwa unter 15—17°, so schreitet die Entwicklung nicht weiter fort. Die Eier bleiben allerdings noch einige Tage, ja sogar bis zu 6—8 Wochen lebensfähig, sterben dann aber ab. Die für die Entwicklung günstigste Temperatur liegt etwa zwischen 28 und 30° C. Bei dieser Temperatur ist in 1—2 Tagen in den Eiern die Entwicklung zum Embryo und nach 3—5 Tagen die Weiterentwicklung zur Larve abgeschlossen.

Die Weiterentwicklung des Eies geht so vor sich, daß die Furchungskugeln des Dotters sich weiter teilen. Es bildet sich allmählich eine sog. Morula. Durch Einstülpung entsteht daraus die Gastrula. In diesem Stadium kann man bereits Kopf- und Schwanzende des Tieres erkennen. Unter lebhaften Bewegungen im Innern des Eies wächst der Embryo dann in die Länge, bis er nach 1 bis 2 Tagen an einem Pol des Eies die Hülle durchbricht und zur freilebenden Larve wird. Ihre Länge beträgt dann etwa 250 μ und ihre Breite 16—18 μ . In weiteren 2—3 Tagen wächst dann die Larve zur 2—3fachen Länge ihrer ursprünglichen Größe. Die äußere Haut wird abgestoßen, die Larve streckt sich immer mehr und mehr in die Länge; die neue Haut umgibt das ganze Tier in Gestalt einer glänzenden Hülle. Die Entwicklung zur eingekapselten oder encystierten Larve ist damit abgeschlossen. In diesem Zustande können die Larven lange Zeit leben, wenn sie vor Schädlichkeiten geschützt sind, etwa 8—12 Monate, ja bis zu 1½ Jahren. Die Larve gebraucht dann zu ihrem Unterhalt die in ihrem Darmepithel abgelagerten Reservestoffe. Die Larven zeichnen sich durch eine

lebhafteste Beweglichkeit aus. Den Weg, den sie pro Stunde zurückzulegen imstande sind, beträgt sicher einige Zentimeter.

Die Eier und Larven sind gegen Austrocknen nur wenig widerstandsfähig; Temperaturen, die zwischen 10 und 45° C liegen, vertragen sie, ohne Schaden zu nehmen, Erwärmen auf 52° C tötet sie augenblicklich. Sauerstoffmangel tötet sie in wenigen Tagen ab. Gegen Chemikalien sind sie infolge ihrer Chitinhülle sehr widerstandsfähig.

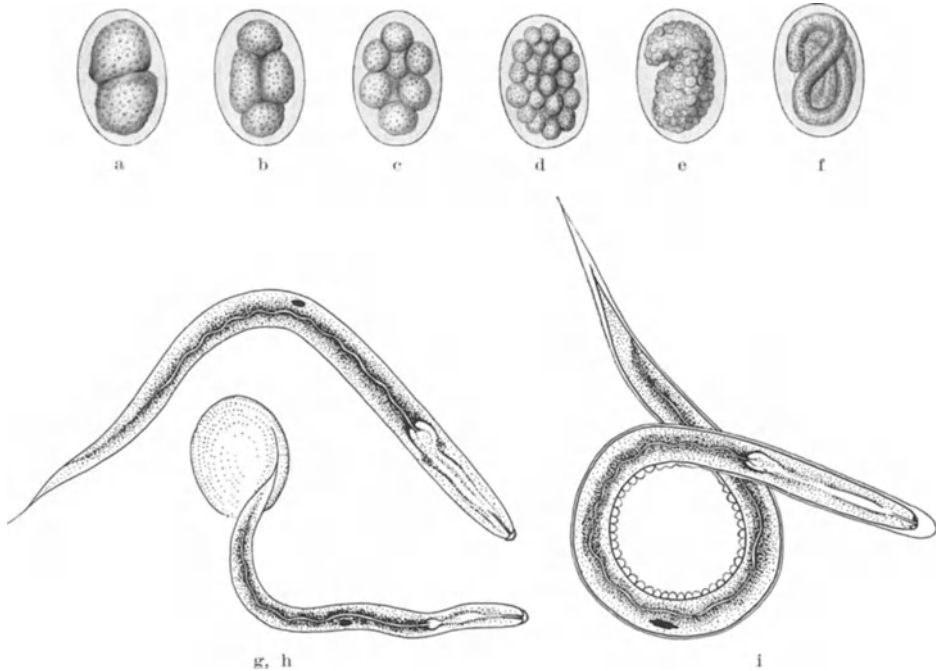


Abb. 3, a–i. Entwicklung des Eies zur eingekapselten Larve. a–c in frischen Faeces gefundene Formen von Ankylostomenlarven; d Morulastadium; e Gastrulaform; f beweglicher Embryo im Ei; g aus dem Ei ausschließende Ankylostomularve; h junge, d. h. nicht encystierte Ankylostomularve; i encystierte (eingekapselte) Ankylostomularve. Vergrößerung der Abb. a–h etwa 500fach, der Abb. i etwa 200fach.

Mit der Encystierung ist die Entwicklung der freilebenden Larve abgeschlossen. Zum geschlechtsreifen Tier kann sie sich nur in einem neuen Wirtskörper entwickeln. Sonst gehen sie nach Verbrauch der Reservenahrung zugrunde.

b) Infektionsmodus. Über die Art der Infektion bei der Ankylostomiasis haben LEICHTENSTERN, LOOSS, BRUNS (1) unter anderen Versuche sowohl an Tieren als auch an Menschen vorgenommen. Man fand bei Fütterungsversuchen, daß Eier und junge Larven keine Infektion auszulösen imstande sind. Während die Eier unverändert im Darmkanal abgingen, wurden die jungen Larven durch die Darmsäfte, vielleicht auch durch den Sauerstoffmangel abgetötet. Mit der Verfütterung eingekapselter Larven konnte eine Infektion hervorgerufen werden. Hierbei wurde festgestellt, daß etwa 5–6 Wochen nach der Verfütterung die ersten Ankylostomeier im Stuhl erschienen. Durch Versuche an Affen und Hunden wurden die Veränderungen bis zu einem gewissen Grade nachgewiesen, welche beim menschlichen Ankylostomum nach seinem

Eindringen in den Darm vor sich gehen. Zunächst wandern die Larven auf der Darmschleimhaut umher und bohren sich zum Teil in diese ein. Etwa am 5.—7. Tage machen sie den ersten Häutungsprozeß durch, ohne wesentlich an Größe zuzunehmen. Am 14.—15. Tage findet der zweite Häutungsprozeß statt, wodurch die Tiere ihre definitive Gestalt erhalten. Nach dieser zweiten Häutung sind die Würmer etwa 2 mm lang; sie lassen jetzt ihre Geschlechtsmerkmale erkennen. In weiteren 2—3 Wochen wachsen sie zu geschlechtsreifen Würmern heran.

1898 fand Looss einen zweiten Infektionsweg, und zwar den transdermalen. Beim Experimentieren mit eingekapselten Larven fiel ihm ein Tropfen stark larvenhaltiger Flüssigkeit auf die Haut der Hand. Nach kurzer Zeit konnte er feststellen, daß die Larven durch Abstreifung ihrer Larvenhülle in die Haut eingedrungen waren. Einige Wochen später konnte er Ankylostomeneier in seinen Faeces nachweisen. Um nun weitere Einzelheiten dieses Infektionsweges festzustellen, machte Looss Versuche an Hunden. Dabei stellte er fest, daß etwa 20 Stunden nach der Infektion die Larven aus der Hautstelle verschwunden waren und daß ein Teil sich in die Lymphgefäße oder kleineren Hautvenen eingebohrt hatte. Bei seinen weiteren Versuchen fand er, daß die Larven aus dem Bindegewebe der Haut entweder in die Lymphbahnen oder in die kleineren Hautvenen eindringen. Mit dem Lymphstrom passieren sie die Lymphdrüsen, in denen ein Teil zurückgehalten und durch bindegewebliche Einkapselung unschädlich gemacht wird. Ein anderer Teil kommt mit dem Hauptlymphstrom in das rechte Herz, in das ja auch die Larven gelangen, die von vornherein in den venösen Blutkreislauf gelangt sind. Vom rechten Herzen aus gelangen nunmehr die Larven in die Lungen, bohren sich dann in die Wandungen der Alveolen, wandern die Bronchen und Trachea aufwärts, gelangen dann über den Kehledeckel in den Oesophagus. Genau wie bei der direkten Fütterung siedeln sich die Larven nunmehr auch im Dünndarm an.

Diese Versuche sind von vielen Autoren wiederholt und bestätigt worden.

Über diesen zweiten Infektionsweg ist hinzuzufügen, daß sehr wahrscheinlich eine Infektion von allen Teilen der Körperoberfläche aus erfolgen kann. Beim Menschen ist bisher die Möglichkeit einer Infektion von der Haut der Füße, der Arme und der Hände aus nachgewiesen.

Nach der heutigen Anschauung dürfte es wohl als erwiesen angesehen werden, daß die transdermale Übertragung die häufigere Form des Infektionsweges darstellt. Es ist doch wohl anzunehmen, daß in den Tropen, ferner auch in den infizierten Bergwerken und Tunnels, wo vielfach die Arbeiter mit bloßen Füßen einhergehen, die Gelegenheit, Larven auf die Haut zu bekommen, meist häufiger ist als die, eingekapselte Larven durch den Mund aufzunehmen.

Von Interesse dürfte auch noch folgender Bericht sein. SCADUTO beobachtete, daß es durch Sperlinge, Hühner, Enten, Puten und ihre Kücken, schließlich auch noch durch Kaninchen zur Larvenverschleppung kam. Diese Tiere fressen Kot oder Futter, das mit Ankylostomeneiern verseucht ist. Diese Eier bilden sich nach 3—15 Stunden zu entwicklungsfähigen Larven aus. Somit entsteht auch auf diesem Wege die Möglichkeit einer Weiterverschleppung der Ankylostomiasis.

Ferner beobachtete PENSO (3) in neuerer Zeit das Aufsteigen der Ankylostomiasislarven in Wurzeln und Knollen von Gemüsen. Die Infektion erfolgt

beim Genuß dieser so verseuchten Gemüse durch Eindringen der Larven in die Blutbahn auf dem Umwege über die Schleimhaut des Mundes.

4. Klinik.

Eine sichere Grenze, wo gefahrlose Infektionen aufhören und gefahrvolle Infektionen mit ihren schädlichen und vernichtenden Symptomen einsetzen, ist nur schwer festzulegen. Diese Abgrenzung ist abhängig einmal von der Zahl der Würmer, dann aber auch in hohem Maße von dem befallenen Menschen selbst, seinem Ernährungszustand, seiner Arbeitsbelastung und seiner allgemeinen Widerstandsfähigkeit. So wird es verständlich, daß die Quantität der Infektion bei jedem Menschen verschieden sein kann.

Genau so wie die Wurmzahl zu dem allgemeinen körperlichen Zustand einer Person in einem gewissen individuell schwankenden Verhältnis steht, so steht diese Wurmzahl auch in einem individuell beeinflussten Verhältnis zu der Hämoglobinprozentziffer eines bestimmten Wurmträgers. Aus diesem Grunde kann auch dieses Verhältnis nur relativ sein.

Nach den Angaben zahlreicher Autoren kann man über dieses gegenseitige Verhältnis von Wurmzahl und Hämoglobinprozentgehalt folgende mittlere Werte errechnen [BAERMANN (1)]:

1—100 Würmer	—	Hämoglobingehalt	70—80 %
100—300	„	„	60—70 %
300—500	„	„	50—60 %

1919 gab die *Rockefeller Foundation* an, das 12 Würmer den Hämoglobingehalt um 1 % zu mindern in der Lage seien.

Die Dauer der Infektion spielt zweifellos für die Schwere der Symptome und für das Eintreten definitiver Veränderungen eine große Rolle. Wenn eben eine dauernde Infektionsstärke durch Jahre hindurch gleich erhalten bleibt, d. h. wenn der etwaige Verlust an Würmern durch eine dauernde Neuinfektion ersetzt wird, dann können schon bei Wurmzahlen um 500 die schwersten Veränderungen am hämatopoetischen System, am Herzen und an den parenchymatösen Organen auftreten.

Die Frage nun, ob es sich bei der Ankylostomenanämie um eine Anämie durch chronischen Blutverlust, durch toxische Einwirkung oder beides kombiniert handelt, ist noch nicht endgültig entschieden. Wir neigen eher zu der Ansicht, daß die Kombination von chronischem Blutverlust mit gleichzeitiger toxischer Einwirkung die Ursache dieser Anämie ist.

Die erste und wohl auch deutlichste Schädigung tritt zuerst am zirkulierenden Blute unter starker Verminderung der Erythrocyten (bis 500000) und der Hämoglobinprozentzahl (bis auf 10%) auf. Ferner lassen sich die allgemeinen Erscheinungen, wie rasche Müdigkeit, Unlust, Energielosigkeit, leichte Kurzatmigkeit und auch die Veränderungen am Knochenmark, am Herzen und den parenchymatösen Organen, bei schwersten Fällen sozusagen an allen Körpergeweben ohne weiteres auf leichte bis schwerste akute oder chronische Anämie zurückführen. Es ist daher wohl ganz selbstverständlich, daß man diesem chronischen Blutverlust die Hauptwirkung zuschreibt.

Diese in ihrer Stärke variierenden Symptome können in tropischen Ländern oft großen Bevölkerungsgruppen einen bestimmten Typus aufdrücken, der sich sowohl auf körperlichem als auch auf geistigem Gebiet geltend macht, und der

sich anderen Krankheiten gegenüber durch eine bestimmte Eigenart auszeichnet. Die Gesichtszüge, sonst deutlich markiert, nehmen einen verschwommenen Ausdruck an. Der Glanz der Haut und der Haare geht verloren, der Gang ist nur noch schleppend müde, die Widerstandskraft und die Energie sind sehr gering, es stellen sich Präödeme ein, später leichte bis schwerste Ödeme am ganzen Körper, sehr häufig findet man auch Schädigungen des Herzmuskels. Der durch die Ankylostomenanämie geschwächte Organismus verliert seine Widerstandskraft gegen andere Infektionen. Die Arbeits- und auch die intellektuelle Leistung großer Bevölkerungsgruppen kann um ein Erhebliches herabgesetzt sein. Die Menschen werden ergriffen von einer Gleichgültigkeit gegen die einfachsten und selbstverständlichsten Begriffe der Hygiene, wie z. B. Reinlichkeit, so daß durch immer wieder erneute Infektion der Volksstandard auf einem tiefen Niveau gehalten wird.

Allgemeine Infektionen größerer Bevölkerungsgruppen drücken die Geburtenzahl ganz gewaltig herab, bei circumscribten schweren Herden fehlen normal zu Ende gebrachte Geburten fast vollkommen. Es wird so ein sehr unglücklicher Einfluß ausgeübt, der bevölkerungspolitisch von überaus großer Bedeutung ist. Es kann sogar zu einer durch Ankylostomiasis bedingten Entvölkerung kommen, wie es z. B. von Venezuela berichtet wird. Ferner wird auch die körperliche und geistige Verfassung der Kinder aufs ungünstigste beeinflußt, d. h. sie bleiben auf einer kindlichen Stufe stehen. Im allgemeinen ist eine rationelle, individuelle oder Massenbehandlung imstande, den einzelnen oder ganze Bevölkerungsgruppen zu retten.

Ob man bei manchen Menschen eine besondere Disposition zu schweren Folgen der Ankylostomiasis annehmen muß, ist nicht sichergestellt. LEICHTENSTERN vertritt die Ansicht, daß möglicherweise die Ankylostomen nicht überall und zu allen Zeiten die gleiche krankmachende Wirkung ausübten. Diese letzte Auffassung wird allerdings verständlicher, wenn wenigstens ein Teil der Wirkung der Ankylostomen auf die Wirkung giftiger Stoffwechselprodukte zurückgeführt wird.

5. Pathologie.

In Kürze seien nur die pathologisch-anatomischen Veränderungen wiedergegeben. Bei Sektionen findet man außer den Erscheinungen der starken Anämie sämtlicher Körperteile, insbesondere der inneren Organe, und die auf die Zirkulationsstörungen zurückzuführenden Veränderungen des Herzens und der Nieren nur im Darm Läsionen, die durch die Anwesenheit der Würmer bedingt sind. Im Magen und auch im Duodenum werden nie Ankylostomenwürmer gefunden; desgleichen findet man sie auch im oberen Teil des Jejunums sehr selten. Sie beschränken ihr Tätigkeitsfeld auf das ganze Ileum und den unteren Teil des Jejunums. Hier findet man dann mehr oder weniger zahlreiche, punktförmige bis linsengroße Blutaustritte, die von den Bissen der Parasiten herrühren. Man sieht auch ältere dunkle oder blasse Flecken, die identisch sind mit den früheren Bissen. Wenn die Sektion in den ersten 20 Stunden nach dem Tode bereits vorgenommen wird, findet man sehr häufig die Würmer noch lebend und beweglich vor.

6. Diagnose.

Die Diagnose der Ankylostomiasis wird einmal aus den klinischen Symptomen, hier vor allem aus dem Symptomenbild der progredienten Anämie gestellt,

dann aber in der Hauptsache durch den mikroskopischen Nachweis der Wurmeier im Stuhl. Da aber die klinischen Symptome in leichteren Fällen häufig wenig oder gar nicht ausgeprägt vorhanden sind, ist in diesen Fällen die mikroskopische Eidiagnose von größter Bedeutung. Aber nicht nur allein hierfür spielt sie eine große und wichtige Rolle, sondern ganz im allgemeinen für die Beurteilung der Stärke der Durchseuchung der einzelnen Gebiete und Länder. Die Diagnose der Ankylostomiasis durch den Eibefund im Stuhl wurde bereits im Jahre 1878 durch GRASSI und PARONA gefunden. Weiter ausgebaut wurde diese Art der Diagnosesicherung durch FR. und E. CALDWELL, CHANDLER, CORT und Mitarbeiter, DOCHERTY, FÜLLEBORN, HAUSHEER-HERRICK und PEARS, HILL, KOFOID-BARBER, C. L. LANE, SOPER, STOLL, STOLL und HAUSHEER, STOLL, NORMAN und HAUSHEER, THELEMANN, WILLIS und viele andere.

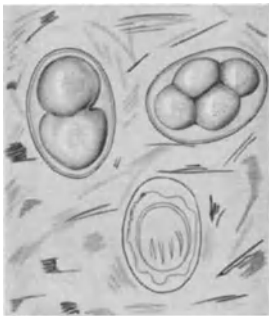


Abb. 4.



Abb. 5.

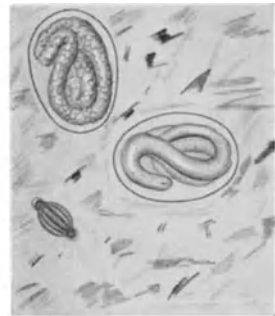


Abb. 6.

Abb. 4—6. Abbildungen von Faecespräparaten mit verschiedenen Parasiteneiern. Abb. 4. Ei von *Ankylostomum duodenale* und *Taenia nana*. Abb. 5. Ei von *Ankylostomum duodenale* und hüllenloses Ei von *Ascaris lumbricoides*. Abb. 6. 2 Eier von *Ankylostomum duodenale* und 1 Ei von *Trichocephalus dispar*. Die Vergrößerungen aller Abbildungen sind 350fach.

In Deutschland wurde der mikroskopische Nachweis von Ankylostomeniern im Stuhl wie folgt geführt: Man verreibt von den frisch entleerten Faeces einen kleinen Teil auf dem Objektträger mit etwas Wasser, bedeckt das Präparat mit einem Deckgläschen und untersucht bei schwacher Vergrößerung (Leitz Okul. I oder III. Obj. 3). Die Eier fallen durch ihren eigenartigen perlmuttartigen Glanz auf; identifiziert werden sie bei etwas stärkerer (300facher) Vergrößerung (BRUNS 1).

Ist nun dieser Befund negativ, so kann man die Zentrifugatmethode heranziehen. Man versucht zunächst eine homogene Aufschwemmung der Faeces herzustellen. Dieses erreicht man am einfachsten mit etwa der 10fachen Menge warmen Wassers oder mit Salzsäure-Alkohol oder mit Antiformin. Die größeren Bestandteile werden nunmehr abfiltriert, die Aufschwemmung kurze Zeit zentrifugiert und der Bodensatz direkt mikroskopisch untersucht. Diese Zentrifugiermethode ergibt etwa 10—20% mehr positive Resultate als die einfache Untersuchung.

Das Kulturverfahren nach LOOSS hat sich als die genaueste Methode zur Sicherstellung der Diagnose, selbst bei einer ganz geringen Anzahl von Würmern erwiesen. Hierzu werden etwa 2—3 ccm der frischen Faeces benötigt und die gleiche oder doppelte Menge gepulverter Tierkohle. Mit Hilfe von Wasser wird dieses Gemisch zu einem dicken Brei verrührt und dann in hohen Petrischalen in den Brutschrank bei 28—30° gestellt. Nach 5 Tagen wird nun dieses

Gemisch mit 10—20 ccm bei 30—35° angewärmten Wassers übergossen und noch 10—20 Minuten im Brutschrank stehen gelassen. Die Larven wandern in das reine Wasser, welches nunmehr kurze Zeit zentrifugiert wird. Bei der nachfolgenden mikroskopischen Betrachtung können die Larven sehr leicht erkannt werden. Dieses Verfahren hat sich in Deutschland besonders bewährt. Nach den Feststellungen von BRUNS (1, 2, 3, 7, 10, 11) wurden mit Hilfe dieser Methode, namentlich bei den schwach infizierten Personen, 2—5mal soviel positive Resultate erzielt wie durch die direkte mikroskopische Untersuchung. Dieses Ergebnis stützt sich auf mehrere hunderttausend mikroskopische und kulturelle Untersuchungen, die in den letzten 30 Jahren in unserem Institut ausgeführt wurden. Als Nachteil dieser Methode kann man nur anführen, daß das Resultat erst nach 5—6 Tagen feststeht (s. Abb. 7).

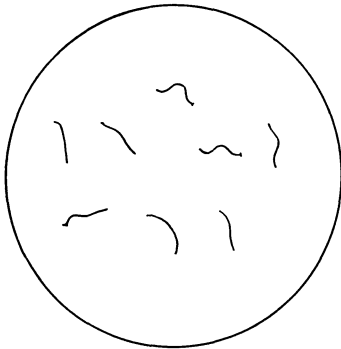


Abb. 7. Männliche und weibliche Ankylostomen in natürlicher Größe.

Als weitere Methoden zur Sicherstellung der Diagnose seien kurz noch folgende erwähnt: Die „Gravity-Flotation-Technik“ nach BASS, die „Glycerin-Salzlösung-Methode“ nach BARBER, die „Brine-Flotation-Loop-Methode“ nach KOFOID und BARBER, die „FÜLLEBORNSCHE Salzlösungsmethode“, die „WILLIS-Salt-Flotation-Technique“ und die „STOLLSche Eierzähl-methode“.

Wenn wir in diesem Abschnitt dem Blutbild einen etwas breiteren Platz einräumen, dann geschieht das aus dem Grunde, daß wir gerade hierin eines der wichtigsten Diagnostika neben dem Nachweis der Wurmeier im Stuhl sehen.

Auf Grund der neuesten Forschungen können wir heute wohl sagen, daß das Blutbild bei Fällen von schwerer Ankylostomeninfektion folgendes ist: Es handelt sich stets um eine mikrocytäre, mit nur geringer Blutneubildung einhergehende hypochrome Anämie. Normoblasten, polychromatische Blutkörperchen oder solche mit Kernresten fehlen ganz. Die Zahl der roten Blutkörperchen beträgt um 2,5 Millionen je Kubikmillimeter und der Hämoglobinindex 23%. Das weiße Blutbild zeigt eine deutliche Eosinophilie und eine mäßige Lymphocytose. Basophile Zellen und Monocyten sind nicht wesentlich beeinflußt.

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist beschleunigt. Diese Beschleunigung ist allerdings weniger abhängig von der Zahl der im Makroorganismus vorhandenen Ankylostomen als vielmehr von den Veränderungen, welche die Parasiten direkt oder indirekt im Blute zu bewirken vermögen. Ferner sind auch der Blutkörperchenwiderstand verringert und die Blutgerinnungszeit sehr erheblich herabgesetzt. Im Vergleich zu Fällen einfacher Anämie sind diese Unterschiede differentialdiagnostisch kaum zu verwerten (TIMPANO 1 und 4).

Weit wichtiger für die Diagnose ist, wie schon gesagt, der Nachweis von eosinophilen Zellen im Blutbild. Diese sind deutlich erhöht (4—6% und mehr). Bei der Ascariidosis finden wir zum Unterschied gegen die Ankylostomiasis außer der Eosinophilie noch die Hypeosinophilie und die Aneosinophilie (HUNG, LEE-LU 1). Bei der Ankylostomiasis steht die Eosinophilie weniger zur Intensität der Infektion als zur Stärke der toxischen und hämolytischen Wirkung

der von den Parasiten sezernierten Substanzen in Beziehungen und scheint der Ausdruck der Abwehr des kranken Organismus zu sein. Nach der vollkommenen Entfernung der Parasiten verschwindet sie nicht sofort, sondern erst allmählich. Eine niedrige Eosinophilie in schweren Fällen von Ankylostomiasisanämie ist der Beweis für eine geringe Reaktionsfähigkeit des kranken Organismus. Sowohl vom diagnostischen wie auch vom prognostischen Standpunkt aus haben sowohl die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit als auch die Eosinophilie einen orientierenden Wert.

Die Frage nun, wie sich das Knochenmark bei der Ankylostomiasis verhält, wurde von CRUZ (1, 2, 3 und 5) beantwortet. Er stellte fest, daß das Röhrenmark der Oberschenkel bei Ankylostomiasiserkrankungen stets Neubildungen, nämlich aus dem Mark stammende Erythroblasten, aufweist. Denselben Befund bietet auch das Brustbein, aber außerdem sind hier noch zuweilen junge eosinophile Myelocyten zu finden. Diese bilden überhaupt den hauptsächlichsten Bestandteil in der Reihe des weißen Blutbildes aller Markproben. Aus dem Verhalten der rotreihigen Markzellen ist auf Streben zu kräftiger Hämoglobineubildung zu schließen. Der Umstand nun, daß Knochenmarkzellen der roten Reihe zwar gut angesetzt werden, daß sie aber weiterhin mangelhaft in der Funktion ausfallen, zeigt, daß die Fehlentwicklung im Übergang der noch orthochromatischen Erythroblasten zu roten Blutkörperchen liegt. Es ist anzunehmen, daß hieran Mangel an Eisen schuld ist.

7. Therapie.

Überaus wichtig für die Bekämpfung der Ankylostomiasis ist die Therapie, welche die Ursache der Krankheit, nämlich die Würmer, durch systematische Abtreibungskuren zu beseitigen hat. Von der Wurmtherapie darf im allgemeinen nun nicht erwartet werden, daß sie mit *einer* Abtreibungskur alle Parasiten entfernt. Übrigens ist das für die Ankylostomiasis als *Krankheit* gesehen auch gar nicht nötig; denn eine geringe Anzahl von Würmern ist nicht imstande, einen Menschen krank zu machen. Epidemiologisch darf man natürlich diesen Standpunkt nicht einnehmen, wo man doch weiß, daß ein Wurm unter günstigen klimatischen Verhältnissen eine große Verseuchung hervorrufen kann.

Da wir heute noch kein in jeder Hinsicht sicher wirkendes Wurmartreibungs-mittel haben, sind auch bei der Hakenwurmkrankheit bis zur endgültigen Befreiung von allen Parasiten fast stets mehrere Wurmkuren erforderlich.

Im folgenden möchten wir eine Tabelle (1) wiedergeben, die über die notwendige Zahl der Abtreibungskuren unterrichtet, die erforderlich sind, um Wurmfreiheit zu erreichen.

Tabelle 1.
(Rep. R. F. 1915, 212, Südamerikanische Staaten.)

Staaten und Länder	Totale Anzahl der Kuren	Anzahl der Personen, die mehrere Wurmkuren gemacht haben				
		1. Kur	2. Kur	3. Kur	4. Kur	und weitere Kuren
Südliche Staaten der USA.. .	74784	37051	19548	15446	2659	80
Westindien	46763	15918	10781	7279	5161	7624
Zentralamerika	102867	57250	38303	6241	899	174
Total	224414	110219	68632	28966	8719	7878

Für Massenkuren sind im allgemeinen 2—3 Kuren ausreichend. Diese müssen jedoch, je nach dem lokalen Reinfektionsgrad, in gewissen Zwischenräumen wiederholt werden. Menschen, die in Ländern wohnen, wo die Bodenstruktur, die klimatischen Bedingungen und auch die Lebensgewohnheiten der Bevölkerung besonders günstig für eine weite Verbreitung der Ankylostomiasis sind, müssen selbstverständlich häufiger einer Abtreibungskur unterworfen werden, um frei von Ankylostomen zu werden als solche Menschen, die in Ländern wohnen, wo diese Bedingungen nicht derart günstig sind. Es dürfte somit leicht verständlich sein, daß in schwer verseuchten Ländern Massenkuren häufiger zu wiederholen sind als in Ländern, die nur wenig von dieser Seuche heimgesucht sind.

Die Zahl der Wurmartreibungsmitel ist sehr groß. Auf die wichtigsten von ihnen soll an dieser Stelle kurz eingegangen werden.

1. Thymolum chrySTALLISATUM,
2. Oleum Chenopodii antihelmintici,
3. Tetrachlorkohlenstoff;

daneben wären noch zu erwähnen Extractum fillicis maris, Santonin und Betanaphthol, die aber wegen ihrer nachteiligen Nebenerscheinungen für Massenkuren von den meisten Autoren abgelehnt werden.

Das Thymolum chrySTALLISATUM wurde 1879 von BOSSOLO in die Wurmtherapie eingeführt. Bei den großen Massenbehandlungen in Europa, Asien, Amerika und Afrika eroberte es sich schnell einen prädominierenden Platz. Es ist ein sehr wirksames, wenig gefährliches Mittel. Dosen von 4—6 g, verteilt in 2—3 Dosen in Abständen von 1½—2 Stunden, ergeben sehr gute Resultate. Kinder erhalten je nach dem Alter eine pro Jahr mit 0,3 g ansteigende Dosis. Ein Laxans ist nicht unbedingt erforderlich, aber doch dringend zu empfehlen, da es den Ausfall der Kur um etwa 30—40% verbessert. Die durch Wurmkrankheit Geschädigten bedürfen vor der Kur einer sorgfältigen Vorbehandlung, ehe sie dem Shock der Behandlung, selbst mit niedrigen Dosen von 0,5—2 g, ausgesetzt werden dürfen. Im Falle einer Wiederholung der Kur müssen mindestens 10—20—30 Tage abgewartet werden.

1909 führte BRUENING das Oleum Chenopodii antihelmintici in die allgemeine Wurmtherapie ein. Dieses Mittel ist dem Thymol hinsichtlich seiner Abtreibungswirkung überlegen; gleichzeitig ist es auch um weit mehr als die Hälfte billiger als Thymol. Diesem Mittel würde bei Massenbehandlungen eine besondere Bedeutung zukommen, wenn nicht einige Nachteile wie übler Geruch, unangenehmer Geschmack, Übelkeit usw. vorhanden wären. Da ferner auch noch eine Vorbereitung für eine Kur mit diesem Mittel erforderlich ist, desgleichen auch nach der Einnahme des Mittels ein Laxans gegeben werden muß, konnte es sich nur kurze Zeit lang als prädominierendes Wurmmittel behaupten.

Durch alle diese Übelstände bedingt, ist es natürlich nicht verwunderlich, daß es dem 1922 durch HALL in die Therapie der Ankylostomiasis eingeführten Tetrachlorkohlenstoff sehr leicht wurde, schnell alle anderen Mittel aus der Therapie der Hakenwurmkrankheit zu verdrängen. Tetrachlorkohlenstoff wird ohne jegliche Vorbereitung oder Nachbehandlung genommen und ohne Rücksicht auf den Füllungszustand des Magens. Und dennoch zeigte er die beste Wirksamkeit und ist außerdem noch sehr billig. Die Dosis beträgt bei diesem Mittel 3 g. Auf schwächliche Personen, auf Alkoholiker, Schwangere und natürlich auch anderseitig Erkrankte wirkt sich dieses Mittel sehr nachteilig

und gefährlich aus. Aus diesem Grunde müssen derartige Personen von einer Behandlung ausgeschlossen werden. Seit dem dies geschieht, sind derart unangenehme Zwischenfälle, wie sie früher des öfteren beobachtet wurden, überhaupt nicht mehr eingetreten.

Im folgenden möchten wir noch eine Tabelle (2) über den vergleichenden Prozentsatz der abgetriebenen Würmer und über den vergleichenden Prozentsatz der Heilungen mit den soeben besprochenen Wurmmitteln anführen.

Der erste Teil der Tabelle zeigt klar und deutlich, daß der Tetrachlorkohlenstoff den anderen Wurmmitteln bei weitem überlegen ist. So erreicht man mit diesem Mittel bereits nach einer Kur mehr als bei den anderen Mitteln nach 3 und mehr Kuren. 2 Kuren mit Tetrachlorkohlenstoff machen fast 100%ig wurmfrei.

Der zweite Teil der Tabelle, der den vergleichenden Prozentsatz der Heilungen mit den verschiedenen Wurmmitteln wiedergeben soll, zeigt ebenfalls, daß der Tetrachlorkohlenstoff allen anderen Mitteln stark überlegen ist.

Hieraus dürfte wohl ersichtlich sein, daß man sich bei Massenbehandlungen immer mehr dem Tetrachlorkohlenstoff zugewandt hat.

Neuerdings sind noch einige weitere Wurmmittel in die Behandlung der Ankylostomiasis eingeführt worden.

So spricht z. B. LAVERGUE dem Chloroform-Ricinusöl die allerwirksamste Bedeutung zu. Das Mittel ist nicht giftig, wird gern von den Patienten genommen, ist äußerst billig, leicht anzuwenden und ohne absolute Gegenanzeige. Verfasser bezeichnet dieses Mittel als spezifisch für die Ankylostomiasis.

In Deutschland ist in neuester Zeit ein Wurmmittel mit der Bezeichnung „Helmofix“ (Chemische Fabrik Marienfelde in Berlin) hergestellt worden, das als wirksamsten Bestandteil das Paracymol enthält. Wir halten dieses Mittel, das sich bei Abtreibungskuren aller anderen Wurmartarten ausgezeichnet bewährt hat, auch bei der Behandlung der Ankylostomiasis, besonders bei Massenkuren für sehr geeignet. Verfasser konnte sich an Hand von zahlreichen Versuchen mit diesem Mittel über dessen Güte selbst überzeugen. Der Erfolg war fast stets 100%ig. Im Helmofix besitzen wir ein Wurmbekämpfungsmittel, das dank seiner prompten und sicheren Wirkung, seiner gänzlichen Ungiftigkeit und seiner so einfachen Anwendungsweise es verdient, auch von ausländischen Autoren als Bekämpfungsmittel der Hakenwurmkrankheit anerkannt zu werden. Das Mittel wird in 3 verschiedenen Dosierungen hergestellt, und zwar für Erwachsene, Schulkinder und Kleinkinder. Verfasser wandte es mit sehr gutem Erfolge bei einigen Patienten an, bei denen alle anderen Wurmmittel zuvor versagt hatten.

Das Hexyl-Resorcinol, das durch LAMSON, BROWN, WARD und ROBINS in die Behandlung der Ankylostomiasis eingeführt wurde, ergab keine zufrieden-

Tabelle 2.
[DOCHERTY: J. amer. med. Assoc. 81, Nr 6, 51 (1923).]

Droge	1. Kur	2. Kur	3. Kur
a) Vergleichender Prozentsatz der abgetriebenen Würmer.			
Chenopodium	81,3	94,5	97,2
Thymol	84,2	94,9	97,4
Tetrachlorkohlenstoff	97,9	99,6	—
b) Vergleichender Prozentsatz der Heilungen.			
Thymol	25,0	55,5	86,1
Chenopodium	35,9	58,9	87,2
Tetrachlorkohlenstoff	58,2	83,6	—

stellenden Resultate. Von 50 genau beobachteten Fällen wurden nur 26 geheilt, trotz wiederholter Gaben (bis 2,0 g) und genauer Befolgung der Diätvorschriften. Toxische Nebenerscheinungen wurden nicht beobachtet. Dieses Mittel kann aber trotzdem bei schwerer Hakenwurmanämie als vorläufige Behandlung gute Dienste leisten, solange der Zustand des Kranken die Anwendung von energischer wirkenden Drogen nicht gestattet.

Die Behandlung der Anämie erfolgt nach den Regeln der allgemeinen Medizin. Erwähnenswert erscheint uns aber die Tatsache, daß *nur* ausschließlich Eisen (Ferrum reductum 1—3 g pro Tag, Eisenchlorid 0,4 g, glycerinphosphorsaures Eisen 0,4—1,0 g, phosphorsaures Eisen mit Calciumbeigabe 0,2 g, Ammoniumferrosulfat 0,6—1,0 g) bei der Behandlung dieser Anämie von Erfolg ist, während Rohleber, Tryptophan, Histidin, Lecithin, Vitamin B, Arsenik, Mangan, Kobalt, Kupfer ohne Wirkung bleiben, auch die Eisenwirkung nicht zu unterstützen scheinen [CRUZ (5)].

8. Prophylaktische Maßnahmen gegen die Ankylostomiasis.

Auf die gegen die Ankylostomiasis zu ergreifenden Bekämpfungsmaßnahmen möchten wir an dieser Stelle nur soweit eingehen, wie es für den allgemeinen Teil dieser Arbeit von Interesse sein dürfte. Näheres darüber können wir erst bei der Besprechung des Standes der Hakenwurmkrankheit in den einzelnen Ländern angeben.

Das infektiöse Prinzip der Ankylostomiasis ist die eingekapselte Larve. Überall dort, wo diese entstehen und in den menschlichen Körper eindringen kann, ist die Verbreitung dieser Krankheit möglich. Vorbedingung hierfür sind nun folgende Punkte:

1. *Daß eierhaltige Faeces an Orten deponiert werden, wo Menschen arbeiten und verkehren;*

2. *daß ferner höhere Temperaturen und Feuchtigkeitsverhältnisse vorhanden sind, die es ermöglichen, daß die Eier zu eingekapselten Larven heranreifen können.*

In den tropischen Gebieten, wo diese Vorbedingungen ja meistens gegeben sind, muß es selbstverständlich zu einer weiten Verbreitung dieser Krankheit kommen. Fast in allen tropischen Ländern ist die Kultur und damit auch die Hygiene noch nicht derart weit vorgeschritten, daß hier mit geeigneten Mitteln gegen diese Seuche angekämpft werden könnte. Besonders fatal wirkt sich die mangelhafte Sorgfalt bei der Beseitigung der Abgänge der Menschen aus. Ferner müssen auch solche Gegenden stark befallen sein, wo die ländliche Bevölkerung mit bloßen Füßen ihrer landwirtschaftlichen Betätigung nachgehen, da es ja gerade hier zu einer besonders innigen Berührung mit dem infizierten Erdboden kommt. Weniger verseucht sind die Städte, da hier für die Beseitigung der Fäkalien besser gesorgt wird. In den Tropen hängt die Verbreitung der Ankylostomiasis zunächst einmal von dem Verschmutzungsgrad des Erdbodens, d. h. von den Lebensgewohnheiten der Bevölkerung ab, dann aber auch von der Struktur und der Beschaffenheit des Erdbodens. Hierüber sind besonders in neuerer Zeit eingehende Forschungen angestellt worden. Man kann auf Grund der heutigen Erfahrungen wohl sagen, daß poröser, sandiger Boden, der die Luft gut zutreten läßt, besser für die Verbreitung der Hakenwurmkrankheit „tauglich“ ist als fester Lehmboden, der für Luft nur wenig

durchlässig ist; vorausgesetzt natürlich, daß eine genügend große Feuchtigkeitmenge vorhanden ist.

In der gemäßigten Zone kommt die Krankheit selbstverständlich nur an solchen Orten vor, wo den tropischen ähnliche Verhältnisse herrschen. Das ist z. B. der Fall in feuchten und warmen Bergwerken und in tiefen Tunnels.

Wir fassen also kurz noch einmal die wichtigsten Faktoren zusammen, die eine Verseuchung mit Ankylostomiasis bedingen:

1. *Klima.* Eine mittlere Temperatur, etwa von 25—35° C, verbunden mit einem Jahresniederschlag von mindestens 400 mm.

2. *Hygiene.* a) Das Fehlen von Aborten oder Abortkübeln, bzw. Mängel in der ordnungsmäßigen Beseitigung der menschlichen Ausscheidungen. b) Das enge Zusammenwohnen in notdürftigen Wohnstätten.

3. *Sitten und Gebräuche.* a) das Essen von Erde. — b) Der Gebrauch von menschlichem Kot zu Düngezwecken. — c) Das Barfußgehen der Naturvölker, besonders im jugendlichen Alter. — d) Das Baden in verseuchten Flüssen. — e) Vielleicht auch das Korangebot, das regelmäßige Waschungen nach dem Defäkieren und Urinieren vorschreibt.

In den ankylostomiasisverseuchten Ländern finden wir immer wieder einige von den soeben angegebenen Punkten. Sicher sind in allen Ländern, die von dieser Weltseuche heimgesucht sind, die Faktoren, die eine Verseuchung bedingen, immer grundverschieden, da ja auch die klimatischen Verhältnisse und die Lebensgewohnheiten der einzelnen Bevölkerungsgruppen von Land zu Land andere sind.

Die Gefahren, die der Menschheit durch die Wurmkrankheit drohen, hat man schon seit langer Zeit erkannt. Heute kennt man auch die Ursachen, die zu einer Verbreitung der Krankheit Anlaß geben. So konnte es nicht ausbleiben, daß man überall dort, wo die Seuche auftrat, gegen diese ankämpfte.

Ganz besondere Verdienste hat sich in dieser Hinsicht die *Rockefeller Foundation* erworben, wenn auch ihre Erfolge in den 25 Jahren ihrer Tätigkeit noch nicht so offensichtlich sind, wie von ihr erhofft wurde. Es scheint uns eine notwendige Pflicht zu sein, nochmals mit aller Deutlichkeit darauf hinzuweisen, daß die Bekämpfung in Amerika durch die Rockefeller Foundation erst begonnen wurde, nachdem die deutschen Erfolge, die man bei der Bekämpfung im Ruhrkohlengebiet erzielte, bekanntgeworden waren. Die deutsche Wissenschaft kann und muß für sich in Anspruch nehmen, Wegweiser in der Bekämpfung in der vielleicht größten Weltseuche zu sein. In Deutschland hatte ja schließlich zu dem Zeitpunkt, wo Rockefeller die „Commission for the eradication of Hookworm disease“ ins Leben rief, die Bekämpfung schon einen fast 100%igen Erfolg davongetragen.

Im Jahre 1911 wurde die Rockefeller Foundation von D. Rockefeller als „Commission for the eradication of Hookworm disease“ ins Leben gerufen. Ihre Hauptaufgaben sind folgende:

1. Die geographische Verbreitung der Wurmkrankheit in allen Ländern der Erde festzustellen und für jedes befallene Gebiet den Prozentsatz der verseuchten Bevölkerung zu ermitteln;

2. die nachgewiesenen Wurmträger von ihren Parasiten zu befreien, und

3. die Quellen der Infektion zu verstopfen und damit Neuinfektionen zu verhüten.

Die Bekämpfungsmaßnahmen der Rockefeller Foundation sind mannigfaltig. Grundbedingung ist dabei jeweils die Änderung der schlechten Lebensgewohnheiten der einzelnen Völker, Anlage von geeigneten Latrinen oder Abortkübeln, Behandlung aller mit Ankylostomen behafteten Menschen und Säuberung des mit Ankylostomenlarven infizierten Bodens. Die Länder, die den Wert dieser Maßnahmen erkannt haben und bei der Beseitigung dieser Krankheit mithelfen wollen, werden von der Rockefeller Foundation durch Entsendung von wissenschaftlichen Mitarbeitern und auch durch Bereitstellung von finanziellen Mitteln unterstützt. In diesen Ländern werden besondere Ausschüsse gebildet, die bei der Bekämpfung der Ankylostomiasis ganz planmäßig nach den Richtlinien der Rockefeller Foundation arbeiten. Vor allen Dingen wird besonderer Wert auf eine großzügige Propaganda gelegt mit der Aufgabe, die Bevölkerung aufzuklären und eindringlich auf die Gefahren der Wurmkrankheit und deren Entstehungsursachen aufmerksam zu machen. Wenn nun die Bevölkerung weiß, was es mit der Krankheit auf sich hat, wird sie angehalten, die kostenlosen Einrichtungen der Kommission, wie Untersuchungs- und Behandlungsstätten, im eigensten Interesse in Anspruch zu nehmen. In vielen Ländern blieb der Erfolg dieser Maßnahmen dann auch nicht aus, wie diese Arbeit noch zeigen wird. Wenn nun aber trotzdem aus einigen Ländern Mißerfolge gemeldet und neuerdings auch schwere Infektionen in solchen Ländern beobachtet worden sind, die bisher noch keine oder doch nur geringe Befallzahlen aufzuweisen hatten, so darf man sich dadurch nicht entmutigen lassen und durch einige wenige Skeptiker verleiten lassen, daß einmal begonnene Werk nicht zum Ende zu führen.

Daß Beharrlichkeit zum Ziele führt, dafür bietet doch der Steinkohlenbergbau im deutschen Ruhrkohlengebiet mit seinen ehemals stark verseuchten Zechen das beste Beispiel. Hier hat die Bekämpfung einen 100%igen Erfolg gehabt. Die Verhältnisse in Deutschland sind natürlich ganz andere als in den tropischen und subtropischen Ländern. Aber dennoch ist es unsere feste Überzeugung, daß der einmal eingeschlagene Weg entsprechend dem deutschen Vorgehen und den deutschen Erfolgen der richtige ist, den die Rockefeller Foundation mit ihren Bekämpfungsmaßnahmen planmäßig verfolgt. Von vornherein muß man sich selbstverständlich darüber klar sein, daß die Erreichung des Endziels, nämlich „the eradikation of Hookworm disease“, noch in weiter Ferne liegt. Es werden bis dahin noch viele Jahrzehnte, wenn nicht Jahrhunderte vergehen.

Wenn wir nun auch versuchen wollen, auf Grund der in Deutschland gesammelten Erfahrungen einige Richtlinien für eine erfolgreiche Bekämpfung der Hakenwurmkrankheit aufzustellen, so sind wir uns dabei bewußt, daß diese Vorschläge gar nicht so einfach auszuführen und zu befolgen sind. Sie verdienen es aber, als rationellste Bekämpfungsmöglichkeit von allen Beteiligten immer im Auge behalten zu werden.

Wir fassen unsere Vorschläge in folgende 6 Punkten zusammen:

1. Die befallene Bevölkerung muß über Wesen, Verhütung und Behandlung der Ankylostomiasis aufgeklärt werden. Zu diesem Zwecke bedient man sich am besten des Films; denn dieser vermag einflußreicher als alle belehrenden Worte und Aufklärungsvorträge auf die Bevölkerung zu wirken.

2. Die Bevölkerung im allgemeinen und im besonderen da, wo es sich um eine Berufskrankheit handelt, muß zur Reinlichkeit und Sauberkeit angehalten werden.

3. Es müssen Einrichtungen geschaffen werden, die eine ordnungsmäßige Beseitigung der menschlichen Ausscheidungen gewährleisten. Die Einführung von zahlreichen zweckmäßigen, dichtschießenden Abortkübeln ist eine unbedingte Notwendigkeit. Es muß ein Verbot erlassen werden, das Strafen für die Entleerung der Fäkalien an anderen Stellen als in diese Abortkübel vorsieht. Für Grubenbetriebe sind eine mikroskopische Kontrolle und Überwachung der unterirdisch beschäftigten Bergleute, ferner ein Verbot für die als ankylostomum-behaftet Nachgewiesenen, unterirdische Arbeit auszuführen, bis sie eine erfolgreiche Abtreibungskur durchgemacht haben, dringend erforderlich.

4. Bei Abtreibungskuren muß individuell vorgegangen werden, da unsystematische Massenbehandlungen doch zu keinem durchgreifenden Erfolge führen.

5. Der Gebrauch von menschlichen Fäkalien in der Landwirtschaft dürfte nur dann gestattet sein, wenn zuvor eine halbjährige Kompostierung oder eine desinfizierende Behandlung der Fäkalien mit Chlorkalk oder anderen Mitteln vorangegangen ist. Denn gerade der Gebrauch von frischen Fäkalien zu Düngezwecken ist unseres Erachtens nach eine der Hauptgefahren der Weiterverbreitung dieser Seuche.

6. Die Infektion durch das Barfußgehen muß durch Tragen von Schuhzeug, wenn auch primitivster Art, verhindert werden. Die percutane Infektion der Füße dürfte ja wohl die wichtigste sein, da gerade die Füße besonders innig mit dem infizierten Boden in Berührung kommen.

Wieweit die religiösen Waschungen der Mohammedaner hygienischer zu gestalten sind, glauben wir nicht beurteilen zu sollen.

B. Die Verbreitung der Ankylostomiasis.

Die Ankylostomiasis ist viel weiter in der Welt verbreitet als von den meisten Ärzten und auch Hygienikern vermutet wird. Wir wollen im folgenden versuchen, die Verbreitung und nach Möglichkeit auch den heutigen Stand der Hakenwurmkrankheit in den einzelnen Erdteilen wiederzugeben. Zuweilen wird dieses Vorhaben mit Schwierigkeiten verbunden sein, da noch nicht alle Erdteile restlos erforscht sind. Von manchen Ländern fehlen uns über die Verbreitung der Ankylostomiasis jegliche oder doch ausreichende Literaturangaben. Manchmal müssen wir, weil Arbeiten aus neuerer Zeit nicht vorliegen, auf ältere Berichte der Rockefeller Foundation zurückgreifen, um lückenlos berichten zu können. Bei der Abhandlung über Afrika werden wir für einige Gebiete dieses Erdteils, über die uns keine Literatur zur Verfügung steht, Vergleiche mit den Ländern anstellen, die ungefähr die gleichen Verhältnisse aufzuweisen haben. Ferner werden wir versuchen, auch nach den klimatischen Bedingungen wenigstens Form und Umfang der mutmaßlichen Verseuchung in diesem Erdteil zu schätzen.

1. Europa.

a) Deutschland.

Wie wir schon eingangs der Arbeit erwähnt haben, hat die Hakenwurmkrankheit heute für Deutschland nur noch ein geschichtliches Interesse. Ausgesprochene Fälle von Blutarmut, die durch die Ankylostomiasis bedingt wären,

sind seit etwa 25 Jahren weder im Ruhrkohlengebiet noch im Aachener Wurmrevier beobachtet worden. Aber dennoch bedeutet die Hakenwurmkrankheit auch heute noch eine ernste Gefahr für den deutschen Steinkohlenbergbau. Aus diesem Grunde halten wir es für dringend erforderlich, einmal näher auf die Verhältnisse in Deutschland um die Jahrhundertwende einzugehen. Dann aber möchten wir auch zeigen, wie die deutsche Wissenschaft im Verein mit der Regierung und den Bergbehörden eine Seuche zum Stillstand brachte, die eine ernste Gefahr darstellte für die Bergbaubetriebe. Das Hauptverdienst hieran muß vor allem BRUNS, dann aber auch LÖBKER und TENHOLT zugesprochen werden.

In Deutschland waren nicht alle Zechen mit Ankylostomiasis verseucht. Lediglich die Bergwerke des rheinisch-westfälischen Steinkohlenbergbaus und der Aachener Bezirk (Zeche Maria und Königin Nordstern) waren von dieser Seuche heimgesucht, während in allen übrigen Bergbaubetrieben, wie Kali-Bergbau, Braunkohlen-Bergbau und auch Erz-Bergbau keine Ankylostomiasisfälle gefunden worden sind. Auch die Steinkohlenbergwerke in Schlesien und im Saargebiet sind frei von der Wurmkrankheit geblieben.

Die Krankheit soll etwa um das Jahr 1880 in das Ruhrgebiet eingeschleppt worden sein, und zwar entweder durch frühere St. Gotthard-Tunnel-Arbeiter, die nach Beendigung des St. Gotthard-Tunnels als Gesteinshauer im Ruhrgebiet Anstellung fanden, oder durch Verseuchung infolge Arbeiteraustausch mit belgischen oder ungarischen Gruben. Der 1. Fall von Hakenwurmkrankheit wurde im Jahre 1886 ermittelt, der 2. Fall im Jahre 1892 konnte bereits durch den mikroskopischen Nachweis von Ankylostomeneiern im Stuhl sicher als solcher nachgewiesen werden. 1895 fand LÖBKER bereits 24 sichere Ankylostomiasisfälle mit 5 Todesfällen auf 5 verschiedenen Zechen des Ruhrkohlengebiets verteilt. Die Krankheit griff nun immer weiter um sich. Ein genaues Bild darüber verschafft am besten die nachfolgende Aufstellung (3).

Tabelle 3.

1896 auf 17 Zechen	110	Erkrankungen an Ankylostomiasis
1897 „ 28 „	125	„ „ „
1898 „ 35 „	103	„ „ „
1899 „ 42 „	91	„ „ „
1900 ohne Angaben	286	„ „ „
1901 auf 63 Zechen	1024	„ „ „
1902 ohne Angaben	1872	„ „ „

Durch diesen rapiden Anstieg der Krankheit, besonders in den Jahren 1901 und 1902, kam man zu der Überzeugung, daß die Hakenwurmkrankheit eine ernste Gefahr für den Steinkohlenbergbau darstellte. So konnte es auch nicht ausbleiben, daß der Allgemeine Knappschaftsverein im September 1902 einen „Sonderausschuß zur Bekämpfung der Wurmkrankheit im rheinisch-westfälischen Steinkohlenbergbau“ einsetzte. Dieser Ausschuß nun, dem als medizinische Sachverständige BRUNS, LÖBKER und TENHOLT angehörten, schuf die Grundlagen, auf denen von seiten des Oberbergamtes in Dortmund die rationelle Bekämpfung der Wurmkrankheit durchgeführt wurde.

Die ursächlichen Gründe für die große Verbreitung der Hakenwurmkrankheit in den rheinisch-westfälischen Kohlengruben waren folgende:

1. Auf vielen Zechen waren für die Verbreitung der Ankylostomiasis günstige Bedingungen vorhanden, nämlich eine Temperatur von 25—28° C, gelegentlich auch noch höher. Diese Temperatur entspricht derjenigen, bei denen die Ankylostomeneier sich sehr gut zu eingekapselten Larven entwickeln können. Allerdings hatten nicht alle Gruben diese hohen Temperaturen aufzuweisen. Es stellte sich nun aber heraus, daß der Prozentsatz der Wurmbehafteten ziemlich genau mit der Höhe der Temperatur steigt. Gruben mit mäßigen Temperaturen (etwa 18—22°) sind von der Ankylostomiasis frei geblieben. Gruben mit Temperaturen von 20—25° wiesen einen mäßigen Befall auf. Gruben mit über 25° Temperatur waren teilweise sehr hoch befallen. Gleich wichtig für den Befall mit Ankylostomiasis waren auch die Feuchtigkeitsverhältnisse. Gruben, die von Natur feucht sind, waren eher für die Verbreitung dieser Krankheit disponiert als trockene Gruben. Es mag auch die zur Verhinderung der Kohlenstaubexplosionsgefahr auf den rheinisch-westfälischen Kohlenruben eingeführte Berieselung, die an vielen Stellen der Grube eine stärkere Feuchtigkeit schaffte, mit zur Verbreitung der Hakenwurmkrankheit beigetragen haben.

2. Der Belegschaftswechsel gerade auf den Zechen des rheinisch-westfälischen Bergbaus war stets sehr stark. Veränderte nun ein Bergmann seinen Arbeitsplatz von einer stark verseuchten Grube zu einer anderen, die nicht verseucht war, so trug er selbstverständlich auch die Krankheitskeime mit nach dort hin, wenn er mit seinen Fäkalien nicht vorsichtig umging.

3. Die Gruben waren entweder gar nicht oder doch nur verhältnismäßig sehr schlecht mit Abortkübeln versehen. Diese wenigen Abortkübel lagen zumeist noch derart weit von der Arbeitsstätte entfernt, daß sie von den Bergleuten fast kaum benutzt wurden.

Aus diesen Darlegungen geht schon von selbst hervor, welche Maßregeln für eine erfolgreiche Bekämpfung der Ankylostomiasis im Ruhrkohlengebiet zu ergreifen waren.

Die systematische Bekämpfung stützte sich nun im wesentlichen auf zwei Maßnahmen, um die sich die übrigen gruppieren:

1. Die Sorge für eine einwandfreie Beseitigung der Fäkalien unter Tage durch Bereitstellung von zahlreichen Abortkübeln, Aufklärung der Belegschaft und strenge Bestrafung derjenigen, die sich eine Verschmutzung haben zuschulden kommen lassen. Von der Anwendung eines Desinfektionsmittels, das die sehr widerstandsfähigen Larven vernichtet, mußte in der Praxis Abstand genommen werden, da es eine Unmöglichkeit war, die ausgedehnten Grubenbetriebe restlos zu desinfizieren.

2. Aufsuchen und Unschädlichmachung aller Fälle von Ankylostomiasis durch mikroskopische Untersuchung der auch bei äußerlicher Besichtigung gesund erscheinenden Bergleute, die bei positivem Befund solange von der Arbeitsstätte fern bleiben mußten, bis sie sich einer Abtreibungskur unterzogen hatten. Ausschlaggebend für die Wiedereinstellung war dann noch die mikroskopische Untersuchung des Stuhls. Wurden bei 3 aufeinander folgenden Untersuchungen keine Hakenwurmeier mehr gefunden, so stand der Wiedereinstellung nichts mehr im Wege. Ebenso hatte sich auch jeder Neueingestellte diesen Bedingungen zu unterwerfen. Solche Durchmusterung wurde nach dem Grade der Verseuchung der Belegschaft in größeren und kleineren Zwischenräumen wiederholt. Einen Unterschied zwischen Wurmkranken und Wurmträgern zu

machen, ist unzweckmäßig, wenn nicht gefährlich. Es ist lediglich von Bedeutung, ob Wurmbefallene mit ihren Fäkalien unvorsichtig sind, und ob die eierhaltigen Faeces unter solchen klimatischen Bedingungen kommen, die für die Entwicklung der Eier zu eingekapselten Larven günstig sind.

Nach diesen Richtlinien nun ging der Sonderausschuß zur Bekämpfung der Hakenwurmkrankheit im Ruhrkohlengebiet vor. Das Oberbergamt in Dortmund erließ dementsprechende bergbaupolizeiliche Vorschriften.

Mit welcher Energie die Bekämpfung der Ankylostomiasis im Ruhrkohlengebiet vorgenommen wurde, wird schon daraus ersichtlich, daß die Zahl der mikroskopischen Untersuchungen auf mehr als 8 Millionen zu schätzen ist [BRUNS (1)]. Hervorragenden Anteil an diesen Untersuchungen hat vor allem das Hygienische Institut des Ruhrgebietes zu Gelsenkirchen. Die Zahl der ausgeführten Wurmkuren beträgt etwa 40—50 000. Von diesen Untersuchungen entfällt der bei weitem größte Teil mit etwa 6—7 Millionen auf die vom Oberbergamt in Dortmund vorgeschriebenen Neuangelegungsuntersuchungen. Nur ein „kleiner“ Teil, etwa $1\frac{1}{2}$ Millionen Untersuchungen, wurde zum Zwecke der Durchmusterung der einzelnen Zechen vorgenommen. Die erste mikroskopische Untersuchung auf allen Zechen des rheinisch-westfälischen Steinkohlenbergbaus war im Juli 1903 abgeschlossen. *Sie ergab, daß unter 188 730 unterirdisch beschäftigten Bergleuten auf 235 verschiedenen Schachtanlagen 17161 = 9,09% als wurmbefallt ermittelt wurden.*

Welche Erfolge nun mit den soeben angegebenen Maßnahmen im Ruhrgebiet erzielt wurden, mag folgende Zahlentafel (4) wiedergeben:

Tabelle 4.

1897	125	Fälle von Ankylostomiasis mit den Erscheinungen
1898	103	der sekundären Anämie
1899	91	dgl.
1900	286	„
1901	1024	„
1902	1872	„
1903	1449	„
1904	645	„
1905	117	„
1906	78	„
1907	49	„
1908	7	„
1909	5	„
1910	0	„
1911	1	„
1912—1937	0!!	„

Aus dieser Zahlentafel lassen sich nun folgende Schlußfolgerungen ziehen:

1. In den Jahren von 1899—1902 läßt sich ein rapider Anstieg der durch die Wurmkrankheit *anämisch gewordenen Bergleute* feststellen.

2. Das Jahr 1903 war der Wendepunkt. Mit diesem Jahre begannen die Bekämpfungsmaßnahmen im rheinisch-westfälischen Steinkohlenbergbau, die der Krankheit ein plötzliches Halt geboten. Von diesem Jahre an nahm die Zahl der *erkrankten Bergleute* stetig ab. Das Jahr 1911 war das letzte, in dem ein Fall von Ankylostomiasiserkrankung im Ruhrkohlengebiet ermittelt worden ist.

3. Von 1911—1937 ist kein einziger Fall von Ankylostomiasis-*Erkrankung* mehr im Ruhrkohlengebiet bekanntgeworden. Diese Tatsache stützt sich einmal auf die noch dauernd vom Hygienischen Institut des Ruhrgebiets zu Gelsenkirchen ausgeführten mikroskopischen Untersuchungen, dann aber auch auf die Beobachtungen der Knappschaftsärzte und der Krankenhäuser.

Aber die an der Bekämpfung der Hakenwurmkrankheit im Ruhrgebiet Beteiligten begnügten sich nicht nur damit, die *erkrankten Bergleute* von ihren Parasiten zu befreien, sondern *sie dehnten vielmehr auch ihre Untersuchungen auf die „gesunden“ Wurmträger aus, um eben das Endziel, „the eradication of Hookworm disease“ zu erreichen.* Denn die Gefährlichkeit eines Ankylostomen-trägers für seine Arbeitsgenossen richtet sich ja nicht nur nach der Zahl der von ihm beherbergten Würmer, sondern ist vielmehr abhängig von

1. ob die Wurmbehafteten mit ihren Fäkalien unvorsichtig sind, und
2. ob die ankylostomeneierhaltigen Faeces unter Bedingungen kommen, die eine Entwicklung der Eier zu eingekapselten Larven ermöglichen.

Welche Erfolge die Bekämpfung schon nach kurzer Zeit erzielen konnte, geht am besten aus einer Zusammenstellung (5) aus dem Jahre 1906 von BRUNS und LÖBKER (6, 10 und 11) hervor:

Tabelle 5.

Lau- fende Nr.	Bergrevier	Zahl der unter- suchten Schacht- anlagen	Zahl der durch mikro- skopische Unter- suchungen als verseucht erkannten Schacht- anlagen	Zahl der bei der ersten Musterung ermittelten Wurm- behafteten	Zahl der bei der jeweilig letzten Musterung ermittelten Wurm- behafteten	Abnahme der Wurmbehafteten in %
1	Hamm	3	—	—	—	—
2	Dortmund I.	19	2	23	11	12 = 52,2
3	„ II	15	5	147	21	126 = 85,7
4	„ III	14	12	3596	726	2870 = 79,8
5	Ost-Recklinghausen . .	13	8	927	91	836 = 90,2
6	West-Recklinghausen .	12	1	124	2	122 = 98,4
7	Witten	15	3	126	55	71 = 56,3
8	Hattingen	18	6	146	17	129 = 88,4
9	Süd-Bochum	12	9	819	109	710 = 86,7
10	Nord-Bochum	12	12	2098	517	1581 = 75,4
11	Herne	8	8	2180	182	1998 = 91,7
12	Gelsenkirchen	11	10	477	54	423 = 88,7
13	Ost-Essen	12	3	29	5	24 = 82,8
14	West-Essen	16	3	430	51	379 = 88,1
15	Süd-Essen	18	12	635	148	487 = 76,7
16	Wattenscheid	12	9	1237	218	1019 = 82,4
17	Werden	8	—	—	—	—
18	Oberhausen	16	10	954	145	809 = 84,8
		234	113	13948	2352	11596 = 83,1

Wie die Tabelle zeigt, waren zu Beginn der Bekämpfung der Hakenwurmkrankheit im Ruhrkohlengebiet *von 234 Zechen 113 mit dieser Krankheit verseucht.* Die Zahl der bei der ersten Musterung ermittelten Wurmbehafteten belief sich auf *13948 Bergleute.* Nach einer kaum 3jährigen Bekämpfungszeit sank die Zahl auf *2352.* Es konnte also somit die *Befallzahl der Hakenwurmträger in den Steinkohlenbergwerken des Ruhrgebiets um 83,1% gesenkt werden.*

Wie sich weiterhin die Abnahme vollzogen hat, mag aus folgenden Zahlen ersichtlich sein [BRUNS (1), (10) und (11)].

Tabelle 6.

Jahr	In Betracht gezogene Schachtanlagen	Anzahl der Hakenwurmträger, die bei der letzten Untersuchung ermittelt wurden, im Vergleich zu der Befallszahl von 14548 zu Beginn der Bekämpfung	Abnahme der Hakenwurmträger in %
1903	Ohne Angaben	4819	60,40
1904	110	3663	73,00
1905	113	2352	89,10
1906	113	1859	87,30
1907	110	1252	95,50
1908	115	893	93,86
1909	115	749	94,85
1937!!	Ohne Angaben	0!!!	100,00!!!

Aus allen diesen Zahlen ist zu ersehen, daß nicht nur die Ankylostomiasis als *Krankheit* aus dem rheinisch-westfälischen Ruhrkohlenbergbau verschwunden ist, sondern daß auch solche Personen, *die nur wurmbefahet waren, die also außer der Ausscheidung der Eier in ihrem Stuhl keinerlei Krankheitssymptome darbieten, fast restlos verschwunden sind.* Das ist

Tabelle 7.

Jahr	Untersuchungen	Davon positiv insgesamt	Mikroskopisch positiv	Kulturell positiv
1909	3823	815	—	—
1910	6616	944	344	600
1911	6084	786	—	—
1912	11829	329	—	—
1913	19644	316	76	316
1915	13503	807	349	807
1916	9127	414	127	414
1917	5391	191	32	191
1919	4095	24	11	24
1920	18832	313	11	313
1921	12414	71	0	71
1922	8435	54	0	54
1923	943	2	0	2
1924	2174	21	13	21
1925	12745	6	3	6
1926	3379	27	17	27
1927	3513	15	9	15
1928	6496	4	3	4
1929	3035	9	7	9
1930	1450	54	46	54
1931	3108	6	6	6
1932	4011	1	1	1
1933	2584	1	1	1
1934	1650	4	1	4
1935	1223	0	0	0
1936	1076	0	0	0
1937	772	0	0	0

in ihrem Stuhl keinerlei Krankheitssymptome darbieten, fast restlos verschwunden sind. Das ist

in erster Linie darauf zurückzuführen, daß alle unterirdisch beschäftigten Bergleute unter einer dauernden Kontrolle stehen. Es wurden in den letzten Jahren durch das Hygienische Institut des Ruhrgebiets von allen früher verseucht gewesenen Zechen etwa jährlich 3000—4000 Stuhlproben mikroskopisch und auch kulturell untersucht, die alle restlos negativ ausfielen. Aufschluß darüber möge Tabelle 7 geben.

Wir können also heute auf Grund der zahlreichen, auch in den letzten Jahren noch ausgeführten Untersuchungen sagen, daß das Endziel, *nämlich die Ausrottung der Hakenwurmpilge aus dem deutschen Steinkohlenbergbau 100%ig erreicht ist.* Dieses so

überaus günstige Ergebnis dürfte in der Geschichte der Epidemiologie der ansteckenden Krankheiten, zu denen man ja die Ankylostomiasis unbedingt rechnen muß, wohl einzigartig in der ganzen Welt dastehen.

Es muß an dieser Stelle noch einmal betont werden, daß dieses Ergebnis nicht etwa auf Zufälligkeiten beruht, oder in etwa vielleicht durch Änderung der meteorologischen Verhältnisse zu erklären ist, sondern einzig und allein auf die zielbewusste,

systematische Zusammenarbeit aller in Betracht kommenden Stellen, nämlich der Arbeitgeber, der Arbeitnehmer, der Bergbehörden und vor allen der Hygieniker zurückzuführen ist.

Selbstverständlich sind wir uns trotz dieses in der ganzen Kulturwelt beispiellosen Erfolges durchaus im klaren, daß der Ankylostomiasiswurm nach wie vor eine ernste Gefahr für den Bergbau bedeutet. *Die prophylaktischen hygienischen Maßnahmen und eine regelmäßige Überwachung der Belegschaft wird sich*



Abb. 8. Europa. Zeichenerklärungen zu den geographischen Tafeln:

- | | |
|--|---|
| ⊠ = Schwerer und weitverbreiteter Befall mit Ankylostomiasis. | = Leichter Hakenwurmbefall. Krankheitsfälle kaum vorhanden. |
| /// = Mäßige Verbreitung der Ankylostomiasis. Krankheitsfälle nur bei 10% der Bevölkerung. | ⋯ = Sehr leichter Befall. Krankheitsfälle äußerst selten. |
| ○ = Mineninfektionen. | Weiße Fläche = Hakenwurmkrankheit nicht vorhanden. |

wohl niemals erübrigen lassen. Insbesondere fühlen wir uns verpflichtet, die Bergbehörden immer wieder darauf aufmerksam zu machen, daß die Durchmusterungen aller bergbaulichen Betriebe in gewissen Zwischenräumen eine dringende Notwendigkeit sind. Diese Durchmusterungen sind nötig, um den einmal erzielten Erfolg in der Bekämpfung der Ankylostomiasis sicherzustellen.

b) Andere europäische Länder.

Bei der Beschreibung des Standes der Ankylostomiasis in den anderen europäischen Ländern ist es wichtig, einen Unterschied zu machen zwischen den Ländern, in welchen die Hakenwurmkrankheit nur als Berufskrankheit

bestimmter Arbeitergruppen, nämlich der unterirdisch beschäftigten Bergleute und der Tunnelarbeiter, vorkommt, und den Ländern, wo diese Seuche in endemischer Form auftritt.

In den nord- und westeuropäischen Ländern ist diese Krankheit praktisch beschränkt geblieben auf die Bergbaubetriebe. Solche Infektionen sind bekanntgeworden aus England, Frankreich, Belgien, Holland, Deutschland, Österreich, Ungarn und Spanien. Betont werden muß aber an dieser Stelle, daß in diesen Ländern keineswegs alle Bergbaubetriebe ankylostomiasisverseucht waren bzw. noch sind, sondern einzig und allein sind solche Gruben von dieser Krankheit befallen worden, die eben für die Verbreitung der Hakenwurmkrankheit besonders disponiert waren, d. h. Zechen, die hinsichtlich der Temperatur und der Feuchtigkeitsmenge Verhältnisse aufweisen, die den tropischen ähnlich sind. Grundsätzlich können wir heute wohl sagen, daß in allen diesen Ländern erst seit etwa 1880 Ankylostomiasisfälle vorgekommen sind. Die Einschleppung erfolgte hier einmal durch die Arbeiter des St. Gotthard-Tunnels, die überall gern in dem aufstrebenden Bergbau als geübte Gesteinhauer Anstellung fanden, dann aber auch durch den Zuzug von Bergleuten, die vorher in stark verseuchten Gruben anderer Länder gearbeitet hatten. Wichtig für die zumeist viel stärkere Verseuchung als in Deutschland war die Nichtbeachtung der einfachsten hygienischen Begriffe in fast allen unterirdischen Bergbaubetrieben.

Anders liegen die Verhältnisse in den südeuropäischen Ländern und in dem südlichen Teil von Sowjet-Rußland. Diese Länder gehören der subtropischen Zone an, wo also die Temperatur und die Feuchtigkeitsverhältnisse günstig sind für eine weite Verbreitung dieser Seuche, wenn ihr nicht mit energischen hygienischen Maßnahmen entgegengetreten wird. Daß hier neben der endemischen Form auch eine Infektion der unterirdischen Bergbaubetriebe vorkommen kann, braucht wohl nicht besonders erwähnt zu werden. Endemische Herde finden wir im südlichen Teil von Italien, in Sizilien, Sardinien, Süd-Spanien, Portugal und Griechenland.

In den nördlicher gelegenen Ländern Europas, *Dänemark, Schweden, Norwegen, Lettland, Finnland, Irland* und *Nord-Rußland* sind Fälle von Ankylostomiasiserkrankungen nicht vorgekommen.

England. In den englischen Bergwerken von Cornwallis und Devon wurde die Hakenwurmkrankheit zu Beginn des Jahrhunderts nur ganz selten angetroffen. Sie blieb in England beschränkt auf diese Bezirke. Eine starke Verbreitung erreichte die Krankheit nur bei den Unter-Tage-Arbeitern der Zinngrube Dolcoathmine, auf der zur Zeit der Jahrhundertmenge eine Verseuchung von fast 90% der sämtlichen unter Tage befindlichen Bergleute festgestellt wurde. Man führte ihr Auftreten auf Einschleppung aus den Tropen zurück und nahm den ständigen Wechsel der Belegschaft zwischen England und vielen tropischen Gegenden als Hauptgrund für die große Verbreitung der Krankheit an. Durch die ergriffenen Maßnahmen, nämlich Behandlung aller Erkrankten und Einführung von Abortkübeln unter Tage, konnte nach dem Bericht von MORGAN auch hier die Ankylostomiasis zum Stillstand gebracht werden. Die Hakenwurmkrankheit kommt heute für England praktisch kaum noch in Frage.

Holland. In Holland waren 1904 die Steinkohlenbergbaubetriebe in der Provinz Limburg mit der Hakenwurmkrankheit verseucht. Zu Beginn der

Bekämpfung wurde eine Verseuchung von durchschnittlich 21,74% ermittelt. Am stärksten verseucht war hier die Zeche Neuprick. Durch die ergriffenen Maßnahmen, die sich im wesentlichen mit denen in Deutschland decken, nämlich Behandlung aller Wurmkranken und der Pflicht für gesunde Wurmträger, sich einer Wurmkur zu unterziehen, ferner durch die Einrichtung von hygienischen Abortanlagen und endlich noch durch die Neuanlegeuntersuchungen, war es möglich, die Befallzahl bis zum Jahre 1907 auf 2,06% zu senken. 1913 waren es nur noch 0,32% der Belegschaft, die Wurmträger waren. Seit 1922 kann man nach JITTA auch in Holland von einem fast gänzlichen Verschwinden der Ankylostomiasis sprechen.

Belgien. In Belgien wurde der erste Fall von Ankylostomiasis im Jahre 1884 entdeckt, und zwar bei einem Ziegelarbeiter, der früher Bergmann gewesen war, dann in Köln auf einem Ziegelfelde gearbeitet hatte. Die in Belgien verbreitete Annahme, daß die Infektion der belgischen Bergwerke von den Kölner Ziegelfeldern erfolgt sei, ist nicht haltbar, da die Cachexia montana dort bereits seit langer Zeit bekannt war. Andererseits wurde in dieser Zeit auch die Feststellung gemacht, daß bei einer großen Zahl von Bergleuten, die früher im St. Gotthardt-Tunnel gearbeitet hatten, Ankylostomen vorhanden waren. Bei den nun folgenden Nachforschungen, um die sich vor allem MALVOZ und LAMBINET verdient gemacht haben, wurden in erster Linie die in den Bezirken Lüttich und Seraing befindlichen Bergwerke als schwer ankylostomiasisverseucht gefunden. In einigen Gruben wurden bis zu 60% wurmbefallene Bergleute gefunden. Im einzelnen war die Durchschnittsbefallzahl im Lütticher Bezirk 23%, in der Grube Mons 6,56%, in der Grube Charleroi 14%, während über die Befallzahl der Zeche Corbeau aux Berleur keine genauen Zahlen vorliegen. Über-Tage-Arbeiter sind vollständig frei von der Krankheit geblieben. Die Bekämpfung der Hakenwurmkrankheit wurde auch hier nach bewährtem deutschen Muster und unter mehrfacher Beratung mit deutschen Sachverständigen durchgeführt [BRUNS (1)]. Der Erfolg dieser Bekämpfungsmaßnahmen geht am besten daraus hervor, daß bereits im Jahre 1910 nur noch 5,3% der unterirdisch beschäftigten Bergleute wurmbefallt waren und 1913 nur noch 1,2% der Belegschaft als Wurmträger ermittelt wurden. 1923 war auch in Belgien nach dem Bericht von LAMBINET (1 und 2) durch die getroffenen Maßregeln ein vollständiger Sieg über die Ankylostomiasis davongetragen worden. Im Jahre 1935 berichtet *Timbal*, daß von 6242 Stuhlproben nur noch 2 positiv gewesen wären. Somit ist auch in den belgischen Kohlenbergwerken die Hakenwurmkrankheit so gut wie ausgerottet.

Frankreich. In Frankreich ist die Ankylostomiasis ebenfalls um 1900 in den Bergbaubetrieben stark verbreitet gewesen. Am stärksten befallen waren die Gruben bei Lyon, St. Etienne, im Nord-Departement und in Pas de Calais. In Südfrankreich waren hauptsächlich verseucht die Bergbaubetriebe La Loire, Saone-et-Loire, Pay-de-Dome, Allier, Avayron und Gard (*Rockefeller Foundation*). In den Jahren 1904—1907 wurden in den am stärksten verseuchten Zechen Befallzahlen von 61,1%, 64,28%, 73,89% und sogar von über 85% ermittelt. In den südfranzösischen Gruben wurde hingegen nur eine durchschnittliche Verseuchung von 7,2% festgestellt. Der Grad der Wurmbefallung ist auch hier vermittels des Mikroskops durch Stichprobenuntersuchung von 10—20% der unterirdischen Belegschaften bestimmt worden. Während aber

bei uns für jede einzelne Grube festgestellt wurde, ob die dort bekanntgewordenen Infektionen mit Wahrscheinlichkeit auf dieser Grube selbst erworben waren oder etwa von einer früheren Arbeitsstätte des Infizierten stammten, ist eine solche Unterscheidung in Frankreich nicht oder jedenfalls nicht regelmäßig gemacht worden. In den besonders stark infizierten Gruben sind die meteorologischen Faktoren, nämlich eine hohe Temperatur und eine große relative Feuchtigkeit, für die Ausbreitung der Krankheit überaus günstig. Eine Anzahl von Zechen erweisen sich auch in Frankreich frei von der Wurmkrankheit. Der größte Teil jedoch war leicht infiziert und wies Befallzahlen von etwa 20% der unterirdischen Belegschaft auf, manche waren mittelstark, einige aber auch sehr schwer infiziert. Die Bekämpfungsmaßnahmen sind zum Teil dem deutschen Vorgehen entsprechend durchgeführt worden, indem die ermittelten Wurmträger einer Abtreibungskur unterworfen wurden und für die Aufstellung von Abortkübeln unter Tage und die Errichtung von Aborten über Tage gesorgt wurde. Die Bekämpfung der Hakenwurmkrankheit ist in Deutschland wohl systematischer durchgeführt worden, indem an die erste Ermittlung sich immer wiederholende mikroskopische Untersuchungen anschlossen, während man sich in Frankreich — außer bei den schwer infizierten Gruben — zunächst mit der ersten Feststellung begnügte. Eine Anzahl der schwer infizierten französischen Gruben ist uns dem Namen nach bekannt, da wiederholt deutsche kriegsgefangene Bergleute, die während ihrer Gefangenschaft dort gearbeitet hatten, bei ihrer Anlegung auf Gruben des Ruhrgebietes als infiziert ermittelt wurden [BRUNS (12)]. Es verlohnt sich wohl, einige dieser Gruben anzuführen: Beraudière, Mont Rambert, Flotard bei Ricamarie, Grand Combe, Valenciennes, Anzin, Firminy, Terrenoire, Péronniere, Chateauville und Bois. In den Jahren 1930—1934 wurde eine neue Durchmusterung auf den französischen Gruben angestellt, die nach dem Bericht von VILLEJEAN ergab, daß bei einer größeren Anzahl von ihnen in der Zwischenzeit eine namhafte Abnahme der Wurmbehafteten eingetreten war. Einige sind durch die getroffenen Maßregeln — mikroskopische Untersuchungen der neu anzulegenden oder der sich krank meldenden Bergleute, Einrichtung von Behandlungsstationen, Behandlung der Wurmträger mit Thymol und Tetrachloräthylen, weniger gern mit Farnkrautextrakt, Einrichtung von Latrinen über Tage, transportablen Abortkübeln unter Tage — frei geworden. Auf einer Anzahl von Gruben sind immer noch reichlich Wurmbehaftete vorhanden, auf manchen Zechen sogar heute noch bis zu 40% der unterirdischen Belegschaft. Im ganzen kann man vielleicht annehmen, daß die Zahl der Wurmverseuchten auf den französischen Gruben auf die Hälfte bis etwa ein Drittel zurückgegangen ist. Die Zahl der in ihrem Gesundheitszustand durch die Wurmbehaftung Geschädigten beträgt auf einigen Zechen immer noch 10—15% der aufgefundenen Wurmträger. Da heute eine Anämie bei den infizierten Bergleuten kaum noch beobachtet wird, zieht man in Frankreich daraus die Schlußfolgerung, daß die Ankylostomiasis auf der Mehrzahl der Gruben, wo sie früher bestanden hatte, verschwunden sein. Diese Schlußfolgerung scheint allerdings nach unseren Erfahrungen nicht überzeugend begründet zu sein. Unseres Erachtens nach ist es eine dringende Notwendigkeit, daß die schwer infizierten Gruben nach wie vor methodisch überwacht werden müssen. Es sind umfassende regelmäßige Untersuchungen aller unter Tage beschäftigten Bergleute unbedingt erforderlich, ferner eine Behandlung aller ermittelten

Wurmträger, Untersuchungen bei der Neueinstellung, bessere Sorge für die Beseitigung der Fäkalien unter Tage.

Neuerdings beobachtete JOGEUX bei Kindern und Erwachsenen in der Gegend von Marseille Infektionen mit Hakenwürmern. Allerdings fehlen hierfür noch genaue Angaben. Korsika und die Provence sollen die Heimat sein.

Schweiz. Während die Schweiz seit mehreren Jahrzehnten keinen neuen Fall von Ankylostomiasis mehr aufzuweisen hat, ist es aber dennoch wichtig, einmal auf die Verhältnisse in den Jahren 1879 und 1880 hinzuweisen. Zu dieser Zeit wurde die Hakenwurmkrankheit durch die St. Gotthard-Epidemie zum ersten Male in Europa bekannt. Gerade die St. Gotthard-Epidemie muß ja als Ausgangspunkt der Infektion für die meisten übrigen europäischen Länder angesehen werden.

In den Jahren 1879—1880 brach unter den am Bau des St. Gotthard-Tunnels beschäftigten Arbeitern eine Epidemie aus, die als „Tunnelanämie“ bezeichnet wurde. Zunächst suchte man die Ursache dieser Krankheit, die mit Magen-Darm-Störungen, Blutarmut, allgemeiner Kachexie einherging, in den klimatischen Verhältnissen des Tunnels, der feuchten Wärme, dem Fehlen des Sonnenlichtes, in rätselhaften giftigen Emanationen des Gesteins usw. Die wirkliche Ursache dieser Krankheit wurde erst entdeckt, als COLOMIATTI, PERRONCITO, CONCATO, BOZZOLO, PAGLIANI und BUSNION in den Leichen der der Krankheit Erlegenen das Ankylostomum duodenale feststellten. Der St. Gotthard-Epidemie sind nach amtlichen Berichten Hunderte der an dem Bau Beschäftigten zum Opfer gefallen, während Tausende in schweres Siechtum verfielen. Verschont geblieben sind von der Krankheit von den am Bau Beteiligten kaum welche. Auch in den späteren Jahren konnten bei allen Untersuchungen der St. Gotthard-Tunnel-Arbeiter noch Ankylostomeneier festgestellt werden.

Spanien. Auch aus Spanien ist ebenfalls das Auftreten des Parasiten bekanntgeworden, und zwar sowohl bei Unter-Tage-Arbeitern wie bei Landarbeitern.

Um die Jahrhundertwende war die allgemeine Verseuchung in den Minendistrikten nicht besonders groß. Eine Ausnahme bildete nur der Minendistrikt Linares, wo die Gruben teilweise einen Befall von 80% aufwiesen. Die durchschnittliche Befallzahl der spanischen Bergbaubetriebe betrug 30%. Dieselbe konnte in den letzten Jahren durch Einrichtung von Aborten, durch sonstige hygienische Maßnahmen und systematische Behandlung auf 2,8% gesenkt werden (HERNANDEZ PACHECO, DIEGO). In Utrillas, Provinz Teruel, sind, wie BOTIJA berichtet, in den Gruben überhaupt keine Ankylostomiasisfälle mehr bekanntgeworden. Auf Grund der in neuerer Zeit in den Bergwerken Spaniens angestellten Untersuchungen von BAILEY und Y DE LANDAZURI wird die Zahl der Bergarbeiter, die noch mit Ankylostomen infiziert sind, auf annähernd 10000 geschätzt. Der höchste Prozentsatz infizierter Bergarbeiter wurde in Blei- und Kohlengruben festgestellt. Etwa 65% der infizierten Bergarbeiter beherbergen weniger als 25 erwachsene Ankylostomen, doch finden sich auch in jedem Bergwerk Arbeiter mit mehreren Hunderten von Hakenwürmern. Die hauptsächlichsten Mittel zur Bekämpfung der Ankylostomiasisinfektion in den Bergwerken sind:

1. Verhinderung der Infektion des Erdbodens durch Einrichtung geeigneter, evtl. fahrbarer Abortanlagen in den Bergwerken, die jeder Arbeiter unter allen Umständen benutzen muß. Da eine Ankylostomiasislarve unter günstigen

Verhältnissen etwa 6—9 Wochen in der Erde am Leben bleibt, so kann, wenn eine Neuinfektion des Bodens verhindert wird, innerhalb der angegebenen Zeit eine automatische Reinigung des Bodens von Ankylostomiasislarven eintreten.

2. Untersuchung und Behandlung jedes infizierten Bergarbeiters bis zur völligen Heilung.

3. Mikroskopische Untersuchung des Kotes eines jeden Arbeiters vor seiner Zulassung zur Arbeit in den Bergwerken.

Es besteht durchaus die Möglichkeit, mit Hilfe dieser Maßnahmen die Minendistrikte Spaniens in verhältnismäßig kurzer Zeit von dieser Seuche zu befreien.

Anders liegen schon die Verhältnisse im südlichen Teil von Spanien, wo die Krankheit in endemischer Form auftritt. Die klimatischen Verhältnisse sind in diesem Teil Spaniens derart, daß sie durchaus günstig sind für eine weite Verbreitung dieser Seuche. Die Temperatur schwankt hier in den einzelnen Gegenden zwischen 24,8° und 29,4° C. Die jährliche Niederschlagsmenge beträgt 486 bis 1247 mm. Ausschlaggebend für die verhältnismäßig große Verbreitung in den südlichen Provinzen Spaniens scheint uns auch der Anbau von Mais, Reis usw. zu sein, da eben in den meisten Reis- und Maisfeldern die Arbeiter mit bloßen Füßen ihrer Arbeit nachgehen.

Bei der Provinz MURCIA, die 38° nördlicher Breite gelegen ist, etwa 50 km von der Ostküste Spaniens entfernt, handelt es sich um ein stark besiedeltes Gartengebiet (Huerta). In diesem Gebiet haben DARRIBA, ANTONIO, R. und ABRIL CANOVAS, MARIANO größere und ziemlich genaue Untersuchungen angestellt. Die durchschnittliche Befallzahl, die man hierbei ermittelte, betrug 17,24%. Die männliche Bevölkerung und vor allem die Knaben sind im Gartenbau beschäftigt und dementsprechend auch mehr mit Ankylostomen behaftet als die weibliche Bevölkerung. Die Verseuchung war in den meisten Bezirken dieser Provinz schon ziemlich schwer. In etwa einem Drittel der Krankheitsfälle betrug die Eizahl pro Gramm Stuhl 1—200, in den restlichen zwei Dritteln war sie bedeutend höher (200—2300).

Über die Verbreitung der Ankylostomiasis in *Valencia* sind wir durch die Forschungen von RODRIGUEZ FORUOS, FERNANDO genau unterrichtet. Nach seinen Feststellungen war die Hakenwurmkrankheit bis zum Jahre 1914 hier nicht bekannt. Heute aber sind vor allem die Männer, die mit nackten Füßen in den Reisfeldern arbeiten, stark verseucht. Die Krankheit wird durch Verunreinigung mit Kot durch die Arbeiter der Reisfelder weiter übertragen. Die gefährlichste Zeit ist die Zeit der Überschwemmung der Reisfelder. Der Verbreitung wird noch dadurch Vorschub geleistet, daß die Männer in den schlammigen Reisfeldern ohne Schuhwerk arbeiten. Die Ankylostomiasis ist besonders in den Dörfern am unteren Ribera verbreitet. Sie findet sich aber auch in den Provinzen *Castellon de la Plana* und *Alicante*. Umfassende Bekämpfungsmaßnahmen sind für diese Gebiete dringend erforderlich.

Die Verseuchung in den übrigen südspanischen Provinzen ist ähnlich hoch wie in Murcia. Auf die Bekämpfungsmaßnahmen werden wir erst an späterer Stelle genauer einzugehen haben, da diese im wesentlichen in allen tropischen und subtropischen Ländern die gleichen sind.

Portugal. Die Hakenwurmkrankheit kommt in Portugal als einheimische Krankheit vor. Eine Durchschnittstemperatur von 20—25° C und eine jährliche Niederschlagsmenge von 726—1226 mm begünstigen die Entwicklung des Parasiten und damit die Weiterverschleppung dieser Seuche. Da ferner 57,8% der Bevölkerung als Landarbeiter in Reis-, Mais- und anderen Getreidefeldern beschäftigt sind, läßt sich ein Befall mit Ankylostomiasis leicht erklären.

In einigen Bergwerken, so z. B. in Cabo Mondego und S. Pedro da Cova, erreicht die Hakenwurmkrankheit eine bemerkenswerte Intensität. Aber auch in den anderen Bergwerken sind die hygienischen Bedingungen nicht derart, daß eine Ausbreitung der Krankheit verhindert wird. In den Kohlenminen von Nordportugal wurden nach den Ermittlungen von RICO (1, 2 und 3) noch in neuester Zeit 47,4% der Bergleute als infiziert gefunden. Bei der Verseuchung der Kohlenbergbaubetriebe in Portugal handelt es sich ebenfalls nicht um eine eingeschleppte, sondern um eine einheimische Verseuchung. Die Krankheitserreger sind in Portugal nach RICO sowohl das *Ankylostomum duodenale* als auch der *Necator americanus*.

Italien. Italien, besonders der südliche und mittlere Teil des Landes, gilt seit langem als verseucht. Von Interesse dürfte es wohl sein, daß hier auch zuerst erkannt wurde, daß der Parasit bei den Angehörigen ganz bestimmter Berufsgruppen, und zwar außer bei Landarbeitern, vielfach auch bei Ziegelarbeitern und Tunnelarbeitern vorkommt.

Außer den südlichen Teilen des Landes sind noch die Inseln *Sizilien* und *Sardinien* stark verseucht. Wichtig für die Verbreitung der Krankheit sind in diesem Lande die meteorologischen Faktoren, nämlich eine durchschnittliche Temperatur von fast 25° C und eine Niederschlagsmenge von 800—1400 mm jährlich, ferner kommt noch der Anbau von Reis, Mais usw. in Betracht. Außer den lokalen Herden finden wir die Ankylostomiasis auch in den Kohlenbergwerken verbreitet. Zu Beginn der Bekämpfung, die sich in Italien gleichfalls auf die bereits wiederholt angegebenen Maßregeln stützt, waren mehr als 15% der Bergleute mit Ankylostomen verseucht. Diese Zahl nahm allerdings in den letzten Jahren gewaltig ab und beträgt heute schätzungsweise nur noch wenige Prozente.

In der Provinz *Reggio Calabria* greift die Ankylostomiasis nach dem Bericht von TIMPANO (3) immer mehr um sich. Hauptsächlich befallen sind die Landleute und Gärtner.

Trotz der ergriffenen Maßnahmen ist aber die Hakenwurmkrankheit heute noch in Italien weit verbreitet. Der Krankheitserreger ist das *Ankylostomum duodenale*. Daneben existiert der *Necator americanus*, der, wie LUTRARIO, ILVENTO und MAZZITELLI berichten, aus Amerika eingeschleppt worden sein soll. Nach den Feststellungen derselben Forscher sind heute Norditalien und Sizilien am meisten befallen. 1933 wurde die gesetzliche Anzeigepflicht eingeführt, um einer Weiterverbreitung vorzubeugen. Während die Krankheit um 1880 bei den Land- und Bergbauarbeitern in gleich starkem Maße festgestellt wurde, ist sie in neuerer Zeit fast nur noch bei Landarbeitern ermittelt worden. In Italien ist durch die energischen Bekämpfungsmaßnahmen in letzter Zeit eine Besserung der Lage erzielt worden.

Ungarn. In Ungarn spielt die Ankylostomiasis als Volkskrankheit kaum eine Rolle, wenn auch in neuester Zeit von LÖRINCZ (1) bei Untersuchungen von Kindern bei 0,2% Ankylostomen gefunden wurden.

Im Jahre 1880 wurde die Hakenwurmkrankheit auf den ungarischen Zechen Schemnitz und Kremnitz, in Anina und Resicza und endlich noch auf der Grube Brenberg bei Ödenburg festgestellt. Auf der zuletztgenannten Grube hatte die Krankheit im Jahre 1896 solche Ausmaße angenommen, daß damals 85% der Belegschaft mehr oder weniger schwer an der Krankheit litten. Durch energische Maßnahmen der Grubendirektion und der Ärzteschaft gelang es bis 1902, den Prozentsatz der Erkrankten auf 8% herunterzudrücken. Durch diesen guten Erfolg verleitet, hatten die Bergbehörden die Überzeugung gewonnen, daß diese Bergwerke inzwischen von der Infektion vollkommen befreit sein müßten. Bei seinen Untersuchungen aber stellte LÖRINCZ (2. und 3.) fest, daß die Grube Brenberg heute einen ebenso hohen Infektionsgrad aufzuweisen hat wie in den Vorkriegsjahren, also zu Beginn der Bekämpfung. Er fand 88,3% der Bergleute infiziert. Durch den allgemeinen guten Gesundheitszustand der Belegschaft hatten sich die Bergbehörden täuschen lassen, so daß in den letzten Jahren fast alle Bekämpfungsmaßnahmen gegen diese Krankheit außer acht gelassen wurden. Außer Brenberg weisen heute die Bergwerke Tokod und Dorog hohe Befallziffern auf.

Will man hier genau wie in den übrigen befallenen Ländern Europas einen durchschlagenden Erfolg in der Bekämpfung erzielen, dann müssen hygienische Abortanlagen in den Bergbaubetrieben errichtet werden, ferner müssen alle, auch die „gesunden“ Wurmträger, restlos erfaßt und Abtreibungskurven unterzogen werden. Werden, wie es bisher üblich war, nur Kranke behandelt, dann ist diese Krankheit nie aus den ungarischen Bergbaubetrieben zu beseitigen.

In den Ländern *Österreich*, *Serbien*, *Tschechoslowakei*, *Jugoslawien*, *Albanien*, *Bulgarien* und *Rumänien* sind in neuester Zeit keine Ankylostomiasisfälle mehr bekanntgeworden. In früheren Jahren wurde in einigen Kohlenbergwerken dieser Länder die Hakenwurmkrankheit zuweilen gefunden.

Griechenland. In Griechenland tritt die Hakenwurmkrankheit in den südlichen Teilen des Landes, nämlich in *Arkadien* und *Euböa*, ferner auf den Inseln des Ägäischen Meeres und auf der Insel Kandia (Kreta) in endemischer Form auf. Maßgebend für die Verseuchung dieser Gebiete ist einmal die hohe Temperatur, die in diesem Teil des Landes durchschnittlich 24—28° C beträgt, und die jährliche Niederschlagsmenge von ca. 600—1200 mm. Hinzu kommt noch, daß die Hälfte der Bewohner dieses Landes Landarbeiter sind. Der Befall in diesen Gebieten ist nicht besonders hoch, die durchschnittliche Befallzahl ist etwa die gleiche wie in den südlichen Teilen von Italien. Die Bekämpfungsmaßnahmen haben auch hier zu einem guten Erfolg geführt. Im nördlichen Teil von Griechenland wurden in früheren Jahren auch Minenendemien ermittelt, die mit Hilfe der eingeschlagenen Bekämpfungsmaßnahmen heute als vollständig frei von Wurmkrankheit gelten können.

Sowjet-Rußland. In neuester Zeit wird wiederholt von hohen Infektionszahlen aus Sowjet-Rußland berichtet. Den höchsten Befall weist hier der südliche Teil des Landes auf.

In Moskau sind in neuester Zeit systematische helminthologische Untersuchungen durchgeführt worden. Hierbei fanden DUBROWINSKI, KRANZFELD, ROSENFELD und SALAMANDRA (1) bei den verschiedensten Gruppen der Bevölkerung Ankylostomiasisfälle vereinzelt auftreten. Bei Personen, die aus Turkmenistan stammen, wurde eine Befallziffer von 21,8% ermittelt [DUBROWINSKI,

KRANZFELD, ROSENFELD und SALAMANDRA (2)]. Noch stärker war der Befall in einem Schulinternat für Turkmenen, in dem etwa 35% der Schüler als Ankylostomenträger festgestellt wurden. Die allgemeine Befallzahl der Moskauer Bevölkerung wird mit 1,2% angegeben. Am stärksten ist die Schuljugend infiziert, relativ selten nur die Erwachsenen.

Die in Moskau ermittelten Befallzahlen unter den Turkmenen, die aus den verschiedensten Bezirken Turkmenistans nach Moskau zugewandert sind, gestatten es, gewisse Rückschlüsse zu ziehen bezüglich der endemischen Verbreitung der Hakenwurmkrankheit in den entsprechenden Distrikten Turkmenistans. Hier sind die klimatischen Bedingungen für die Verbreitung dieser Krankheit günstig. Besonders der Süden Turkmenistans mit streng kontinentalem, im Sommer sehr heißem Klima ist stark infiziert. Diese Tatsache beruht aber nicht nur auf den klimatischen Faktoren, sondern ist in vielleicht noch größerem Maße dadurch bedingt, daß die Bewohner dieses Landes auf einer sehr niedrigen Kulturstufe stehen und größtenteils Ackerbau betreiben. Somit sind also im Verein mit dem Klima günstige Bedingungen für die Verbreitung der Ankylostomiasis gegeben. Es ist wohl nicht besonders verwunderlich, wenn für diesen Distrikt Sowjet-Rußlands eine durchschnittliche Befallzahl von über 50% der gesamten Bevölkerung angenommen wird.

In Georgien ergaben die Nachforschungen von MAKHVILADZÉ und DIDEBOULIDZÉ, daß im Westen des Landes Ankylostomiasis-Herde vorhanden sind. Die meteorologischen Faktoren sind in dieser Provinz für einen hohen Befall überaus günstig. Nach Feststellungen von MAKHVILADZÉ und DIDEBOULIDZÉ sind in diesem Teil Georgiens über 80% der Einwohner hakenwurmverseucht. Als Erreger werden hier das Ankylostomum duodenale und der Necator americanus gefunden. Besonders stark infiziert erwies sich die Provinz Decatur (FORT). Die blasse Hautfarbe der Bewohner weist schon auf das Vorhandensein dieser Seuche hin.

Der Osten *Georgiens* soll frei sein von Ankylostomiasis. Die durchschnittliche Befallzahl für das ganze Land wird mit 5,14% angegeben. Diese Zahl scheint uns ein wenig gering geschätzt zu sein.

Auch in *Grusien* ergaben helminthologische Untersuchungen (MACHWILADSE und DIDEBULIDSE) in einer Reihe von Dörfern und Siedlungen eine recht beträchtliche Verbreitung der Hakenwurmkrankheit unter der einheimischen Bevölkerung. Besonders in West-Grusien wurde eine auffallend starke Verbreitung ermittelt. 1931 wurde die Verseuchung mit 70—100% der ländlichen Bevölkerung Grusiens angegeben.

Auch in *Turkestan* und in verschiedenen Gegenden des Kaukasus wurden häufig Fälle von Hakenwurmkrankheit angetroffen. Genaue Zahlen liegen jedoch darüber noch nicht vor.

Ferner fand in neuester Zeit LINDTROP im westlichen und östlichen *Transkaukasien* Ankylostomiasisfälle an den Orten, wo Feuchtigkeit, Wärme und tägliche Fußwaschungen (Korangebot) günstige Bedingungen boten. Die durchschnittliche Befallzahl für ganz Transkaukasien wird von ihm mit 6,4% angegeben.

Die ausgedehnten Steinkohlengruben des *Donbeckens* und des *Urals* sind, von der Hakenwurmkrankheit bisher verschont geblieben (SKRJABIN, SCHULZ, SSERBINOFF und SMIRNOFF).

Alle diese Befallzahlen lassen erkennen, daß die Ankylostomiasis in den letzten Jahren für Sowjet-Rußland zu einem Problem von besonderer gesundheitlicher und bevölkerungspolitischer Bedeutung geworden ist. 1925 hatte es noch den Anschein, als ob Sowjet-Rußland von dieser Seuche verschont bleiben sollte (ZEISS).

c) Zusammenstellung der derzeitigen Verbreitung der Ankylostomiasis in den europäischen Ländern.

In den meisten europäischen Ländern trat um die Jahrhundertwende die Hakenwurmkrankheit als Berufskrankheit bestimmter Arbeitergruppen auf, nämlich der Bergarbeiter, der Tunnelarbeiter und der Ziegelarbeiter. Als Ausgangspunkt dieser Seuche in Europa muß die St. Gotthard-Tunnel-Epidemie in den Jahren 1879 und 1880 angesehen werden. In den verseuchten Ländern waren aber nun keineswegs alle Bergbaubetriebe von der Hakenwurmkrankheit befallen. Die Ankylostomiasis wurde vielmehr nur bei den Arbeitern solcher Betriebe gefunden, die unter tropenähnlichen Verhältnissen arbeiten müssen, in erster Linie bei den in feucht-warmen Gruben arbeitenden Bergleuten und Tunnelarbeitern. In dem größten Teil der europäischen Länder, in denen diese Krankheit nur als Berufskrankheit auftrat, haben die Bekämpfungsmaßnahmen einen 100%igen Erfolg zu verzeichnen gehabt. Heute sind folgende Länder Europas, die um 1900 teilweise einen sehr hohen Befall aufwiesen, als ankylostomiasisfrei zu bezeichnen:

Deutschland, das mit seinen energischen Bekämpfungsmaßnahmen Vorbild in der Bekämpfung für alle anderen verseuchten Länder der Welt wurde, England, Holland, Belgien, Schweiz, Österreich, Tschechoslowakei, Jugoslawien, Bulgarien und Rumänien.

Aber nicht alle mit Ankylostomiasis als Berufskrankheit verseuchten Länder Europas können heute die Hakenwurmkrankheit als ein überwundenes Problem ansehen. Die französischen und ungarischen Bergbaubetriebe haben nach wie vor hohe Befallziffern der Bergleute aufzuweisen. Für diese Länder ist es dringend erforderlich, die ergriffenen Bekämpfungsmaßnahmen energisch bis zur endgültigen Ausrottung der Ankylostomiasis durchzuführen.

In Europa wurde die Wurmkrankheit aber nicht nur als Berufskrankheit ermittelt, *sondern es wurden besonders in neuerer Zeit in manchen Ländern endemische Herde angetroffen.* In endemischer Form tritt diese Seuche in den südlichen Teilen folgender Länder auf: Spanien, Portugal, Griechenland und Sowjet-Rußland. Während in den drei erstgenannten Ländern die Bekämpfung größtenteils gute Erfolge zu verzeichnen hat — ist doch hier der Charakter der Krankheit bedeutend gutartiger geworden —, weist heute Sowjet-Rußland in einigen Teilen des Landes derart hohe Befallzahlen auf, daß nur energische Maßnahmen eine Weiterverbreitung dieser Seuche verhindern können. Schon heute ist diese Krankheit für Sowjet-Rußland ein Problem von größter gesundheitlicher und bevölkerungspolitischer Bedeutung.

Vergleichen wir nun noch einmal die Verhältnisse, die in den europäischen Staaten um 1900 zu Beginn der in fast allen Ländern einsetzenden Bekämpfung angetroffen wurden, mit dem heutigen, so kommen wir zu der Feststellung, daß die Ankylostomiasis — abgesehen von Frankreich und Ungarn — praktisch nur noch in den südlichen Ländern Europas auftritt. Trotz der guten Erfolge in den meisten europäischen Ländern, vor allem in Deutschland, dem für die

Bekämpfung wegweisenden Lande, müssen wir aber dennoch betonen, daß der Befall in Europa, zahlenmäßig betrachtet, heute höher ist als 1900. Diese Tatsache müssen wir zurückführen auf die erschreckend zunehmende Verseuchung in Sowjet-Rußland.

Während Europa als der Erdteil zu gelten hat, in dem die Ankylostomiasis, abgesehen von kleineren Teilen Portugals, Spaniens, Italiens, Griechenlands und Sowjet-Rußlands, fast nur als *Berufskrankheit* der in den Bergbaubetrieben beschäftigten Arbeiter und der Tunnelarbeiter vorkommt, tritt diese Weltseuche in allen anderen Erdteilen, die innerhalb des an früherer Stelle beschriebenen Gürtels liegen, als *einheimische* Krankheit auf.

Aus diesem Grunde wollen wir auf die *Epidemiologie der tropischen und subtropischen Ankylostomiasis* ein wenig näher eingehen. Die Epidemiologie der Hakenwurmkrankheit ist in den Tropen und Subtropen vielgestaltig. Sie ist in weitestem Maße abhängig

1. von der Bodenstruktur, von dem Feuchtigkeitsgrad des Bodens und der Temperatur in den verschiedenen Bodenschichten;
2. von der Temperatur und der Feuchtigkeit der Außenwelt, von der Menge und der zeitlichen Verteilung der Niederschläge;
3. von den Lebensgewohnheiten, der kulturellen Entwicklung und der Beschäftigungsart einzelner Bevölkerungsgruppen.

Die Ankylostomiasis ist auch in den Tropen eine Berufskrankheit, und zwar vor allem eine Berufskrankheit der Landwirtschaft treibenden Bevölkerung.

Es dürfte wohl heute als selbstverständlich angesehen werden, daß die orale Infektion bei den Masseninfektionen keine wesentliche Rolle spielt. Vielmehr ist von größter Wichtigkeit die percutane Infektion der Füße.

Zur Entwicklung der Larven aus den mit dem Stuhl ausgeschiedenen Eiern ist sandiger, poröser Boden geeignet, während schwerer, kompakter Lehmboden oder andere harte, capillararme Bodensorten erheblich geringere Entwicklungsmöglichkeiten bieten. Die beste mittlere Temperatur zur Entwicklung der Larven in der Erde liegt zwischen 25 und 35° C. Direkte Besonnung der Brutplätze wirkt sich für die Entwicklung sehr ungünstig aus. Notwendig ist auch eine genügende Sauerstoffzufuhr. Bei den klimatisch verschiedenen Jahreszeiten der Subtropen entwickeln sich die Larven nur im Sommer. Die Verseuchung ist selbstverständlich in den subtropischen Gebieten bei weitem niedriger als in den Tropen. Auch in höheren Regionen (etwa über 450 m) ist der Befall mit Hakenwürmern bedeutend geringer als in den Küstenstrecken und im Flachland. Um die mit dem Stuhl auf oder in die Erde gelangten Ankylostomeneier zur Entwicklung gelangen zu lassen, ist ein hoher Grad von Bodenfeuchtigkeit notwendig. Im allgemeinen kann für tropische Verhältnisse, bei denen neben der günstigen Temperatur fast stets die nötige Feuchtigkeitsmenge vorhanden ist, gesagt werden, daß fast nur Plätze, die dauernd beschattet und an denen deshalb auch dauernd eine hohe Bodenfeuchtigkeit besteht, zu gefährlichen Brutstätten werden können, daß hingegen Plätze, die entweder dauernd oder nur zeitweise dem Sonnenlicht ausgesetzt sind, weniger günstig für die Verbreitung der Krankheit sind. Die Voraussetzung zur Bodeninfektion ist die, daß Stuhl an die für die Larvenentwicklung geeigneten Plätze gelangt. Diese Möglichkeit ist in den tropischen Ländern fast überall gegeben.

Abgesehen von der Übertragung durch Stuhl mit den Füßen können Infektionen durch Fliegen oder durch fäkalienfressende Haustiere vermittelt werden (BAERMANN).

Ein genaues Studium der lokalen Verhältnisse, der Gewohnheiten der Bevölkerung und der klimatischen Verhältnisse ist erforderlich, um eine zielbewußte Bekämpfung einzuleiten, die dann aber auch gute Erfolge zeitigen wird.

2. Asien.

Wie sehr die hygienische Situation in den einzelnen Ländern verschieden ist, dafür bieten vor allem die asiatischen Länder ein gutes Beispiel. Asien hatte in früheren Jahren eine ungeheure Verbreitung der Ankylostomiasis aufzuweisen. Besonders einige Länder wie Indien, Ceylon usw. waren überaus stark verseucht. Indien wurde sogar lange Zeit als die Brut- und Ausgangsstätte der Hakenwurmkrankheit angesehen.

Türkei. In der Türkei war vor dem Weltkriege die Hakenwurmkrankheit nur wenig bekannt. 1911 wurden kleinere endemische Herde in der Provinz Bagdad ermittelt (*Rockefeller Foundation* 1911). Befallen waren 10% der gesamten Bevölkerung dieser Provinz. Infiziert erwiesen sich nur die Landarbeiter. Ob und wie die übrigen türkischen Provinzen zu dieser Zeit ankylostomiasisverseucht waren, ist uns nicht bekannt. Nach den klimatischen Verhältnissen zu urteilen, werden sicherlich auch damals kleinere Herde in den einzelnen Provinzen vorhanden gewesen sein. An den Küsten, abgesehen von der Südküste, herrschen in der Türkei heiße Sommer und regnerische, milde Winter; landeinwärts wird das Klima allerdings trockener und im Winter kälter. Die durchschnittliche Temperatur für das ganze Land beträgt fast 20° C, in manchen Gegenden werden sogar Temperaturen bis zu 30° und mehr gemessen. Die jährliche Niederschlagsmenge beträgt ungefähr 600—900 mm. Hinzu kommt noch, daß über 80% der Bevölkerung in der Landwirtschaft tätig sind.

Ob und in welcher Stärke die türkischen heute Provinzen heute ankylostomiasisverseucht sind, können wir mit Ausnahme der Provinz *Rise* nicht angeben.

Nach Beendigung des Krieges fand ARAR in der Provinz *Rise* (Lasistan), ein Küstengebiet am Schwarzen Meer im Südwesten des Kaukasus, die Krankheit stark verbreitet vor. Es handelt sich um ein Gebiet, das durch seine ungünstige wirtschaftlich-ökonomische Lage und durch seine klimatischen Verhältnisse die Verbreitung und Entwicklung der Ankylostomenlarven wesentlich fördern hilft. Durch planmäßige Untersuchungen wurden 51,6% der Bevölkerung als infiziert gefunden. Dabei waren in manchen Dörfern oft ganze Familien mit Ankylostomen behaftet, andere wieder völlig frei. Der Parasit war stets der *Necator americanus*. Durch energische Bekämpfungsmaßnahmen sanitärer und therapeutischer Natur wurde erreicht, daß die Indexziffern von 51,6% auf 8% heruntergedrückt wurden. Epidemiologisch scheint festzustehen, daß der Parasit während des Krieges durch russische Arbeiter und durch chinesische Kulis in die vorher nicht befallene Gegend eingeschleppt worden ist und dort infolge der ungünstigen hygienischen Verhältnisse seine starke Verbreitung gefunden hat. Neben der Behandlung aller Wurmverseuchten hat man begonnen, das Land zu sanieren durch Errichtung von Abortanlagen.

Syrien. In Syrien und im Libanongebiet haben in neuerer Zeit YENIKOMSHIAN und BERBERIAN an verschiedenen Stellen ein gehäuftes Auftreten von Haken-

wurminfektionen beobachtet. An einigen Orten erwiesen sich bis zu 70% der untersuchten Personen infiziert. Die durchschnittliche Befallzahl des Landes, in dem die Forscher in 17 verschiedenen Ortschaften Stichproben machten, beträgt 21,2%. Es handelt sich wahrscheinlich um eine Einschleppung der Parasiten und um eine mit der Zunahme der Bananenpflanzungen in Verbindung stehende Ausbreitung. Ferner sind auch in Syrien die klimatischen Verhältnisse überaus günstig für eine weite Verbreitung dieser Seuche. Die klinischen Erscheinungen sind hier im Verhältnis zu der oft nur geringen Wurmmzahl auffallend schwer.

Palästina. In Palästina wurde im Jahre 1925 die durchschnittliche Verseuchung der Bevölkerung mit 9% angegeben (FELIX). Diese Zahl resultierte allerdings nur aus einer kleinen Anzahl von untersuchten Personen.

1932 wurden genauere Ermittlungen von SCOTT, AYOUB und REITLER angestellt. Dabei wurde diese Krankheit in den an der Küste von Jaffa gelegenen Dörfern besonders stark verbreitet gefunden. Der Befall in den einzelnen Ortschaften betrug 50—80%. Eine besonders starke Verseuchung weisen hier die Apfelsinenplantagen auf. Die Krankheit scheint in den Ortschaften in schwererer Form aufzutreten, in denen ältere und reichlichere Orangerien vorhanden sind. In anderen Dörfern, so z. B. in Petach-Tikvah, erwiesen sich nur verhältnismäßig wenig Personen infiziert.

Die Ursache der Verseuchung liegt zunächst einmal in den Gebräuchen des Volkes begründet, so wird z. B. die Entleerung des Stuhles im Freien vorgenommen. Da nun auch die Bodenbedingungen für die Entwicklung der Hakenwurmlarven besonders geeignet sind, ferner auch das Klima ziemlich günstig ist, muß es zu einer weiten Verbreitung der Krankheit kommen. Wahrscheinlich sind in dem verhältnismäßig trockenen Lande erst durch die Anlage der Apfelsinenplantagen mit dauernder künstlicher Bewässerung günstige Bedingungen für die Ausbreitung der Ankylostomiasis entstanden. Die Gefahr, die dadurch für die Bevölkerung entsteht, wird durch die Nachbarschaft des stark verseuchten Ägyptens noch erhöht.

Arabien, Afghanistan und Baludschistan sind von der Ankylostomiasis anscheinend verschont. Jedenfalls sind in diesen Ländern keine Fälle von Hakenwurmkrankheit bekanntgeworden. Die klimatischen Verhältnisse sind keineswegs für eine Verbreitung dieser Seuche geeignet. Fast ganz Arabien hat ein heiß-trockenes Klima mit großen Temperaturschwankungen, nur die höheren Teile, besonders an der Küste, erhalten Steigungsregen, die im Norden hauptsächlich im Winter, im Süden im Sommer fallen. Afghanistan ist durch hohe Gebirge vom Meer abgeschlossen, daher im Innern regenarm mit heißen Sommern und kalten Wintern.

Irak. Ein leichter Befall mit Ankylostomiasis liegt im Irak vor (*Rockefeller Foundation*). Wie überhaupt im westlichen Asien, trifft man auch hier nur ein sporadisches Auftreten der Krankheit an. Die Verbreitung hängt in diesem Lande von besonderen Gebräuchen der Bevölkerung ab — wie z. B. die für die Mohammedaner vorgeschriebenen Waschungen nach dem Defäkieren und Urinieren —, da im allgemeinen das Klima in dieser Zone wenig günstig für die Entwicklung der Ankylostomeneier zu Larven ist.

Persien. In neuester Zeit wird aus Persien berichtet, daß die Hakenwurmkrankheit sehr stark verbreitet sei (PIGULEWSKY). Die klimatischen Bedingungen

in Persien sind aber keineswegs derart, daß sie für einen starken Befall dieses Landes verantwortlich gemacht werden können, denn hier herrscht ein trockenes Kontinentalklima mit großen Temperaturgegensätzen, heißen Sommern und kalten Wintern. Die Ursachen dieser starken Verseuchung sind demnach wohl in den Lebensgewohnheiten der Perser, vielleicht auch in den den Mohammedanern vorgeschriebenen Waschungen zu suchen.

In *Mittelasien* sind nur vereinzelte Fälle von Hakenwurmkrankheit registriert worden (PIGULEWSKY). Man darf aber wohl annehmen, daß es sich meist nicht um autochthone, sondern um eingeschleppte Fälle handelt.

Indien. Indien wurde lange Zeit als das Ausgangsland der Ankylostomiasis angesehen. Von hier aus soll diese Seuche nach dem Bericht der *Rockefeller Foundation* aus dem Jahre 1911 nach Ceylon, Südostafrika, Britisch-Guayana und Jamaika verschleppt worden sein. 1911 war fast ganz Indien von der Hakenwurmkrankheit befallen. Besonders häufig wurde sie angetroffen in Bengal, Ost-Bengal und Assam, ferner noch in Südindien. Zu diesem Zeitpunkt waren in Indien schätzungsweise 60—80% der Landarbeiter verseucht. Diese enorm hohen Infektionszahlen lassen sich leicht erklären durch die klimatischen Verhältnisse und die Lebensgewohnheiten der Bevölkerung.

Das Klima in Indien ist tropisch und wird gekennzeichnet durch den feuchten Südost-Monsum, der im Sommer die allgemeine Regenzeit bringt, und den trockenen Nordost-Monsum im Winter. Die Niederschläge sind in den nach Südwesten offenen Gebieten, besonders an den Südwesthängen am größten. Es herrscht hier eine durchschnittliche Temperatur von 26—28° C, in manchen Gegenden sogar eine von 34° und mehr. Die jährliche Niederschlagsmenge beläuft sich auf 688—2510 mm, nach den einzelnen Gebieten verschieden. Hinzu kommt, daß etwa 70% der Bevölkerung in der Landwirtschaft beschäftigt sind. Da es auch hier wie in so manchen tropischen Ländern an ausreichenden hygienischen Einrichtungen fehlt — erwähnen möchten wir nur das Defäkieren im Freien, die Benutzung des Stuhles zu Düngezwecken usw. —, ist ein derart hoher Befall, wenn eben nicht energisch genug dagegen angekämpft wird, durchaus erklärlich.

In neuester Zeit sind in Indien ausgedehnte und genaue Untersuchungen angestellt worden, die ergaben, daß sich im größten Teil Indiens die Lage gebessert hat. Allerdings weisen auch heute noch manche Distrikte Befallzahlen von 50—80% auf. Besonders hoch ist noch die Verseuchung bei den arbeitenden Kulis und den Arbeitern der in Indien zahlreich vorhandenen Teeplantagen.

Der ganz nordwestliche Teil des Landes wie auch Mittelindien sind heute entweder ganz frei von der Hakenwurmkrankheit, oder aber sie weisen so geringe Infektionszahlen auf, daß keinerlei sichtbare Erscheinungen oder Schädigungen der Krankheit feststellbar sind [CHANDLER (1 und 4)]. Im Gegensatz hierzu ist Südindien heute noch immer stark verseucht. In den einzelnen Distrikten zeigen sich allerdings große Unterschiede in der Verbreitung mit einem deutlichen Dominieren in den südlichen Bezirken. In vielen Gebieten finden wir auch heute noch 70% der gesamten Bevölkerung infiziert (JACOBS, KENDRICK und SWEET).

Bengalen weist nach CHANDLER (9) hohe Infektionszahlen auf. Während in den Ebenen und in den Städten nur wenig Fälle von Ankylostomiasis

angetroffen werden, weisen die Hügelländer einen sehr hohen Befall auf. Schwer infiziert sind hier besonders die Arbeiter in den Kohlenminen von *Asansol* [CHANDLER (13)]. Die Defäkationsgewohnheiten der Bevölkerung und die ständige warme Feuchtigkeit begünstigen die Infektion. In den Dörfern der Minenniederlassung von *Asansol* sind hingegen trotz der unhygienischen Defäkationsverhältnisse die Ankylostomiasisinfektionen nur leichter Natur. Das ist zurückzuführen auf das Austrocknen des Bodens während der Hälfte des Jahres, wodurch stets eine Reduktion der Infektion um 60% bewirkt wird. Ferner sind auch in den Teeplantagen von Bengalen hohe Infektionsziffern gefunden worden. In einigen Plantagen waren fast 100% der Arbeiter hakenwurmverseucht. Die meisten der in Bengalen behandelten Patienten hatten Mischinfektionen von *Ankylostomum duodenale* und *Necator americanus*, wobei die letztere Art zahlenmäßig stark überwog (MAPLESTONE und MUKERJI).

In *Assam* ist die Verseuchung bedeutend schwerer als in Bengalen mit Ausnahme des Tales von Manipur, wo gut angelegte Latrinen vorhanden sind [CHANDLER (10)]. Das Klima und der Boden sind in dieser Provinz für die Entwicklung der Larven günstig. Sehr hohe Befallziffern weist der östliche Teil der Provinz auf, während der westliche Teil nur mäßig schwer verseucht ist. Besonders stark ist der Befall der Kulis in den Teefarmen. Die Bevölkerung von Assam muß zur Anlage und Benutzung einfacher Latrinen erzogen werden.

In *Zentralindien* und in *Bombay* wird die Hakenwurmkrankheit verhältnismäßig wenig angetroffen [CHANDLER (5)]. Nur im Südteil des Konkandistriktes ist der Befall mit Hakenwürmern hoch. Daß trotz der unhygienischen Lebensgewohnheiten der Bevölkerung die Verseuchung in diesen beiden Provinzen nicht größer ist, liegt teils an der Bodenbeschaffenheit, teils an dem geringen Regenfall, und teils daran, daß die Häuser in den Dörfern sehr zerstreut liegen.

In der Provinz *Deli* wurden genaue Untersuchungen von SCHÜFFNER angestellt, die zeigten, daß die eingewanderten Arbeiter aus China und Java bedeutend mehr infiziert waren als die einheimischen. Von den chinesischen Einwanderern erwiesen sich 33% als Hakenwurmträger bei einer durchschnittlichen Eizahl von 7, von den javanischen Arbeitern waren nur 6% ankylostomiasisverseucht, allerdings bei einer Wurmzahl von 92. In der Provinz selbst ist die Infektion heute längst nicht mehr so umfangreich wie in früheren Jahren.

In *Nordwestindien* ist die Hakenwurmkrankheit im allgemeinen so gering, daß sie praktisch heute keine Rolle mehr spielt. CHANDLER (4) führt dieses günstige Ergebnis hauptsächlich auf die große Trockenheit des Landes zurück. Da aber der Reisanbau eine künstliche Bewässerung notwendig macht, liegt die Befürchtung nahe, daß auch hier die Befallzahlen wieder ansteigen werden.

In *Pandschab* (Punjab) sind 82% der gesamten Bevölkerung infiziert (YACOB und CHAUDHRI). Die Hälfte der Hakenwurmträger weist schwere klinische Symptome auf. Die gefundene Wurmzahl stimmt mit der Schwere der Symptome überein. Die Männer sind im allgemeinen schwerer befallen. Diese erschreckend hohe Verseuchung ist in erster Linie auf das Fehlen von Latrinen zurückzuführen. Die Infektion erfolgt zumeist auf den Fußwegen, die zu den Feldern führen und gleichzeitig als Defäkationsplätze benutzt werden.

In *Madras* sind der Osten, der Westen und der südlich-mittlere Teil der Provinz stark verseucht [CHANDLER (6)]. Der Infektionsgrad erreicht in diesen Gegenden 60—80%. Trotz dieser hohen Befallziffer ist die Verseuchung hier

aber dennoch leicht und nur von geringer praktischer Bedeutung. Das ist leicht ersichtlich aus den geringen Eizahlen, die durchschnittlich für Madras nur 10 pro Gramm Stuhl betragen, an einigen Orten sogar nur 5 pro Gramm Stuhl.

In den *Südprovinzen* von Indien herrscht die Ankylostomiasis mehr als in anderen Teilen Indiens [CHANDLER (1)]. Die Bodenbeschaffenheit und das Klima, ferner der Bau der Dörfer und die Lebensgewohnheiten der Bewohner begünstigen die Verbreitung der Krankheit.

In 39 Distrikten *Südindiens* haben JACOBS, KENDRICK und SWEET 147808 Personen untersucht, von denen bei 113352 Ankylostomeneier im Stuhl gefunden wurden. Somit sind 77% der Bevölkerung von der Hakenwurmkrankheit befallen. In diesem Teil von Vorderindien wohnen schätzungsweise 150 Millionen Menschen, dementsprechend sind also 115 Millionen Menschen hakenwurmverseucht. Der Einzelbefall ist aber sehr verschieden. So wurden z. B. in 3 Provinzen nur 12,2—25% der Bewohner als befallen ermittelt, in 8 Provinzen aber mehr als 90%. Die vorherrschende Erregerart ist der *Necator americanus*. Die Durchschnittszahlen der Wurmeier pro Gramm Stuhl betragen 800—2700. Nur in 8 Provinzen wurden weniger Eier gefunden. Die Verbreitung der Krankheit ist also in Südindien sehr stark.

Die Befallzahl in den Kulihäusern der Teefarmen wird durchschnittlich mit 93,6% angegeben [CHANDLER (15)]. Die große Verseuchung ist auf die abseits der Häuser gelegenen Defäkationsplätze und die verstreuten Bodenverschmutzungen in den Teeplantagen zurückzuführen. Die Frauen und Kinder sind meist mehr verseucht, da sie durch das Pflücken der Teeblätter mit dem infizierten Boden in Berührung kommen. Eine untergelegte Strohmatten könnte hier Abhilfe schaffen. Die Infektionsgefahr würde behoben sein, wenn die vorhandenen Gräben zur Defäkation benutzt würden.

Birma ist nur mäßig stark von der Hakenwurmkrankheit befallen [CHANDLER (1)]. Die durchschnittliche Eizahl für das ganze Land beträgt heute 20—30 pro Gramm Stuhl. Die Verbreitung der Krankheit erstreckt sich schätzungsweise von Prome bis nach Karenni und dem nordwestlichen Grenzgebiet von Siam. Südlich dieses Gebietes ist Tiefland mit einer hohen Regenmenge. Aber dennoch ist der Grad der Verseuchung gering. Das mag wohl hauptsächlich auf den Gebrauch von, wenn auch höchst einfachen, Abortkübeln bei den Birmanen zurückzuführen sein. Nur die indischen Siedler, die meist ihren Stuhl im Freien entleeren, weisen weit höhere Befallzahlen auf.

In der Trockenzone im nördlichen Teil von Mittelbirma, die sich von Yamethin bis zum Shwebodistrikt und vom Chin bis zur Hügellandschaft der Schanstaaten erstreckt, ist naturbedingt die Krankheit unerheblich. In den *Schanstaaten* ist die Ankylostomiasis nur leicht verbreitet. Die Eingeborenen tragen hier Sandalen, wodurch die Gefahr einer Infektion durch die Haut weniger groß ist. In dem restlichen Teil von Birma, einschließlich des oberen Teiles der Malayischen Halbinsel und der sehr schwach bewohnten Hügelländer von Chin und des nördlichen Teiles von Birma, wird nur eine geringe Verseuchung vermutet. Die Eizahl soll hier 10—20 pro Gramm Stuhl betragen [CHANDLER (1)].

Die Infektion wird in Indien hauptsächlich hervorgerufen durch den *Necator americanus*. In ganz Südindien, in Bengalen und Birma ist er vorherrschend. In Madras finden wir z. B. nur bei 5%, in Birma bei 10%, in Bengalen bei

20% aller infizierten Personen das *Ankylostomum duodenale*. Nach Nordwesten hin scheint das *Ankylostomum* den *Necator* verdrängt zu haben. So betrug z. B. in Bihar die Anzahl der Ankylostomen mehr als 50%. In den Vereinigten Provinzen und in Punjab ist das *Ankylostomum duodenale* vorherrschend.

Ceylon. Über den heutigen Stand der Ankylostomiasis in Ceylon sind wir durch Untersuchungen, die in den letzten Jahren hauptsächlich durch JACOBS (1, 2 und 3) ausgeführt wurden, genau unterrichtet.

1911 wurden in Ceylon von der *Rockefeller Foundation* schätzungsweise 90% der gesamten Bevölkerung mit der Hakenwurmkrankheit verseucht gefunden. Erst 1915 wurde die Bekämpfung der Krankheit in Angriff genommen. Hierbei stellte sich dann heraus, daß der Befall 96% betrug. Betroffen waren alle Berufe, ob Landarbeiter, Minenarbeiter usw. Verantwortlich für diese hohe Infektionsziffer sind zunächst einmal die klimatischen Verhältnisse — es herrscht hier ein tropisches Klima mit zahlreichen Niederschlägen —, dann aber auch die Gebräuche der Bevölkerung. Fast 80% der Bewohner dieser Insel sind in Tee- und Reisplantagen beschäftigt. Als Dung wird frischer Menschenkot verwendet, der, mit Ankylostomeneiern überhäuft, infolge der günstigen Entwicklungsbedingungen Hauptgrund für die weite Verbreitung dieser Seuche ist. In neuerer Zeit wurde ein Befall von 90,5% gefunden. Alle Provinzen Ceylons sind gleich stark befallen, was vorstehende Tabelle (8) veranschaulichen möge.

Tabelle 8.

Provinz	Infektions- grad %
Uva	84,9
Südprovinz	90,7
Westprovinz	88,1
Zentralprovinz	89,3
Ostprovinz	91,4
Sabaragamuva	90,0
Nordprovinz	95,2
Nord-Zentralprovinz	96,5
Nordwestprovinz	96,0
Alle Provinzen	90,5

Alle Lebensalter sind in Ceylon fast gleich stark von dieser Krankheit heimgesucht. Auch darüber möge eine Tabelle (9) Aufschluß geben.

Seit dem Jahre 1925 wird in Ceylon die Bekämpfung der Hakenwurmkrankheit allgemein und tatkräftig durchgeführt. Die hauptsächlichsten Maßnahmen, die man gegen die Seuche ergriffen hat, sind Massenbehandlungen, Verbesserungen der hygienischen Verhältnisse, Bau von Aborten, Aufstellung von Abortkübeln und Aufklärung der gesamten Bevölkerung mit dem Hinweis auf die Gefährlichkeit, die ihre mannigfaltig üblen Lebensgewohnheiten mit sich bringen. Welche Erfolge z. B. in den nördlichen Teilen der Insel dadurch erzielt worden sind, veranschaulicht am besten nebenstehende Tabelle 10.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die Bekämpfung in Ceylon Fortschritte macht.

Auch die Krankheit an sich hat viel von ihrer Gefährlichkeit verloren. Dieser nun einmal eingeschlagene Weg muß bis zur endgültigen Ausrottung

Tabelle 9.

Alter	Prozentzahl
2— 6 Jahre	75,5
7—10 „	93,5
11—14 „	93,3
15—18 „	93,5
19—40 „	91,0
41—50 „	90,4
51 und mehr Jahre	93,9
Alle Lebensjahrgänge	90,5

Tabelle 10.

Provinz	1924/25 %	1926/27 %	1928 %
Nordprovinz	94,8	73,5	68,4
Nord-Zentralprovinz	96,5	92,9	77,0
Gesamt	95,6	83,2	72,7

dieser Landesplage beibehalten werden; denn daß er der richtige ist, dürfte durch obenstehende Tabelle wohl erwiesen sein. Bis zum Endziel allerdings werden noch viele Jahre intensiver Arbeit notwendig sein.

Siam. Auch Siam ist von der Hakenwurmkrankheit nicht verschont geblieben. Dieses Land hat einen verhältnismäßig hohen Infektionsgrad aufzuweisen. Das Klima ist tropisch und steht im Sommer unter dem Einfluß des Südwestmonsuns, der starke Regenfälle bringt, während im Winter beim trockenen Nordostmonsun nur wenig Niederschläge fallen. Der Temperaturdurchschnitt für dieses Land beträgt 26,7° C, die jährliche Niederschlagsmenge erreicht 1487 mm. Wie aus diesen klimatischen Angaben ersichtlich ist, kann hier die Ankylostomiasis eine weite Verbreitung erreichen.

Wie in Siam die Verhältnisse in früheren Jahren gewesen sind, ist uns nicht bekannt. Heute sind es nach den Feststellungen von O'BRIEN (1 und 2) ungefähr die gleichen wie in Birma. Die durchschnittliche Eizahl für das ganze Land beträgt 7 pro Gramm Stuhl. Aber es gibt hier viele Ortschaften, die weit mehr verseucht sind. Die Befallziffer in manchen Gegenden beträgt bis zu 60% mit einer Eizahl von 700 pro Gramm Stuhl.

Das Me Ping-Delta ist nur sehr leicht befallen; die praktische Bedeutung der Krankheit ist hier gleich Null (BARNES und O'BRIEN). Dieses günstige Ergebnis ist wohl auf die dauernde Überschwemmung dieses Deltas zurückzuführen. Nach Norden zu ist dann eine allmählich ansteigende Verseuchung festzustellen. Der höchste Befall wird im nordwestlichen Teil des Landes erreicht. An der westlichen Seite der Malayischen Halbinsel trifft man nur einen mäßigen Befall an; die östliche Seite hingegen ist sehr stark verseucht. Auch im Korathochland, östlich vom Me Ping-Tal, ist eine mäßig hohe Infektion vorhanden, die dann aber zum Mekongfluß zu allmählich abnimmt.

In Siam macht die Bekämpfung, gestützt durch private Unternehmen, sehr gute Fortschritte. Die Massenbehandlungen, die hier zur Anwendung kommen, haben sich sehr gut bewährt.

Indochina. In Indochina ist der Befall mit Ankylostomen sehr hoch. Im Mekongtal sind die Verhältnisse denen in Siam sehr ähnlich. An der Annamküste erreicht die Verseuchung ihren Höhepunkt, was auf die hohe jährliche Regenmenge und die nur kurze Trockenzeit zurückzuführen ist. Den Ausschlag gibt aber zweifellos das Barfußgehen der Eingeborenen. So ist es auch leicht erklärlich, daß in Indochina etwa 80% der gesamten Bevölkerung mit Ankylostomen infiziert sind (THIROUX). Das Vergraben des Kotes, das hier vorgenommen wird, führt nicht zur Vernichtung der Ankylostomenlarven. THIROUX empfiehlt aus diesem Grunde das Abladen des Kotes in Zementgruben, in denen die Eier und Larven durch die Eigengärung bzw. Fäulnis des Kotes erzeugte Temperatur abgetötet werden sollen.

Malayischer Staatenbund. Im Malayischen Staatenbund wurde 1911 eine Befallzahl von 60% ermittelt. Diese starke Verseuchung ist zurückzuführen einmal auf die überaus günstigen klimatischen Bedingungen, dann aber auch auf die Gebräuche der Bewohner. Die Bäche und Flüsse werden von den Eingeborenen als Defäkationsplätze benutzt. Das Wasser dieser so verseuchten Flüsse wird dann einmal zur Berieselung der Felder verwendet und dient gleichzeitig auch als Trink- und Badewasser. Hieraus läßt sich leicht dieser hohe Infektionsgrad erklären. Im südlichen Teil der Halbinsel sind die klimatischen

Bedingungen für einen hohen Befall überaus günstig. Aber dennoch ist der heute hier herrschende Infektionsgrad nur noch gering. 1911 waren 45,1% der gesamten Bevölkerung mit Ankylostomen verseucht. Die in den letzten Jahren von BARNES und RUSSELL ausgeführten Untersuchungen ergaben, daß in Malacca nur 12,6% der gesamten Bevölkerung über 100 Würmer hatten, in Labuan waren es 9,1% und in Penang, Wellesley und Dingings nur 6,2%. Aus diesen Zahlen ist ersichtlich, daß die Bekämpfung hier sehr gute Fortschritte gemacht hat. Durch Belehrung der Bevölkerung und durch dauernde Massenbehandlungen hat man erreicht, daß die Ankylostomiasis viel von ihrer Gefährlichkeit verloren hat.

Bei Schulkindern angestellte Untersuchungen ergaben, daß die durchschnittlichen Wurmzahlen, die ja immer das beste Bild von dem herrschenden Grad der Verseuchung geben, im Kuala Lumpur etwa 50 betragen (DARLING, BARBER und HACKER), in Penang und Wellesley 77,5 und in Malacca 50,4 (BARNES und RUSSELL). Hohe Befallzahlen wurden bei den Arbeitern der Gummiplantagen gefunden. Ebenfalls ist auch die Landbevölkerung stark verseucht. Aber dennoch können wir heute wohl annehmen, daß sich der Verseuchungsgrad im Malayischen Staatenbund auf absteigender Linie befindet.

Britisch-Malakka (Straits Settlements). In Britisch-Malakka ist die Hakenwurmkrankheit in früheren Jahren weit verbreitet gewesen. Schuld daran waren die klimatischen Verhältnisse und die Gebräuche der Einwohner. Nach den Angaben der *Rockefeller Foundation* sind nach jahrelanger intensiver Bekämpfung nur noch 10,7% der Bevölkerung ankylostomiasisverseucht. Der Befall ist also hier bei weitem leichter als im Malayischen Staatenbund. Die Infektion ist fast nur noch bei den Landarbeitern, vereinzelt auch noch bei den Minenarbeitern anzutreffen.

China. In China ist die Hakenwurmkrankheit schon seit langer Zeit bekannt und ihre Bedeutung für das Land als solche auch erkannt worden. In dem Jahresbericht der *Rockefeller Foundation* von 1910 wurde die Infektion im Yangtsetal mit 70—76% angegeben. Bei genaueren Nachforschungen wurde dann ermittelt, daß 14 chinesische Provinzen infiziert waren. Ausnahmen hiervon bildeten nur die 4 Provinzen Kansu, Schensi, Schansi und Chili (*Rockefeller Foundation* 1911).

Im *Swatowdistrikt* war zu dieser Zeit der Nordosten der Provinz Kwangtung befallen. Besonders zahlreich fanden sich Ankylostomiasisinfektionen bei den Landarbeitern. Während die allgemeine Befallzahl 54% betrug, wurden bei den Farmern 74,5% infiziert gefunden. In der *Nganweiprovinz* kamen Ankylostomiasisfälle vor im Yangtsetal und allgemein bei den Farmern der ganzen Provinz. Der allgemeine Befall dieser Provinz wurde mit 24,6% angegeben, bei den Farmern betrug der Infektionsgrad 72,8—76%. In den Provinzen *Tschekiang* und *Kiangsu* wurde eine durchschnittliche Verseuchung von 5% ermittelt, bei den Farmern eine von 25%. In der Provinz *Setschwan* war die Hakenwurmkrankheit allgemein verbreitet. Die Befallzahl wurde mit 44,5% angegeben, während die Farmer 100%ig verseucht waren. Über den Befall in der Provinz *Hupe* liegen keine genauen Angaben vor. Jedenfalls war die Seuche hier nicht besonders stark verbreitet.

Wie sind nun die Verhältnisse heute? In China haben wir Monsumklima mit trockenem kalten Winter und feuchtwarmem Sommer, wobei Nordchina

einen gemäßigten und Südchina einen subtropischen Klimacharakter aufweisen. Die Temperaturen, die man hier antrifft, betragen im Norden durchschnittlich 18,1° C, im Süden bis 27,4° C. Die jährliche Niederschlagsmenge bewegt sich nach den einzelnen Gegenden zwischen 600—1100 mm. Aus diesen klimatischen Verhältnissen läßt sich bereits die Schlußfolgerung ziehen, daß Nordchina nur einen verhältnismäßig leichten Befall, Südchina aber einen hohen Befall aufweisen müssen.

In *Nordchina*, nördlich des Yangtsetales, finden wir die Hakenwurmkrankheit heute nur noch verhältnismäßig gering verbreitet. Dieser günstige Stand ist einmal auf die klimatischen Verhältnisse zurückzuführen. Nordchina, zum größten Teil von der Wüste Gobi eingenommen, hat nur einen geringen Regenfall aufzuweisen, ferner herrscht auch ein langer und kalter Winter. Wärme und Feuchtigkeit, beides Dinge, die für die Weiterentwicklung der Ankylostomenlarven erforderlich sind, treffen nur in wenigen Tagen zusammen, so daß aus diesem Grunde schon eine weite Verbreitung fast unmöglich ist. Dann aber dürfte wohl von größter Wichtigkeit sein, daß in Nordchina in der Landwirtschaft der Dung von Mensch und Tier nur in getrocknetem Zustande verarbeitet wird. Man hat zu diesem Zweck Bodengruben angelegt, wohin die Ausscheidungen gebracht und wo sie getrocknet werden. Interessant dürfte die Feststellung sein, daß dennoch ein großer Teil der Larven am Leben erhalten bleibt und so noch infektiös ist [CORT, GRANT und STOLL (1, 2 und 3)]. Eine wichtige Rolle für den geringen Befall mag auch noch der Weizenanbau spielen, der nicht wie der Reisanbau eine dauernde Bewässerung notwendig macht.

Die Untersuchungen, die man in neuerer Zeit in Nordchina angestellt hat, ergaben durchschnittlich nur bei 4% der Bevölkerung einen leichten Befall mit Ankylostomiasis. Es handelt sich hierbei um sporadische Infektionen (CORT, GRANT und STOLL 3). Eine Ausnahme bilden allerdings die Bergwerke von Chefoo. Hier wurde bei der männlichen Bevölkerung ein Infektionsdurchschnitt von 46,4% mit einer Eizahl von 635 pro Gramm Stuhl ermittelt. Die durchschnittliche Eizahl für die ganze Bevölkerung beträgt aber nur etwas über 2,5 pro Gramm Stuhl.

Ganz anders liegen die Verhältnisse in Mittel- und Südchina [CORT, GRANT, STOLL und weitere Mitarbeiter (1)]. In diesen Teilen Chinas hat das Hakenwurmproblem eine bei weitem größere gesundheitliche Bedeutung. Das hängt zum Teil mit den klimatischen Bedingungen zusammen, zum Teil mit Besonderheiten in der Verwendung der menschlichen Exkremente. Diese werden entweder trocken oder feucht verwendet: Beim trockenen Verfahren erfolgt Kompostierung von menschlichem und tierischem Kot mit Stroh, Abfallstoffen und Ton. Beim feuchten Verfahren wird der Kot mit oder ohne Urin in offenen Gruben oder Kübeln mehr oder weniger lange bis zum Bedarf aufbewahrt und dann, mit Wasser 10—20fach verdünnt, auf die Felder ausgegossen oder verspritzt. Wenn auch, wie schon erwähnt, im trockenen Kompost die Larven lange lebend bleiben, so ist die Infektionsgefahr durch solches Material geringer als durch flüssiges. Der trockene Kompost wird hauptsächlich in den Nordprovinzen, der feuchte Dünger in den Gegenden benutzt, wo das feucht-warme Klima für die Übertragung günstigere Bedingungen schafft.

Die Hauptprodukte landwirtschaftlicher Tätigkeit sind Reis, Baumwolle, Gemüse und Maulbeeren (Seidenzucht). Beim Reis ist die Düngung kaum

gefährlich, weil er unter Wasser im überschwemmten Gebiet angebaut wird. Auch der Anbau von Baumwolle scheint wenig, der Anbau von Gemüse nur an gewissen Orten gefährlich zu sein. Die Hauptgefahr stellen die Maulbeerplantagen dar: hier wird im Sommer eine große Menge flüssigen Düngers in die aufgebrochene Erde am Fuße eines jeden Baumes eingegossen, wobei die nackten Füße der Kulis in innige Berührung mit dem infektiösen Material kommen, um so mehr als die Arbeit meist während der warmen Sommerregen stattfindet. Dementsprechend leiden viele von den Arbeitern in Mittel- und Südchina an der Hakenwurmkrankheit.

Die Ankylostomiasis wird in China hauptsächlich in den ländlichen Gegenden angetroffen. Städte sind kaum befallen, es sei denn, daß sie in der Nähe von verseuchten ländlichen Gebieten liegen, oder daß innerhalb ihres Weichbildes Gemüsezuucht betrieben wird.

Im *Yangtsetal*, eine der dichtbevölkertsten Gegenden Chinas, sind die klimatischen Bedingungen für einen hohen Befall sehr günstig. Hier gedeiht der Maulbeerbaum vorzüglich, und darum liegen auch hier die drei Hauptbezirke der Seidenraupenzucht: 1. Süd-Kiangsi, Nord-Tschekiang und Nganhwei; 2. Kuangtung; 3. Szetschwanprovinz. Im östlichen Teil, der Kiang-si, Tschekiang und Nganhwei umschließt, sind hauptsächlich endemische Herde anzutreffen. Die Landwirtschaft treibende Bevölkerung von Kiangsi weist einen Befall von 60,2% auf; die Eizahl beträgt 4461 pro Gramm Stuhl. Für die ganze Provinz wurde eine Eizahl von 35—40 errechnet. In dem Gebiet nördlich von Sowchow, deren Bewohner hauptsächlich von der Seidenraupenzucht leben, betrug der Befall auf den Dörfern 81%. Bei den Männern wurde eine Eizahl von 3872 pro Gramm Stuhl gefunden, bei den Frauen sogar eine von 5635. Die stärkste Verseuchung wird in der Altersstufe zwischen 21 und 30 Jahren erreicht. In dieser Altersstufe steigt die Eizahl auf 8688 pro Gramm Stuhl. Die durchschnittliche Eizahl für das ganze Gebiet beträgt 44 pro Gramm Stuhl [CORT (1, 2 und 6)].

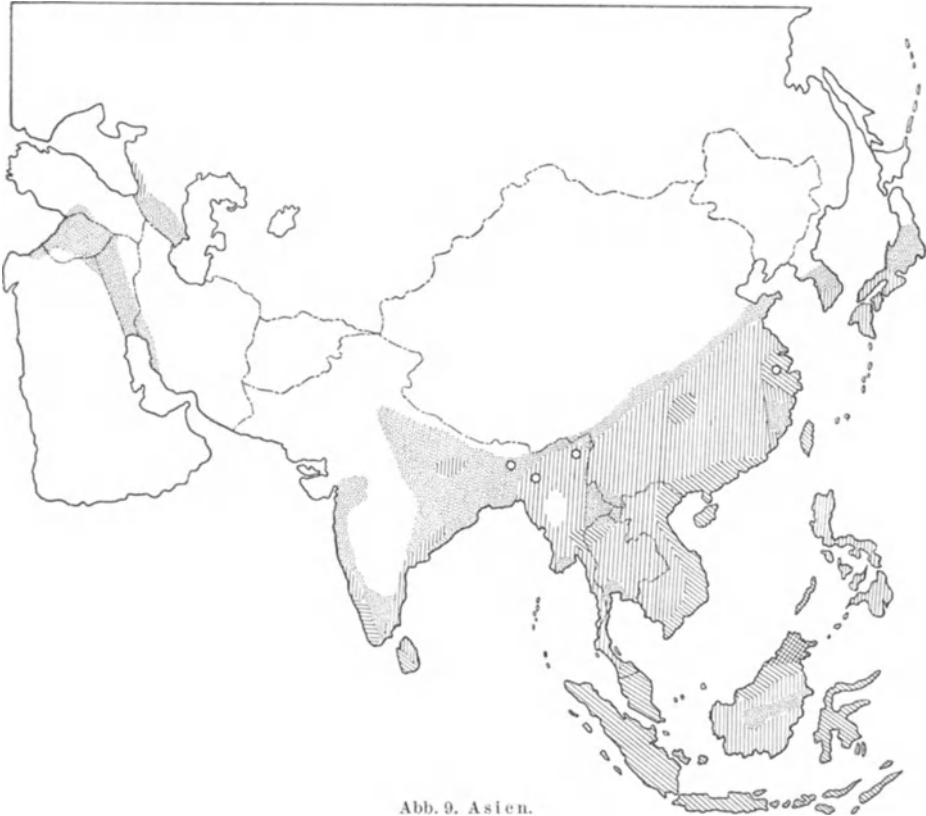
Einen hohen Befall weist auch die Provinz *Kuangtung* (Südchina) auf (OLDT). Hier tritt die Krankheit in endemischer Form auf. Der hohe Befall ist zurückzuführen einmal auf die günstige Lage mit tropischem Klima, dann aber auch auf die starken und häufigen Regenfälle. Von der ländlichen Bevölkerung wurden 76% als infiziert gefunden; die Eizahl beträgt 5067 pro Gramm Stuhl. Aber auch die übrige Bevölkerung ist von der Hakenwurmkrankheit stark heimgesucht. Die allgemeine Verseuchung dieser Provinz wird mit 33% angegeben, die durchschnittliche Eizahl pro Gramm Stuhl beträgt 37. Die Anzahl der klinischen Fälle ist sehr beträchtlich.

In der *Szetschwanprovinz* ist ein leichter bis mäßiger Befall gefunden worden. Allerdings gibt es auch hier Ortschaften, deren Befallzahlen weit über den allgemeinen Durchschnitt liegen; so weist z. B. Prome eine Infektion von 94,3% auf. In den Provinzen *Hupe*, *Kiangsi* und *Hunan* mit überwiegend Landbevölkerung ist die Hakenwurmkrankheit auch weit verbreitet. Die Verseuchung beträgt hier 61,9%. *Fokien*, nördlich von der Provinz Kuangtung gelegen, hat günstige klimatische Bedingungen, aber dennoch ist hier nur ein leichter Befall festzustellen. Die Krankheit beschränkt sich in dieser Gegend auf solche Ortschaften, wo Reisfelder usw. angebaut werden. Sehr wahrscheinlich

ist der geringe Befall mit Hakenwürmern darauf zurückzuführen, daß hier keine Maulbeerpflanzungen vorhanden sind.

Die Insel *Hainan* ist sehr stark befallen. Die Verseuchung wird wohl mit dem Anbau von Gemüse, Zuckerrohr, Obst usw. zusammenhängen.

Die Durchführung von Maßregeln in China zur Bekämpfung der Hakenwurmkrankheit, z. B. Benutzung von künstlichem Dünger, Behandlung des Menschendungs mit ungelöschtem Kalk vor seiner Verwendung usw., begegnet



großen Schwierigkeiten. Die besondere Gefahr bei der Maulbeerdüngung liegt nach CORT, GRANT und STOLL (1) darin, daß plötzlich während einer bestimmten Zeit des Sommers, hauptsächlich im Juli und August, ein in seinem Umfang schwer voraussehender Bedarf an Dünger eintritt, und daß daher große Mengen frischen Materials verarbeitet werden müssen. Die wirksamste Bekämpfung des Hakenwurms in China wäre also in einer Modifikation der Düngerverwertung zu erstreben: Verwendung künstlichen Düngers, frühzeitige Sammlung und längere Lagerung des Kotes, Zusatz von Kalkmilch, Tragen undurchlässiger Schuhe während der Arbeit.

Über die Verteilung von *Ankylostomum duodenale* und *Necator americanus* in China können wir sagen, daß nördlich vom Yangtsefluß das *Ankylostomum* vorherrschend ist. In Kiangsi z. B. fand man bei den Infizierten in 60% der

Fälle Ankylostomen und in 40% Necatoren. Man darf ganz allgemein wohl annehmen, daß das hauptsächlichste Ausbreitungsgebiet des Necators die Äquatorgegend, also der südliche Teil von China, ist, während das Ankylostomum duodenale in Nord- und Mittelchina vorherrschend sein dürfte.

Mandschurei. Auch in der Mandschurei hat man in neuerer Zeit das Auftreten von Ankylostomiasis beobachtet (ISHIKAWA). Die angestellten Untersuchungen ergaben, daß die Hakenwurmkrankheit bei den Japanern durchschnittlich in einem höheren Prozentsatz vorhanden ist als bei den Chinesen, während man bei den Mongolen überhaupt keine Fälle von Ankylostomiasis ermitteln konnte. Die genauen Befallzahlen in der Mandschurei betragen bei den Japanern 10,1% und bei den Chinesen 6,8%.

Korea. Im Jahre 1911 berichtet die *Rockefeller Foundation*, daß ganz Korea mit der Hakenwurmkrankheit verseucht sei. Die genaue geographische Verbreitung dieser Seuche konnte aber damals noch nicht angegeben werden. Fest stand nur, daß diese Krankheit sehr häufig anzutreffen war. Bei den damaligen Untersuchungen wurden 50% der gesamten Bevölkerung ankylostomiasisverseucht gefunden. Von den Farmern waren sogar 70% infiziert. In neuester Zeit angestellte Untersuchungen ergaben einen Befall von 40—60% der Bevölkerung Koreas [CHANDLER (1)]. Allerdings soll die Krankheit hier mit Ausnahme sehr weniger Fälle leichter Natur sein.

Verantwortlich für diese hohen Befallzahlen sind zunächst einmal die klimatischen Faktoren. Der Temperaturdurchschnitt beträgt 18° C, in einigen Monaten werden sogar Temperaturen von 25° C und mehr gemessen. Die jährliche Niederschlagsmenge beträgt 1450 mm. Der größte Teil der Bevölkerung ist in der Landwirtschaft tätig. Die in den Reis-, Baumwolle- und Maulbeerplantagen üblichen Gebräuche der Bevölkerung müssen ebenfalls für den hohen Befall mitverantwortlich gemacht werden.

Japan. Japan hatte zu Beginn dieses Jahrhunderts in einigen Präfekturen einen weit verbreiteten, in anderen aber nur einen sehr geringen Befall mit Ankylostomiasis aufzuweisen. Es lohnt sich wohl, einmal kurz die Verseuchung in den einzelnen Präfekturen wiederzugeben (*Rockefeller Foundation* 1911).

1. *Kyoto Fu*: hier traf man die Krankheit nur in einigen Dörfern der Präfektur an.

2. *Shiga Ken*: man ermittelte einige wenige Fälle von Ankylostomiasis, die aber sehr wahrscheinlich aus stark verseuchten Bezirken des Landes eingeschleppt waren.

3. *Naru Ken*: die Zahl der Fälle von Hakenwurmkrankheit war nicht besonders groß, aber die Krankheit war zu diesem Zeitpunkt schon in der ganzen Präfektur verbreitet.

4. *Kochi Ken*: 1910 wurden aus dieser Präfektur bereits 770 Erkrankungsfälle gemeldet. Die Zahl der gesunden Wurmträger hatte man zu dieser Zeit noch nicht ermittelt.

5. *Gifu Ken*: die Ankylostomiasis war in den meisten Teilen dieses Gebietes verbreitet; besonders häufig war sie bei den Landarbeitern anzutreffen.

6. *Toyama*: in dieser Präfektur hatte man bereits 1911 mit energischen Maßnahmen gegen diese Krankheit angekämpft mit dem Erfolg, daß sie sich hier nicht weiter ausbreiten konnte.

7. *Nagano Ken*: im Jahre 1910 wurden 1843 Erkrankungsfälle festgestellt, 1911 waren es bereits 1893. Wenn man die Zahl der übrigen Wurmträger etwa 10mal so hoch berechnet, so ergibt sich daraus der hohe Befall dieses Gebietes.

8. *Ishikawa*: die ganze Präfektur war 1910 stark ankylostomiasisverseucht. 1325 schwere Erkrankungsfälle wurden zu dieser Zeit ermittelt.

9. *Shidzuoka*: in den Jahren 1907—1909 wurden in dieser Präfektur 8419 Krankheitsfälle festgestellt. Wie ersichtlich, ein sehr schwerer Befall.

10. *Akita*: der Infektionsgrad war nicht hoch.

11. *Aomori*: in dieser Präfektur konnte nur festgestellt werden, daß die Ankylostomiasis vorhanden war. Der Grad der Verseuchung war nicht anzugeben.

12. *Ibaraki*: bis zum Jahre 1911 wurden nur 5 Fälle von Hakenwurmkrankheit ermittelt.

13. *Niigata*, *Tochigi* und *Osaka-fu*: in diesen drei Präfektoren war die Ankylostomiasis nur sehr leicht verbreitet.

14. *Hyogo Ken*: die Krankheit wurde sowohl bei den Landarbeitern als auch bei den in den Bergwerken beschäftigten Arbeitern gefunden.

15. *Wakayama Ken*: 1910 wurden aus diesem Distrikt bereits 1130 Erkrankungsfälle mitgeteilt.

16. *Hiroshima Ken*: die Ankylostomiasis war im ganzen Lande verbreitet. Genaue Befallzahlen waren aber nicht festgestellt worden.

17. *Tottosi Ken*: die Ankylostomiasis wurde nur in einem kleineren Teile der Präfektur gefunden.

18. Desgleichen waren auch die Präfektoren *Shimane Ken* und *Okayama Ken* nur leicht befallen.

19. *Yamaguchi Ken*: die Krankheit war nur in einem kleineren Teil der Präfektur vorhanden. Allerdings war der Infektionsgrad hier sehr hoch, was aus der Erkrankungsanzahl von 482 im Jahre 1909 ersichtlich wird.

20. *Kanagawa*: die Hakenwurmkrankheit war sowohl bei den Land- als auch bei den Minenarbeitern sehr stark verbreitet.

Heute tritt in Japan die Ankylostomiasis auf den nördlichen Inseln, desgleichen auch im nördlichen Teil von Honshin nur selten auf. Stark verbreitet dagegen ist die Krankheit in allen südlich gelegenen Teilen von Japan, wo etwa 40—60% der ländlichen Bevölkerung mit Ankylostomen behaftet sind (*Yokogawa*). Diese hohe Infektionszahl ist auf die klimatischen Verhältnisse in Japan zurückzuführen. In den südlichen Teilen Japans herrscht eine Durchschnittstemperatur von 20,9—24,3°. Die jährliche Niederschlagsmenge beträgt mehr als 3000 mm.

Über den Hakenwurmbefall in *Formosa* liegen keine genauen Angaben vor. Aber dennoch halten wir einen verhältnismäßig hohen Befall für wahrscheinlich. Die Untersuchungsergebnisse haben nur gezeigt, daß eine beträchtlich hohe Anzahl von klinischen Fällen, besonders bei den Eingeborenen, vorhanden ist [CHANDLER (1)].

Mit Ausnahme von *Formosa* ist in Japan durch genaue Zählungen der Umfang der Hakenwurmkrankheit festgestellt worden. Dabei fand man, daß 75,2% der infizierten Personen nur 1—30 Würmer in sich beherbergten, 8,2% der Hakenwurmträger wiesen 31—50 Würmer auf, 9,4% 50—100 und nur 7% über 100 Würmer. Nur bei der ländlichen Bevölkerung wird dieser durchschnittliche Verseuchungsgrad noch überschritten.

In Japan ist mit Ausnahme von Korea und den nördlichen Inseln der *Necator americanus* die vorherrschende Erregerart.

Die Ostindischen Inseln. Die Ostindischen Inseln zeigen hinsichtlich ihrer Verseuchung mit Hakenwürmern ähnliche Verhältnisse wie die Malayische Halbinsel. Ob allerdings auch *Borneo* und *Celebes* Fälle von Hakenwurmkrankheit aufzuweisen haben, ist uns nicht bekanntgeworden. Wir glauben aber auf Grund der klimatischen Verhältnisse zu der Annahme berechtigt zu sein, daß auch hier diese Seuche in verhältnismäßig großem Umfange anzutreffen sein wird. Unsere Ansicht wird auch dadurch gestützt, daß im größten Teil dieser Inseln Reis, Mais, Tabak, Kaffee usw. angebaut werden. Hinzu kommen dann noch die in diesen Ländern allgemein üblichen Gebräuche, wie z. B. das Defäkieren im Freien, die Benutzung des Stuhls zu Düngezzwecken, die insgesamt genommen, eine weite Verbreitung der Ankylostomiasis gewährleisten.

Java. 1911 war die Hakenwurmkrankheit in ganz Java weit verbreitet. Der mittlere Teil dieser Insel wies zu dieser Zeit eine allgemeine Verseuchung von 20% auf. In den Tabakplantagen wurden 67% der eingeborenen Arbeiter als infiziert ermittelt. Von diesen waren 10—15% stark anämisch. In Archipelago machte man nur wenige Stichproben, wobei für dieses Gebiet ein Befall von 98% gefunden wurde. Auch Soerabeia hatte einen fast 100%igen Befall aufzuweisen. In den Minendistrikten wurden 89% der Bergarbeiter ankylostomiasisverseucht gefunden (*Rockefeller Foundation*).

Bei den neuesten Feststellungen wurde von PRAWIROHARDJO für ganz Java eine durchschnittliche Wurmzahl von 72 gefunden; in einigen Orten stieg sie sogar über 100. So wurden z. B. in einigen Dörfern im Mid-Java bei den Landarbeitern 235 bzw. 378 Würmer gefunden. Der allgemeine Stand in Java ist nach den Wurmzahlen gerechnet etwa folgender: Mädchen unter 16 Jahren weisen 57 Würmer auf, Frauen 64, Knaben unter 16 Jahren 76, Männer 84.

Diese starke Verseuchung ist zunächst einmal auf die klimatischen Verhältnisse in Java zurückzuführen. Infolge der äquatorialen Lage ist das Klima meist tropisch, erhält aber durch die Monsune im nördlichen Teil mehr und gleichmäßigere Niederschläge als im Süden, wo diese meist im Sommer ostwärts an Menge abnehmen. Der Temperaturdurchschnitt für die ganze Insel beträgt 26,2° C. Die Niederschlagsmenge beläuft sich nach den einzelnen Teilen verschieden auf 1806—4426 mm. Hinzu kommt noch, daß fast die ganze Bevölkerung in der Landwirtschaft tätig ist. Ferner sind auch die Gebräuche nicht hygienisch genug, um dieser Seuche Einhalt gebieten zu können. Befallen von der Ankylostomiasis sind in Java fast alle Berufe. Die Minenarbeiter weisen eine Verseuchung von etwa 90% auf, die Arbeiter auf den Tabakplantagen eine von 67% usw. In höher gelegenen Ortschaften ist der Befall mit Hakenwürmern nicht so stark wie im Flachlande. So weisen Gegenden mit über 1000 Fuß Höhe Wurmzahlen von 72—81 auf, solche in einer Höhe von 1000 bis 1600 Fuß Wurmzahlen von 44, solche in einer Höhe von 1600—5000 Fuß Wurmzahlen, die zwischen 20 und 28 liegen. In einem Dorf, das in einer Höhe von 7150 Fuß gelegen ist, betrug die Wurmzahl nur noch 9.

Sumatra wies 1911 einen Befall von 42% aller Bewohner auf. Besonders stark war die Ankylostomiasis bei den Kindern verbreitet, von denen 95,5% Hakenwurmträger waren.

In neuerer Zeit hat hier BAERMANN (1 und 2) ausgedehnte Untersuchungen angestellt. Er fand dabei, daß die ganze Ostküste wurmverseucht ist. Entlang der Ostküste befinden sich ausgedehnte Tabak-, Gummi-, Tee- und Kaffeeplantagen. Die Arbeiter dieser Plantagen wohnen dichtgedrängt zusammen, etwa 50—500 in Gruppen von Häusern, die „pondoks“ genannt werden. Dadurch ist natürlich die Weiterverbreitung der Krankheit sehr begünstigt. Der Infektionsgrad auf den einzelnen Plantagen ist allerdings verschieden. BAERMANN teilt die Arbeiter dieser Plantagen und ihre Familien in drei Gruppen ein. Zur Gruppe I zählt er die Bewohner, die einen Hämoglobingehalt von 70—100% aufweisen, bei denen ferner jegliche Zeichen von Wurmkrankheit fehlen, und die durchschnittlich 86 Würmer in sich beherbergen. Die Gruppe II umfaßt alle die Bewohner, die noch einen Hämoglobingehalt von 30—70% besitzen, mäßige Krankheitserscheinungen zeigen und durchschnittlich mit 225 Würmern behaftet sind. In der III. Gruppe sind die Bewohner mit 10 bis 30% Hämoglobin, die schwerkrank aussehen und durchschnittlich 970 Würmer beherbergen, zusammengefaßt. In den meisten Plantagen machen die Gruppen II und III weniger als 20% aller Wurmverseuchten aus. Schwere Fälle sind bei den Frauen 3mal häufiger anzutreffen als bei den Männern. Bei Kindern unter 15 Jahren sind schwere Fälle äußerst selten. In den ländlichen Gegenden der Insel ist die Befallzahl geringer als auf den Plantagen. Das mag darauf zurückzuführen sein, daß die ländliche Bevölkerung nicht so eng zusammenwohnt.

Die Bekämpfung der Krankheit auf Sumatra war in den letzten Jahren von gutem Erfolg gekrönt. Die Zahl der Bewohner, die einen Hämoglobingehalt von 70—100% aufwiesen, ist von 35% der infizierten Bevölkerung auf 88% angestiegen. Die Zahl der Bewohner aber, die vor Beginn der Bekämpfung nur einen Hämoglobingehalt von 10—30% aufwiesen, ist von 15% auf 2% gesunken.

Philippinen. Systematische Forschungen durch die *Rockefeller Foundation* auf den Philippinen ergaben bereits 1910 eine weite Verbreitung der Ankylostomiasis in Manila, Taytay, Las Piñas, Cagayan Valley und anderen Ortschaften der Insel *Luzon*. Aber auch die Inseln *Samar* und *Cebu* wiesen hohe Infektionszahlen auf. Für diese Inselgruppe war die Hakenwurmkrankheit die wohl am weitesten verbreitete Krankheit. In *Manila* wurde eine Wurmbefahrung von 15% ermittelt; bei den Kindern waren es nur 11%. In *Taytay* war die Zahl der Hakenwurmträger 11,6%, in *Las Piñas* sogar 24,2%. In *Cagayan Valley* betrug die Befallzahl 54,37%, bei den Landarbeitern sogar 74,89%. Auf der Insel *Samar* wurde die Hakenwurmkrankheit ebenfalls sehr häufig angetroffen. Genaue Zahlen liegen aber hierüber nicht vor. Die Insel *Cebu* wies eine Verseuchung von 18—35% auf. Hier wurden besonders häufig schwere Fälle angetroffen. Diese Befallzahlen hängen einmal von den klimatischen Verhältnissen ab. Der Temperaturdurchschnitt für diese Inselgruppe beträgt 26,8° C. Die jährliche Niederschlagsmenge beläuft sich auf 1927 mm. Hinzu kommt noch die Tatsache, daß Latrinen oder Abortkübel für die Bewohner dieser Inseln unbekannte Begriffe waren. Heute scheint der Grad der Verseuchung auf den Philippinen leichter zu sein als auf den Ostindischen Inseln. Unter den javanischen Einwanderern fanden sich 6,7% mit Hakenwürmern infiziert [MANALANG (1)]. Bei den Schulkindern beträgt die Gesamtinfektion mit Würmern

nach LISSNER 92,4%. Davon sind 16,4% mit Ankylostomen behaftet. Kinder im Alter von 8—18 Jahren sind am häufigsten befallen.

West-Flores, eine der niederländisch-ostindischen Inseln im Malayischen Archipel, ist sehr stark ankylostomiasisverseucht. Fast 100% der etwa 100 000 Seelen starken Bevölkerung sind nach den Feststellungen von AVÉ LALLEMENT (1 und 2) mit Hakenwürmern verseucht. Die Eingeborenen wohnen in Riesen- hütten, die etwa 30—300 Menschen beherbergen. Die Defäkation wird bei Tage im Freien in unmittelbarer Nähe der Hütten vorgenommen, des nachts durch Löcher im Flure, der etwa 1 m über der Erde liegt.

Als Gegenmaßnahmen gegen die überaus starke Verseuchung hat man in West-Flores die landesüblichen Häuser durch neue Einfamilienhäuser ersetzt, die auf 1,75 m hohen Pfählen ruhen. So können Sonne und Wind den Boden unter den Häusern gut austrocknen und mithin Wurmlarven vernichten. Bis zum Jahre 1933 mußte sich jede Person jährlich 2mal einer Abtreibungskur mit Tetrachlorkohlenstoff kombiniert mit Oleum chenopodii unterziehen (AVÉ LALLEMENT). Welche Erfolge mit Hilfe dieser Maßnahmen in West-Flores erzielt wurden, ist uns nicht bekannt.

Kurze Zusammenfassung des heutigen Standes der Ankylostomiasis in Asien. Asien, mit Ausnahme des nördlichen Teiles dieses Erdteils, muß auch heute noch als sehr stark ankylostomiasisverseucht angesehen werden. Aber dennoch können wir sagen, daß die Bekämpfung gerade in den asiatischen Ländern in den letzten Jahren gewaltige Fortschritte gemacht hat. Hohe Befallzahlen sind noch vorhanden, aber die Tatsache, daß die Ankylostomiasis als *Krankheit* bei weitem leichter geworden ist, läßt die Schlußfolgerung zu, daß auch hier in einigen Jahrzehnten mit der restlosen Ausrottung der Hakenwurmkrankheit zu rechnen sein wird.

Die nördlichen Teile fast aller asiatischen Länder sind heute schon praktisch frei von der Ankylostomiasis, wenn auch hier und da noch sporadische Herde ermittelt werden. *Den stärksten Befall weisen auf der Süden von China, der Süden von Indien, Niederländisch-Indien und die Philippinen.* Aber auch in diesen Ländern hat man die Feststellung machen können, daß die Krankheit viel von ihrer Bösartigkeit verloren hat. Ob die Krankheit in den asiatischen Ländern je ganz ausgerottet wird, hängt heute einzig und allein von den Lebensgewohnheiten der jeweiligen Bevölkerung ab.

3. Australien.

Als im Jahre 1911 die Rockefeller Foundation den Kampf gegen die Weltseuche „Ankylostomiasis“ aufnahm, wurden von ihr nach Australien wissenschaftliche Mitarbeiter entsandt, die feststellen sollten, ob auch in diesem Erdteil die Hakenwurmkrankheit herrschte. Man begnügte sich zunächst damit, Stichproben in den einzelnen Gebieten des Erdteils vorzunehmen. Dabei stellte man fest, daß die Wurmkrankheit nur in *Queensland* und an der *Ostküste* vorhanden war. Es war eine Unmöglichkeit, für dieses große, aber wenig bevölkerte Land genaue Befallzahlen anzugeben. Untersuchungen größeren Maßstabes wurden nur in den soeben angegebenen Gegenden angestellt. Hierbei wurde bei den Schulkindern, die ja leichter erfaßt werden konnten, eine Verseuchung von 90% gefunden. Für die Erwachsenen genaue Befallzahlen anzugeben, war nicht möglich.

Auch über den derzeitigen Stand der Hakenwurmkrankheit in Australien liegen bis auf einige kleinere Teilgebiete keine genauen Angaben vor. Man ist also hier auf Schätzungen angewiesen, die nach dem Klima, den Lebensgewohnheiten und den Gebräuchen der Bevölkerung vorzunehmen sind.

Australien ist nach Afrika der heißeste Erdteil. Der Norden des Landes, der schätzungsweise $\frac{2}{5}$ des ganzen Erdteiles ausmacht, hat ein tropisches Klima. Im Inneren des Landes herrscht ein kontinentales Klima, wie überhaupt die restlichen $\frac{3}{5}$ von Australien der subtropischen Zone angehören. Im Innern werden Tagestemperaturen von teilweise 40°C und mehr gemessen, während die Nächte auffallend kühl sind. Reichliche Niederschläge finden wir nur in der tropischen Zone und an der Ostküste. In der tropischen Zone betragen die jährlichen Niederschlagsmengen 1300—2000 mm, an der Ostküste 1100 bis 1250 mm. Nach Westen zu nehmen diese immer mehr ab; im Innern des Landes sinken sie sogar unter 200 mm. Nach diesen klimatischen Verhältnissen zu urteilen, dürfte die Krankheit nur im Norden und an der Ostküste des Landes anzutreffen sein.

Die Landwirtschaft bedeutet für Australien die Lebensgrundlage. Der Südosten des Landes ist hierfür besonders gut geeignet. Im Innern des Landes aber, wo nur wenig Regen fällt, so z. B. im Flußgebiet des Murray-Darling, wird die fehlende Regenmenge durch eine künstliche Bewässerung ergänzt. Da auch in Australien die menschlichen Ausscheidungen zu Düngezwecken verwertet werden, und da ferner vornehmlich die männliche Jugend, die keinerlei Schuhbekleidung trägt, zur landwirtschaftlichen Arbeit herangezogen wird, muß es selbstverständlich hier zu einer Ankylostomiasisverseuchung kommen.

Wie schon gesagt, sind in Australien der Norden und die Ostküste mit der Hakenwurmkrankheit befallen. Die *Rockefeller Foundation* gibt die Verseuchung für diese Teile des Landes mit 5—20% an. Da Krankheitsfälle gänzlich fehlen, wird der Hakenwurmkrankheit hier keine besondere Bedeutung beigemessen. Es wurde die Feststellung gemacht, daß sowohl die Ureinwohner als auch die eingewanderten Weißen Hakenwurmträger sind. Nach den Angaben der *Rockefeller Foundation* beginnt das *Ausbreitungsgebiet der Ankylostomiasis an der Ostküste etwa nördlich von Newcastle in Neu-Südwaies, schließt die Queensland-Yorkhalbinsel und den westlichen Teil der Nordküste des Nordterritoriums mit ein und endet in einem schmalen Landstrich an der Nordküste von Westaustralien*. Den höchsten Befall scheinen die Bewohner der Ostküste der Yorkhalbinsel aufzuweisen. Genaue Befallzahlen können allerdings hierfür nicht angegeben werden. Tatsache ist nun, daß die Schulkinder mehr als doppelt so stark als die Erwachsenen an dem Infektionsindex beteiligt sind. Die Ureinwohner weisen weit höhere Wurmzahlen auf als die Eingewanderten weißer Rasse. Dieses dürfte auf das Tragen von Schuhzeug bei den Weißen und auf hygienischere Lebensgewohnheiten zurückzuführen sein. Die Befallzahl ist in allen Altersstufen fast gleich hoch. Für Queensland, das weit höhere Regenmengen aufzuweisen hat als das übrige Australien, ist ein Befall von 81% ermittelt worden. Im trockenen Innern des Landes bis zur kalten Südküste nehmen die Befallziffern allmählich ab.

Die bei den Weißen ermittelte durchschnittliche Wurmzahl beträgt 50 oder weniger pro Gramm Stuhl. Da diese geringe Anzahl von Würmern kaum imstande ist, Krankheitssymptome hervorzurufen, werden auch bei ihnen klinische Fälle

fast nie beobachtet. Im Gegensatz hierzu sind bei den Andersfarbigen klinische Fälle sehr häufig, besonders bei dem Teil, der in Gegenden mit einem höheren Regenfall, etwa im Norden des Landes ansässig ist.

Der für *Queensland*, *Papua* und *Neuguinea* durchschnittlich ermittelte Infektionsgrad beträgt 19,4%. Diese Zahl stützt sich allerdings nur auf 248721 durchuntersuchte Personen [SWEET (2 und 4)].

Auch in Australien stellt die Ankylostomiasis eine Berufskrankheit der Bergarbeiter dar. Sie tritt allerdings nur in zwei Gruppen von Kohlenminen auf, während die übrigen Minen fast frei sind von jeder Infektion. Wahrscheinlich verhindern hier die gelösten Mineralsalze die Entwicklung der Ankylostomenlarven [SAWYER (2)].

Im Gegensatz hierzu kann die Hakenwurmkrankheit bei der Ackerbau treibenden Bevölkerung nach SAWYER (1, 2 und 3) nicht als Berufskrankheit gelten. Die Landleute tragen nämlich Stiefel, womit also die percutane Infektion der Füße fast vollends ausgeschlossen wird. Der Infektion ausgesetzt sind nur die barfußgehenden Kinder, die sich an den am meisten infizierten Stellen in der Nähe der Häuser aufhalten.

Neuguinea. In Neuguinea fand SWEET (1 und 4) im Jahre 1924 bei den von der Ankylostomiasis verseuchten Eingeborenen eine durchschnittliche Wurmmzahl von über 100. Außerdem stellte er fest, daß Neuguinea neben Queensland als das am stärksten hakenwurmverseuchte Land Australiens zu gelten hat; denn mehr als 75% der gesamten Bevölkerung sind von dieser Krankheit befallen. Der Erreger der Krankheit ist der *Necator americanus*.

Papua. In Papua wurde bei vor einigen Jahren angestellten Untersuchungen nur ein leichter Befall mit Ankylostomiasis festgestellt. Der Infektionsgrad betrug damals bei der eingeborenen Bevölkerung 8,5%. Durch den Übergang zum Plantagenanbau in neuerer Zeit stieg der Infektionsgrad gewaltig an. Das mag einmal auf die künstliche Bewässerung der Plantagen, dann aber auch auf das enge Zusammenwohnen der Plantagenarbeiter in nur notdürftigen Hütten, die mit keinerlei Latrinen versehen sind, zurückzuführen sein. Die Befallzahl bei den auf den Plantagen beschäftigten Arbeitern betrug nach 9monatiger Arbeitszeit 54,8%. Diese Zahl stieg nach 15 Monaten bereits auf 73% an. Nach 2 Jahren waren sogar schon 86% der Arbeiter wurmverseucht. Schuld an dieser hohen Verseuchung sind einmal die oben angegebenen Gründe, dann aber auch der Gebrauch von frischen Faeces zu Düngezwecken. Für dieses Land ist es somit eine dringende Notwendigkeit, den menschlichen Dung erst nach längerer Kompostierung bzw. Desinfizierung zu verwenden. Ferner müssen einwandfreie Latrinen gebaut werden, da die bisherigen Defäkationsplätze in der Nähe der Häuser mitverantwortlich gemacht werden müssen für diesen hohen Befall. Auch das Tragen von Sandalen oder anderem Schuhzeug ist dringend erforderlich. Geht neben diesen prophylaktischen Maßnahmen noch die Therapie einher, dürfte auch hier mit einer allmählichen Besserung zu rechnen sein.

Auf *Neuseeland in West-Samoa* wurde durch die *Rockefeller Foundation* ein Infektionsgrad von 70% der gesamten Bevölkerung festgestellt. Die Bedingungen für einen weiten Befall sind hier überaus günstig. Klimatisch gesehen, haben wir hier hohe Temperaturen und reichliche Niederschlagsmengen. Durch die ergriffenen Maßnahmen, vor allem aber durch die wiederholt

ausgeführten Massenkuren hat man erreicht, daß die Krankheit viel von ihrer Gefährlichkeit eingebüßt hat. Fälle mit ausgesprochenen klinischen Symptomen sind überaus selten geworden.

Der vorherrschende Erreger in Australien ist der *Necator americanus*. In 5 örtlichen Infektionsherden wurden nur bei Weißen Ankylostomen als einzige Erreger gefunden. In einer australischen Irrenanstalt besteht seit fast 40 Jahren eine im allgemeinen milde verlaufende, sich fortwährend übertragende Infektion der Insassen mit *Ankylostomum duodenale*.



Abb. 10. Australien.

4. Ozeanien.

Die im nördlichen Teil des Großen Ozeans liegenden, unter dem Namen Ozeanien zusammengefaßten Inselgruppen Hawaii (Sandwich-Inseln), Fidschi-Inseln, Neue Hebriden und Neu-Kaledonien weisen ebenfalls einen ziemlich hohen Befall mit Ankylostomiasis auf. Das Vorhandensein der Hakenwurmkrankheit auf diesen Inseln ist einmal auf die klimatischen Verhältnisse, dann aber auch auf den Ackerbau und die damit verbundenen Lebensgewohnheiten der Inselbewohner zurückzuführen.

Hawai (Sandwich-Inseln). Genaue Angaben über den früheren Befall der Hawai-Inseln liegen nicht vor. Über den derzeitigen Stand der Hakenwurmkrankheit auf diesen Inseln und die Ursache ihrer weiten Verbreitung sind wir durch die Untersuchungen von HALL eingehend unterrichtet.

Als Hauptbedingungen für die parasitologischen Verhältnisse auf dieser Insel gibt HALL verschiedene Gründe an. Einmal sind es die Bodenart und die Bodengestaltung, die für die Entwicklung der Ankylostomenlarven überaus günstig sind. Hinzu kommen die klimatischen Faktoren, wie eben eine mäßig heiße Temperatur (tropisches Seeklima) und die Feuchtigkeitsverhältnisse. Die Wolkenbildung ist erheblich und demzufolge der Regenfall gewaltig. In den Berggegenden beträgt die jährliche Niederschlagsmenge 1800 cm, in dem Küstengürtel allerdings nur 250 cm, eine Menge, die durchaus ausreichend ist für einen schweren Befall. Nicht zuletzt muß die weite Verbreitung der Hakenwurmkrankheit auf die sanitären Verhältnisse, z. B. auf die Wasserversorgung usw., ferner auf die Ernährung, die wirtschaftliche Lage und endlich auch auf die hygienischen Verhältnisse zurückgeführt werden.

Hierdurch begründet, muß die Ankylostomiasis auf Hawaii ein weites Verbreitungsgebiet gefunden haben. Daß es so ist, wird durch HALL bestätigt. Er fand bei seinen Nachforschungen, daß die Hakenwürmer hier ziemlich häufig sind, und zwar kommen beide Erregerarten vor. Die Infektionen verlaufen aber meist mild. Gegen die Krankheit sollte man durch Behandlung aller Fälle, durch ausreichende Klosetteinrichtungen auf dem Lande und durch irgendeine Fußbekleidung gegen das Eindringen der Larven vorgehen. Nur so kann hier das von Rockefeller gesetzte Ziel, nämlich die Ausrottung der Ankylostomiasis, erreicht werden.

Fidschi-Inseln. Auf den Fidschi-Inseln, einer Gruppe von etwa 250 Südseeinseln nördlich von Neuseeland, war in früheren Jahren die Hakenwurmkrankheit sehr stark verbreitet. Hier wurden besonders häufig Fälle mit schweren klinischen Symptomen ermittelt.

Verantwortlich für diesen hohen Befall sind zunächst einmal die klimatischen Verhältnisse — es herrscht hier ein tropisches Passatklima —, dann aber auch der Plantagenbau mit den vielfach unhygienischen Gewohnheiten der Plantagenarbeiter. Das Zusammenwohnen in größeren Häusern von 100 und mehr Personen, das Fehlen von einwandfreien Latrinen und die demzufolge üble Gewohnheit der Defäkation im Freien begünstigen die Verbreitung dieser Krankheit.

Auch heute ist die Hakenwurmkrankheit hier viel weiter verbreitet als allgemein angenommen wird. Praktisch leiden 100% aller erwachsenen Landarbeiter daran. Als Erreger dieser Seuche kommen sowohl das *Ankylostomum duodenale* als auch der *Necator americanus* in Frage.

Seit 1922 finden auf diesen Inseln jährlich sich wiederholende Massenbehandlungen mit Tetrachlorkohlenstoff und Chenopodiumöl statt. Hierdurch wurde erreicht, daß der Befall soweit reduziert wurde, daß aus dieser Krankheit kein wirtschaftlicher Schaden mehr erwächst, obgleich noch nach wie vor unhygienische Verhältnisse hier herrschen.

Besonders LAMBERT (1, 2, 3 und 4) hat sich um die Sanierung der Fidschi-Inseln große Verdienste erworben. Er gibt als maßgebenden Faktor neben den unhygienischen Lebensgewohnheiten der Inselbewohner die hohe jährliche Regenmenge an, die 60, 70 oder mehr Zoll beträgt. Nach Einführung der jährlichen Massenkuren hat er 3 Jahre nach der Behandlung klinische Fälle nur noch äußerst selten beobachten können. Die infizierten Personen unterstehen hier einer dauernden und genauen Kontrolle.

Wenn man auf dieser Inselgruppe Dauererfolge in der Bekämpfung der Hakenwurmkrankheit erzielen will, ist es notwendig, neben der Behandlung aller Wurmträger die allgemeine Hygiene, besonders durch Belehrung der Bevölkerung, zu heben.

Neu-Kaledonien. Auf Neu-Kaledonien hat TISSEUIL in neuester Zeit ausgedehnte Untersuchungen angestellt, die ergaben, daß auch hier die Ankylostomiasis in beträchtlichem Umfange vorhanden ist. Die Krankheit wurde sowohl bei den Eingeborenen als auch bei den eingewanderten Weißen festgestellt. Bei den farbigen Inselbewohnern betrug der Infektionsgrad 41%, bei den Weißen sogar 66%. Die Schulkinder wiesen nur einen Befall von etwa 38% auf.

Günstig für diese hohe Verseuchung sind die klimatischen Verhältnisse, dann aber vor allem die unhygienischen Lebensgewohnheiten der Bewohner. Vor einer noch weiteren Verbreitung der Hakenwurmkrankheit kann hier nur dringende Abhilfe in der unhygienischen Lebensweise der Bewohner schützen.

Inwieweit die *Neuen Hebriden* von der Hakenwurmkrankheit verseucht sind, können wir nicht angeben. Nach Klima und Lebensweise der Bevölkerung zu urteilen, wird auch hier die Krankheit gar nicht so selten vorkommen.

5. Amerika.

Über die Lage und den derzeitigen Stand der Ankylostomiasis in den amerikanischen Staaten, und hier besonders in den Staaten der USA., sind wir durch eine große Anzahl von Arbeiten aus jüngster Zeit auf das genaueste unterrichtet.

Das Vorkommen von Hakenwurmkrankheit in den Vereinigten Staaten von Nordamerika um die Jahrhundertwende gab den Anlaß zur Gründung der Rockefeller Foundation, einer im Jahre 1911 von Rockefeller ursprünglich nur zum Zwecke der Bekämpfung der Wurmkrankheit unter dem Namen „Commission for the eradikation of Hookworm disease“ gegründete Organisation, der er seinerzeit zur Bekämpfung der Ankylostomiasis ein Kapital von 100 Millionen Dollar gestiftet hat. Diese Kommission hat es sich nach dem Willen ihres Gründers und Förderers Rockefeller zur Aufgabe gemacht, das Vorkommen von Hakenwürmern in der ganzen Welt zu erkunden, die Ursachen für die Verbreitung dieser Seuche zu finden und die Krankheit auszurotten.

a) Nordamerika.

Die im Norden gelegenen Länder von Nordamerika, *Kanada, Neufundland, Alaska* und auch die *nördlichen Staaten der Vereinigten Staaten von Nordamerika* sind heute frei von Ankylostomiasis. In früheren Jahren wurden an nur wenigen Orten Minenendemien ermittelt, die aber durch geeignete Bekämpfungsmaßnahmen restlos ausgerottet werden konnten.

Vereinigte Staaten von Nordamerika (USA.). Ankylostomiasisverseucht sind in Nordamerika nur die südöstlichen Staaten der USA., nämlich: *Alabama, Arkansas, Georgia, Kentucky, Louisiana, Mississippi, Nordcarolina, Südcarolina, Tennessee, Texas* und *Virginia*.

Die in den Jahren 1911—1915 von der *Rockefeller Foundation* vorgenommene erste Durchmusterung dieser 11 Staaten ergab eine Verseuchung von 55,1%. Wie der genaue Stand in den verseuchten Ländern war, soll erst bei der Besprechung der einzelnen Staaten wiedergegeben werden.

Im allgemeinen darf heute wohl gesagt werden, daß die Verseuchung in den befallenen Staaten wesentlich leichter geworden ist. Die Ankylostomiasis ist in den Vereinigten Staaten vorwiegend eine Erkrankung der Landbevölkerung und der ländlichen Schuljugend. Nach den Feststellungen von CUMMING bestand die Krankheit vor 1902 nur in latenter Form. Als dann aber die Hakenwurmkrankheit um sich griff, wurde die Rockefeller Foundation ins Leben gerufen, die mit ihren Bekämpfungsmaßnahmen überaus gute Erfolge erzielen konnte.

In neuester Zeit sind von den Behörden in den einzelnen Staaten 121338 Personen untersucht worden, von denen sich 34141 als ankylostomiasisverseucht

erwiesen. Demnach beträgt der heutige Infektionsgrad für die 11 Staaten der USA. immer noch 28,1%. Auch in den Schulen wurde die Hakenwurmkrankheit weit verbreitet vorgefunden. Von 18649 untersuchten Schulkindern waren 6063 mit Ankylostomen infiziert, also rund 30%. Aber trotz dieses immer noch verhältnismäßig hohen Verseuchungsgrades kann gesagt werden, daß die Krankheit gerade in den Vereinigten Staaten von Nordamerika viel von ihrer Bösartigkeit verloren hat.

Bei der Untersuchung der Schulkinder wurde die Feststellung gemacht, daß Kinder mit schwerer Ankylostomiasis (500 und mehr Würmer) einen bemerkenswerten Grad von geistigem Zurückgebliebensein zeigten. Bei den Kindern, die nur 100—500 Würmer hatten, also nur mäßig schwer befallen waren, wurde ein geringerer Grad von geistiger Trägheit beobachtet. Ganz leicht infizierte Kinder (1—25 Würmer) unterscheiden sich in der geistigen Auffassung nicht von normalen Kindern (SMILLIE und SPENCER).

Die soeben angegebene Verseuchung von 28,1% ist ungefähr die gleiche, die STILES (1, 2 und 3) bei Untersuchungen von Schulkindern in 7 Staaten fand. Die von ihm angegebene Infektionszahl beläuft sich auf 32,5%. Diese Zahl resultiert allerdings nur aus einer Schätzung, aufgestellt nach klinischen Symptomen. Nach Abzug von symptomatologischen Irrtümern und dergleichen beträgt die Zahl seiner Meinung nach immer noch 26%. Zieht man, um ganz genau zu gehen, auch von diesem Prozentsatz noch etwa $\frac{1}{5}$ ab, die vielleicht durch Unterernährung bedingt sein können, so verbleibt immer noch ein Befall von etwa 20% der gesamten Schuljugend. Diese Zahl dürfte unserer Ansicht nach wohl den heutigen tatsächlichen Stand der Ankylostomiasis in den befallenen 11 Staaten der USA. wiedergeben.

Eine ähnlich hohe Befallzahl wird auch noch von KOFOID (1) angegeben. Der von ihm gefundene Infektionsgrad für die befallenen Staaten der USA. von 15,5% stützt sich auf 126140 durchuntersuchte Personen. Nach seinen Angaben ist die Verseuchung in manchen Gegenden auffallend hoch, obgleich dort keine Bodenverseuchung vorliegt. Es soll sich in solchen Fällen meist um Zugezogene handeln, die die Infektion aus der Heimat mitgebracht haben.

Maßgebend für die frühere weite Verbreitung dieser Seuche in den Vereinigten Staaten von Nordamerika sind zunächst einmal die klimatischen Verhältnisse. Die 11 befallenen Staaten liegen in der subtropischen Klimazone, die verhältnismäßig hohe Temperaturen und größere Niederschlagsmengen aufzuweisen hat. Die Durchschnittstemperatur beträgt für diese Staaten mehr als 20° C und die jährliche Niederschlagsmenge überschreitet 1200 mm. Hinzu kommt noch das zahlreiche Vorhandensein von vornehmlich Weizen- und Baumwollplantagen. Ferner sind maßgebend für den hohen Befall die mit dem Plantagenbau verbundenen unhygienischen Lebensgewohnheiten der Bevölkerung, nämlich das enge Zusammenwohnen in meist nur notdürftigen Hütten, die mangelhaften Einrichtungen zur Beseitigung der menschlichen Exkremente und das Barfußgehen in den schwer verseuchten Plantagen. Alle diese Umstände gaben den Anlaß zu dieser überaus weiten Verbreitung der Ankylostomiasis in USA.

Der Grund für das Zurückgehen der Krankheit von 55,1% zu Beginn der Bekämpfung bis auf den heutigen Stand von etwa 20% dürfte wohl hauptsächlich in der großen Verbesserung des Gesundheitswesens zu suchen sein. Wichtige und maßgebende Faktoren hierfür sind besonders der von der Rockefeller Foundation

finanzierte „Gesundheitsfeldzug“ mit dem Zweck, die Bevölkerung über die Ankylostomiasis, ihre Folgen und ihre Verhütung aufzuklären, *ferner der Weltkrieg, der durch Einführung von Neuerungen auf dem Gebiete der Gesundheitspflege eine starke Verbesserung der hygienischen Verhältnisse in Amerika mit sich brachte.*

Wie die Verseuchung in den 11 befallenen Staaten der USA. zu Beginn der Bekämpfung war und heute nach einer fast 25jährigen Bekämpfung ist, soll im folgenden kurz wiedergegeben werden.

In Virginia, Kentucky, Arkansas und Oklahama ist der Infektionsgrad heute nur noch sehr gering, wenn auch noch einige Gegenden höhere Befallzahlen aufzuweisen haben (*Rockefeller Foundation*).

In *Virginia*, wo man zu Beginn der Bekämpfung in den Jahren 1911—1913 43,5% der gesamten Bevölkerung infiziert fand, wurde bei der Nachuntersuchung in den Jahren 1921—1923 nur noch ein Infektionsgrad von 11,9% gefunden, was demnach eine Abnahme von 72,7% bedeutet. Auch in den letzten Jahren hat hier die Bekämpfung gute Erfolge zu verzeichnen gehabt. Die Infektionsziffer als solche konnte wohl nur noch um ein geringes gesenkt werden, aber klinische Fälle wurden überhaupt nicht mehr beobachtet. *Kentucky* hatte in den Jahren 1912—1913 einen Infektionsgrad von 46,6% aufzuweisen, der durch die Bemühungen der Rockefeller Foundation bis zur Nachuntersuchung im Jahre 1922 auf 37,3% zurückgedrängt werden konnte. Prozentual gerechnet bedeutet das zwar nur eine Abnahme in der Befallziffer um 20%, aber da man auch hier klinische Fälle nur noch äußerst selten in letzter Zeit ermitteln konnte, muß man trotz des hohen Infektionsgrades von einer gründlichen Sanierung sprechen. In *Arkansas*, wo die Zahl der mit Ankylostomen behafteten Menschen 1911 bis 1913 56,3% betrug, war bei der Nachuntersuchung im Jahre 1921 nur noch ein Infektionsdurchschnitt von 24,4% vorhanden, was eine Verminderung um 56,6% ausmacht. Nach den Angaben der Rockefeller Foundation ist diese Befallzahl in den letzten Jahren bis auf einen geringen Rest geschwunden. Eine ähnliche Abnahme ist auch von *Oklahoma* zu berichten.

Ganz anders aber im Vergleich zu den soeben besprochenen Ländern sind die Verhältnisse in Alabama und Tennessee. In *Alabama* finden wir auch heute noch einen verhältnismäßig hohen Befall mit Ankylostomiasis. Der schwerste Grad der Verseuchung wurde in der tieferen Küstenebene ermittelt, wo Sandboden vorhanden ist. Nach den Feststellungen von AUGUSTINE und SMILLIE soll der Infektionsgrad in den *Gegenden mit Sandboden heute 43% betragen*, während er in *Gegenden mit Lehmboden nur 0,06—12% beträgt*. Es dürfte demnach also wohl ein Zusammenhang bestehen zwischen Bodenart und Grad der Plage. Die Entwicklung der Ankylostomenlarven ist im Sandboden überaus günstig, was schon die hohe Infektionszahl in diesen Gebieten beweist. Jedenfalls ist die Infektion in anderen Bodenstrukturen bei weitem geringer. Außerhalb der Küstenebene sind keine ausgesprochenen klinischen Fälle mehr anzutreffen.

Die Ankylostomiasis ist in Alabama fast nur bei den Schulkindern weißer Rasse im Alter bis zu 17 Jahren vorhanden. Erst vom 16. Lebensjahre an wird hier Schuhzeug getragen, so daß also von diesem Lebensjahre an eine percutane Infektion der Füße ausgeschlossen wird. Im Alter von 20 Jahren und darüber sind nur noch ganz leichte Infektionen festzustellen [AUGUSTINE (1)].

In Südalabama wird die Hakenwurmkrankheit bei allen Bevölkerungsschichten angetroffen. Ausgesprochene Krankheitserscheinungen sind aber nur bei den barfußgehenden Schulkindern, besonders auf dem Lande, vorhanden. Durch Massenbehandlungen in den Schulen konnte der Infektionsgrad um 90% herabgedrückt werden [(SMILLIE, 4)].

Wichtig für die Sanierung von ganz Alabama ist die Einführung von sanitären Einrichtungen, vor allem ist das Anlegen von hygienisch einwandfreien Latrinen dringend erforderlich, ferner müßten auch schon von den Schulkindern Schuhe getragen werden.

In den Jahren 1910—1914 betrug in Alabama die Befallziffer 58,4%. 1920 bis 1923 war der Infektionsindex auf 29,3% gesunken; die Abnahme betrug dementsprechend also 49,8%. Von jener Zeit bis heute dürfte sich schätzungsweise diese Zahl nur noch um ein geringes vermindert haben.

In *Tennessee* findet man ungefähr die gleichen Verhältnisse wie in Alabama. Hier fiel die Befallzahl von 50,9% in den Jahren 1913—1914 auf 29% im Jahre 1921. Durch die systematische Arbeit der Rockefeller Foundation wurde also hier eine Abnahme von 43% erzielt.

Heute hat man zum Zwecke einer systematischen Untersuchung über Häufigkeit und Stärke von Hakenwurminfektionen innerhalb des Staates Tennessee das Gebiet nach der Bodenbeschaffenheit in 10 Provinzen eingeteilt und in jeder die Schuljugend von 6—16 Jahren auf Hakenwürmer untersucht (RICKARD und KERR). Da die Bevölkerung sowohl der Herkunft als auch ihrer Beschäftigung nach recht einheitlich war — es handelt sich um eine ländliche Bevölkerung europäischer Herkunft —, außerdem das Klima, nämlich Temperatur und Regenfall, sowie die sanitären Verhältnisse in den einzelnen Teilen des Staates nicht sonderlich verschieden waren, so daß die Bedingungen zur Verbreitung von Hakenwürmern in dieser Hinsicht ziemlich gleich waren, ließ sich die *Bedeutung der Bodenbeschaffenheit für die Hakenwurminfektion* deutlich nachweisen. Die beiden einzigen Gebiete mit häufigerem Vorkommen von Hakenwürmern und starken Infektionen waren solche mit sandigem Boden. In Gegenden mit lehmigem oder schlammigem Boden spielt die Hakenwurminfektion heute keine oder kaum eine Rolle. Im allgemeinen ergab sich bei dieser Durchmusterung, daß selbst in den stärker befallenen Landesteilen die Verseuchung nicht besonders schwer war.

KELLER, LEATHERS und BISHOP haben in einem Teilgebiet von Tennessee, das in den Jahren 1911—1914 einen Infektionsgrad von 25,4% aufwies, Stuhlproben von 31999 Personen untersucht, wobei sie den heutigen Infektionsindex mit 6,8% ermittelten. Von den mit Ankylostomen behafteten Menschen waren 94,4% noch im schulpflichtigen Alter. In 78,5% der Infektionen betrug die Eizahl 100—2599 in 1 g Stuhl.

Weitere genaue Untersuchungen führten OTTO, CORT und KELLER aus. In den Berggegenden Tennessee wurden 531 Familien einer Untersuchung auf Würmer unterzogen. Von diesen erwiesen sich 265 Familien als ankylostomiasisverseucht. Die Hakenwürmer kamen hauptsächlich da vor, wo der Boden sandig und feucht war.

Nach dem Bericht der *Rockefeller Foundation* beträgt die heutige Befallziffer für den ganzen Staat nur noch 7,4%.

Entscheidend für die Verbreitung der Ankylostomiasis erscheint uns die Verunreinigung des Bodens in der Nähe der Wohnungen mit menschlichen Exkrementen zu sein. Will man hier einen 100%igen Erfolg in der Bekämpfung erzielen, so ist es dringend erforderlich, eine ausreichende Anzahl von auch hygienisch einwandfreien Latrinen zu bauen.

Nach den Berichten der *Rockefeller Foundation* wurde um die Jahrhundertwende im Staate *Mississippi* ein Infektionsgrad von 63,8% gefunden. Dieser fiel durch die Bemühungen der *Rockefeller Foundation* bis zum Jahre 1934 auf 16,9%. In allerjüngster Zeit stellten nun KELLER, GOOGE, COTTRELL und HARVAY fest, daß das durchaus nicht der Fall ist. Sie untersuchten 1083 im Alter von 5—18 Jahren stehende Schulkinder, von denen sich 861 als infiziert erwiesen. Prozentual ausgedrückt wären das 79,5%. Von den 861 infizierten Kindern sind 187 als schwer oder mäßig schwer erkrankt zu bezeichnen, während



Abb. 11. Nord- und Mittelamerika.

die übrigen ziemlich leicht infiziert sind. Die schwer Infizierten beherbergen 1000—2000—4000 Würmer, die mäßig schwer Infizierten 100—500, die leicht Infizierten dementsprechend weniger. Unter den schwer Infizierten zeigen z. B. nur etwa 24—36% ein normales Gewicht, 0,7% ein Übergewicht und 63—71,5% ein Untergewicht gegenüber gleichaltrigen Nichtinfizierten. 40—85% der Schwerinfizierten zeigen Blutarmut und Blässe der Haut und Schleimhäute, 47—61% schlechte Zähne und 19—40% veränderte Tonsillen.

Auch für Mississippi muß gesagt werden, daß allein die Befreiung der Infizierten von ihren Würmern ohne gleichzeitige Besserung der ganzen hygienischen Verhältnisse und besonders des hygienischen Verständnisses und Verhaltens ein aussichtsloses Beginnen ist.

In den Staaten *Florida*, *Georgia*, *Südcarolina*, *Nordcarolina* und *Louisiana* ist der Befall mit Ankylostomiasis heute nur noch äußerst gering. So fiel die Infektionsziffer z. B. in Südcarolina von 55,1% in den Jahren 1911—1913 auf 16,6% in den Jahren 1920—1923, um durch energische Bekämpfungsmaßnahmen bis heute fast ganz ausgerottet zu sein. Ähnlich liegen auch die Verhältnisse in den anderen Staaten (s. Tabelle 11).

In *Texas* finden wir schwere Fälle nur in den Gebieten mit sandigem Lehm-boden längs der Ostgrenze. Die Infektionszahl vermindert sich nach Westen hin, was auf eine Abnahme der Regenfälle zurückzuführen ist. 1913—1915 wurden 58,2% der Gesamtbevölkerung als infiziert gefunden; diese Zahl sank bis 1921 auf 38,2%. Wie der genaue Stand heute ist, ist uns nicht bekanntgeworden. Es ist aber anzunehmen, daß auch hier eine gewaltige Besserung erzielt worden ist.

Aus *Virginia* und *Kalifornien* ist noch von Bergwerksinfektionen zu berichten. Die Krankheit soll hier durch europäische Grubenarbeiter eingeschleppt worden sein. In *Kalifornien* beträgt die Befallzahl in den Goldbergwerken 13% (*Rockefeller Foundation*).

Zusammenfassend möchten wir noch eine Tabelle (11) beifügen, die den Beweis erbringen soll, wie die Ankylostomiasis durch die rationelle Bekämpfung der *Rockefeller Foundation* in den nordamerikanischen Staaten zurückgegangen ist.

Tabelle 11.

Staat	Untersuchungsergebnis zu Beginn der Bekämpfung in den		Nachuntersuchung in den		Der augenblickliche Stand
	Jahren	%	Jahren	%	
Georgia . . .	1911—1915	66,6	1921—1923	29,1	Der augenblickliche Stand beträgt nach STILES 20%. Nach dem Bericht von 9 Gesundheitsbehörden aus diesen 11 befallenen Staaten waren 1931 noch 28,1% befallen.
Mississippi . .	1911—1914	63,8	1920—1921	38,4	
Norcarolina .	1911—1912	62,7	1920—1923	29,0	
Alabama . . .	1910—1914	58,4	1920—1923	29,3	
Texas	1913—1915	58,2	1921	38,2	
Arkansas . . .	1911—1913	56,3	1921	24,4	
Südecarolina .	1911—1913	55,1	1920—1923	16,6	
Tennessee . .	1913—1914	50,9	1921	29,0	
Kentucky . . .	1912—1913	46,6	1922	37,3	
Virginia . . .	1911—1913	43,5	1921—1923	11,9	
Louisiana . . .	1913—1914	40,9	1921	26,7	
Insgesamt .		55,1		28,2	Etwa 20%.

Die Tabelle zeigt klar und deutlich den großen Erfolg durch die systematische und planmäßige Bekämpfung der *Ankylostomiasis*, selbst wenn man berücksichtigt, daß die Statistiken zuweilen zu Trugschlüssen Anlaß geben. Gesagt werden muß aber dennoch, daß dieses Gesundheitsproblem in den Vereinigten Staaten von Nordamerika noch lange nicht gelöst ist. Die Hauptaufgabe der Gesundheitsbehörden muß unseres Erachtens nach einzig und allein sein, eine Änderung der Lebensgewohnheiten der ländlichen Bevölkerung durch Aufklärung herbeizuführen. Ferner ist auch die Sanierung des Bodens durch die Anlage von zahlreichen Latrinen dringend erforderlich. Bis zur endgültigen Lösung dieses Problems, nämlich „the eradikation of Hookworm disease“ werden aber mindestens noch drei Menschenalter notwendig sein.

Stellt man nun noch kurz einmal einen Vergleich an zwischen den Verhältnissen im Jahre 1902 und heute, und versucht man die auffallendsten Merkmale herauszustellen, so sind das wohl folgende vier:

1. Die durchschnittliche Befallzahl von 55,1% in den Jahren 1911—1915, also zu Beginn der Bekämpfung, konnte fast um $\frac{2}{3}$ vermindert werden.
2. Durch Verbesserung der hygienischen Verhältnisse, ferner durch Aufklärungsarbeit und vor allem durch Behandlung aller als infiziert gefundenen

Personen hat man erreicht, daß die Hakenwurmkrankheit in den Vereinigten Staaten von Nordamerika viel von ihrer Bösartigkeit verloren hat. Die Krankheitsfälle sind im allgemeinen weit leichter geworden.

3. Die Krankheit konnte hinsichtlich ihrer Wirkung und Ausdehnung stark eingeschränkt werden.

4. Trotz der großen Erfolge, die die Rockefeller Foundation in Nordamerika erzielen konnte, kann dieses gesundheitliche und bevölkerungspolitische Problem noch lange nicht als gelöst angesehen werden.

b) Mittelamerika.

In den zentralamerikanischen Ländern hat die Hakenwurmkrankheit eine überaus starke Verbreitung gefunden. Über den augenblicklichen Stand stehen uns genaue Berichte nur aus den Ländern Mexiko, Guatemala, Costa-Rica und Panama zur Verfügung.

Mexiko. In Mexiko herrscht der Höhenlage entsprechend in den Küstengebieten bis 1000 m (Tierra caliente) ein heißes, bis 2000 m (Tierra templada) ein warm gemäßigtes und in den größeren Meereshöhen (Tierra fria) ein kühles Klima. Wegen der hohen Randgebirge fallen im Innern des Landes, besonders im Norden, nur wenig Niederschläge, dagegen erhalten die Küstengebiete am Golf von Mexiko reichlich Regen. Die Jahresdurchschnittstemperatur beträgt für dieses Land etwa 25° C; die jährliche Niederschlagsmenge beläuft sich im Golf von Mexiko auf 2867 mm, in den anderen Teilen des Landes bewegt sie sich zwischen 588 mm und 870 mm. Aus diesen klimatischen Angaben allein kann man schon folgern, daß der größte Teil Mexikos fast frei von Ankylostomiasis sein muß. Dieses bestätigt auch CARR. Nach seinen Feststellungen kommt die Krankheit nur in umschriebenen Gebieten vor. Hauptsächlich verbreitet ist sie bei der Arbeiterbevölkerung Mexikos. Die Ankylostomiasis wird in folgenden Staaten angetroffen: Kalifornien, Sinaloa, Queretaro, Guanajuato, Michoacan, Veracruz, Guerrero, Oaxaca und Yucatan. Im Golf von Mexiko erstreckt sich das Ausbreitungsgebiet der Hakenwurmkrankheit vom südlichen Teil des Staates Tamaulipas bis zur Basis der Yucatan-Halbinsel, und auf der pazifischen Seite von dem südlichen Rande des Staates Chiapas bis zur nördlichen Grenze von Guatemala. Ferner finden wir einen leichten Infektionsgrad in einem schmalen vom Pacific beeinflussten Abhang im Norden des Staates Colima. In *Colima* waren etwa 10% der untersuchten Personen Ankylostomenträger. Es handelt sich aber hierbei nur um sehr leichte Krankheitsfälle. In *Veracruz* und *Tabasco* fand CARR eine durchschnittliche Eizahl von 34 pro Gramm Stuhl. In *Cordoba*, der am leichtesten befallenen Gegend Mexikos, betrug dieselbe für die ganze Bevölkerung durchschnittlich 19. In Mexiko sind die Männer und Kinder stärker befallen als die Frauen. Das Alter von 10—24 Jahren weist die höchste Infektionsziffer auf.

Von Minenendemien seien noch folgende erwähnt: Santa Rosalia, Lower California, Real del Monte und Pachuca, die teilweise starke Befallziffern, sogar bis zu 50%, aufweisen (*Rockefeller Foundation*).

Guatemala. In Guatemala wurde die Hakenwurmkrankheit bereits 1889 gefunden und als solche auch erkannt. Die allgemeine Bekämpfung dieser Krankheit begann hier im Jahre 1911. Bei der ersten Durchmusterung wurden etwa 30% der untersuchten Personen als Ankylostomenträger gefunden. Bei

den Arbeitern auf den Kaffeepflanzungen erreichte die Verseuchung sogar 41%. Das hauptsächlichste Ausbreitungsgebiet befindet sich in diesem Lande an der Küste. Während heute der größte Teil der Bevölkerung nur noch wenig verseucht ist, haben die Pflanzungsarbeiter einen höheren Befall aufzuweisen wie in früheren Jahren. ZSCHUCKE (1) fand auf den Pflanzungen einen durchschnittlichen Infektionsgrad von etwa 65%. Aufschluß über die Häufigkeit der Infektion mit Hakenwürmern in einigen Kaffeepflanzungen dieser Zone möge nachfolgende Tabelle (12) geben.

Aus der Tabelle ergibt sich, daß die Infektion mit Hakenwürmern in der ganzen Zone nicht selten ist, daß sie aber in ihrer Häufigkeit doch wesentlich variiert. Hierfür führt ZSCHUCKE verschiedene Ursachen an. Einmal scheint die Höhe über dem Meeresspiegel einen gewissen Einfluß auszuüben; dann aber dürfte die Lage eines jeweiligen Arbeiterdorfes eine gewisse Rolle spielen. ZSCHUCKE kam zu der Feststellung, daß die Bewohner der Ranchos, die ihre Defäkationsplätze an schattenarmen Stellen hatten, wenig oder gar nicht befallen waren, während die schwer verseuchten Ranchos stets an ein Kaffeetal oder an kleine Bananenpflanzungen, also an schattenreiche Stellen, grenzten.

Tabelle 12.

Pflanzung	Höhe über dem Meeresspiegel m	Hakenwurmträger %
S. Luis	650	42
Concepcion	650	97
Miramar	750	92
Sta. Amalia	750	95
San Andres Osuna	765	36
Sta. Sofia	780	50
Rosario	850	90
Morelia	900	39
Porvenir	1035	68
Palmira	1190	48
Pensamiento	1200	83

Bei der Behandlung in dieser schwer infizierten Zone geht man so vor, daß das ganze Dorf, falls 75% oder mehr Einwohner befallen sind, einer Massenbehandlung unterzogen wird. Hierbei stößt man allerdings auf große Schwierigkeiten. Nach Ansicht von ZSCHUCKE könnte man aber durch geeignete Propagandamittel, besonders mit Hilfe des Films, die Bewohner aufklären und dadurch die Behandlung wesentlich erleichtern.

Honduras. In Honduras ist die Hakenwurmkrankheit allgemein verbreitet, besonders aber findet sie sich bei der ländlichen Bevölkerung. Der Grund dafür dürfte in der mangelnden Hygiene zu suchen sein. Aus Britisch-Honduras wurde im Jahre 1911 sogar von einem Infektionsgrad von 70% berichtet. Bis heute sind 60% der gesamten Bevölkerung behandelt worden. Es dürfte aber wohl anzunehmen sein, daß sich auch hier durch die Bemühungen der *Rockefeller Foundation* die Verhältnisse wesentlich gebessert haben.

Salvador. In Salvador ist die Ankylostomiasis hauptsächlich verbreitet an der Küste und im Zentrum des Landes, während der Osten und der Westen fast frei sind [CHANDLER, (1)]. 1911 wurde in diesem Lande eine Befallzahl von 30% ermittelt. Genaue Angaben über den derzeitigen Stand liegen auch aus diesem Lande nicht vor. Wir glauben aber, daß auch hier wesentliche Besserungen durch die ergriffenen Maßnahmen erzielt werden konnten.

Nikaragua. In Nikaragua sind die Küstengebiete und das Departement Bluefield besonders stark von der Hakenwurmkrankheit heimgesucht. Die übrigen Distrikte sind aber nur wenig befallen. Durch energische Maßnahmen, die vor allen Dingen in einer Bereitstellung von genügenden und hygienisch einwandfreien Latrinen bestanden, wurde eine wesentliche Besserung erzielt.

Jedenfalls sind aus diesem Lande in letzter Zeit kaum noch klinische Fälle bekanntgeworden.

Costa Rica. Die Hakenwurmkrankheit ist in Costa Rica ebenso wie in den anderen mittelamerikanischen Ländern stark verbreitet. Von den Gesundheitsbehörden werden im Durchschnitt 57,51 % der gesamten Bevölkerung als infiziert angegeben (NAUCK). In $\frac{2}{3}$ aller Fälle wurde der *Necator americanus* als einziger Erreger festgestellt, bei den anderen Fällen handelt es sich zumeist um Infektionen, die vom *Ankylostomum duodenale* und vom *Necator americanus* gleichzeitig verursacht werden. Es dürfte wohl von Interesse sein, daß sämtliche *nur* mit Ankylostomen infizierten Personen von der pazifischen Seite kamen, während bei den verseuchten Personen aus dem atlantischen Gebiete nur Necatoren gefunden wurden. Die Verbreitung der Hakenwurmkrankheit reicht hier bis zum 84. Grad östlicher Länge. Das deutet auf die Einschleppung des Necators durch die auf den Bananenpflanzungen beschäftigten Jamaikaneger hin, während das *Ankylostomum* schon länger im Lande ist (NAUCK).

Schwere Krankheitsfälle findet man fast nur bei der ländlichen Bevölkerung. Die Behandlung hat hier sehr gute Fortschritte gemacht. So hat man z. B. 40402 infizierte Personen (Gesamteinwohnerzahl 503856) behandelt, die durchschnittlich einen Hämoglobingehalt aufwiesen von 64,6%. Nach der Behandlung stieg dieser auf 75,8% an. Daraus dürfte wohl ersichtlich sein, daß die Bekämpfung in diesem Lande sehr gute Fortschritte macht. Durch eine allgemeine Sanierung des Landes und durch gleichzeitige energische Behandlung wird sicherlich bald ein sichtbarer Erfolg zu verzeichnen sein.

Panama. Den schwersten Befall von allen mittelamerikanischen Staaten weist zweifellos Panama auf. Dieses Land liegt in der tropischen Zone. Neben einer hohen Temperatur finden wir hier eine erhebliche jährliche Regenmenge. Da auch die Lebensgewohnheiten der Bevölkerung unhygienisch sind, sind die Bedingungen für eine weite Verbreitung der Ankylostomiasis in diesem Lande gegeben.

1911 wurde der Infektionsgrad auf 20% geschätzt. Diese Zahl wurde aber 1914 bei genaueren Untersuchungen als viel zu niedrig befunden; die Infektion betrug zu dieser Zeit 54,6%. Den schwersten Befall weisen auch hier die auf den Zucker- und Kaffeepflanzungen arbeitenden Personen auf.

Nach den Feststellungen von SCHAPIRO beträgt der Infektionsgrad bei den Indianern 99,3%, bei den übrigen Landesbewohnern (Weiße, Mestizen usw.) 95,8%. Die Eizahl pro Gramm Stuhl beträgt für die Indianer 3372, für die andere Bevölkerung 11296. Diese Unterschiede sind in den Lebensgewohnheiten begründet und stehen in Verbindung mit der Verseuchung des Bodens. In den Aufenthaltsorten der nichtindianischen Bevölkerung, die in kleinen Städten und Dörfern lebt und den Boden mit Stuhl überall verschmutzt, ist die Verseuchung ganz allgemein. Die indianische Bevölkerung lebt getrennt voneinander in Familien und defäkiert aus religiösen Gründen nur in fließendem Wasser.

Vor einigen Jahren hat auch die Hygieneschule der John Hopkins Universität eine Expedition nach Panama unternommen (CORT, STOLL, SWEET, RILLEY und SCHAPIRO). Während in früheren Jahren die Hauptbekämpfung in einer umfassenden poliklinischen Behandlung bestand, hat man seit 1919/1920 erkannt und auch durchgeführt, daß die Vorbedingung für jede Massenbehandlung in der Sanierung des Bodens durch ausgiebigen Latrinenbau bestehen muß.

Von 1914—1926 sind hier 146602 Personen untersucht worden, von denen sich 86,1% als Ankylostomenträger erwiesen. In den Gegenden, wo bisher Bekämpfungsmaßnahmen kaum ausgeführt waren, fand sich eine starke Verseuchung, und zwar sowohl in der Küstenzone mit spärlichem Pflanzenwuchs als auch im höheren Binnenland mit starker Vegetation und Regenmengen bis zu 1500 mm jährlich. Die durchschnittlichen Eibefunde betragen im Küstenland 10000 Eier pro Gramm Stuhl, im Hochland sogar 15000. Die hohen Infektionszahlen müssen zurückgeführt werden auf die lange Regenperiode, auf die hochgradige Verschmutzung des Bodens mit menschlichen Exkrementen in der Nähe der Häuser, sowie den Umstand, daß die Bevölkerung vorwiegend ihrer Arbeit barfuß nachgeht. In nicht sanierten Gegenden hat die anthelmintische Behandlung wenig Zweck; denn dort steigt schon nach kurzer Zeit bei den Behandelten die Eizahl wieder auf etwa die gleichen Werte an, wie sie bei der unbehandelten Bevölkerung der gleichen Gegend gefunden wird, und zwar um so rascher, je stärker infiziert die ganze Bevölkerung ist. In sanierten Gebieten, wo die Behandelten in *Häusern mit Latrinen wohnen*, zeigen dagegen die Behandelten noch nach 6—7 Jahren erheblich geringere Infektionswerte als die entsprechenden Unbehandelten. Ungünstiger als die ländlichen Gebiete sind die überbevölkerten ärmeren Stadtteile.

Das Gesamtbild zeigt auch heute noch eine starke Verseuchung und viele Fälle ausgesprochener Wurmkrankheit. Die Sanierungsarbeiten müssen daher intensiv fortgesetzt werden; im Anschluß daran ist eine erneute Durchbehandlung dringend notwendig.

Die *Rockefeller Foundation* entsandte nach Panama wissenschaftliche Mitarbeiter, die den mit Larven verseuchten Boden untersuchen sollen. Diese Gesundheitsinspektoren befinden sich in allen Städten und Dörfern. Man hofft so eine genaue Kenntnis des Verseuchungsgrades zu gewinnen, um dann die Krankheit ausrotten zu können.

Faßt man nun noch einmal den Stand der Hakenwurmkrankheit in den mittelamerikanischen Staaten zusammen, so kommt man zu der Feststellung, daß

1. Mexiko nur sehr leicht befallen ist;
2. Costa Rica entgegen früheren Behauptungen verhältnismäßig stark verseucht ist;
3. die Verbreitung der Ankylostomiasis in Guatemala, abgesehen von den Ranchos, die auch heute noch sehr stark befallen sind, nur noch gering ist, und
4. Panama trotz seines gut organisierten Gesundheitswesens auch heute noch als eines der am stärksten befallenen Länder der Erde zu gelten hat.

Im Vergleich zu den Befallzahlen zu Beginn der Bekämpfung dürfte sich der Stand der Ankylostomiasis in Mittelamerika kaum geändert haben. Betont werden muß aber, daß die Krankheit als solche hier einen weit leichteren Charakter als in früheren Jahren angenommen hat.

c) Westindien (Antillen).

Die Westindischen Inseln (Antillen) Kuba, Jamaika, Haiti, Dominikanische Republik, Portoriko und verschiedene kleinere Inseln weisen einen verschieden hohen Befall mit Ankylostomiasis auf. Die Verbreitung der Krankheit ist auch hier, ganz allgemein betrachtet, zunächst einmal von den klimatischen Verhältnissen abhängig. Das Klima gleicht dem Mittelamerikas, ist aber durch den

Einfluß des Meeres feuchter und gemildert. Die Hauptregenzeit fällt auf den Sommer, während der Nordost-Passat im Winter nur stellenweise Niederschläge bringt. Die Jahresdurchschnittstemperatur liegt bei 26,5° C; die jährliche Niederschlagsmenge beläuft sich auf etwa 1300—1400 mm. Ferner ist auch die Bodengestaltung überaus günstig für die Entwicklung der Ankylostomenlarven. Hinzu kommt noch die Landwirtschaft und die damit verbundenen Gebräuche der Landarbeiter. Da ferner die Lebensgewohnheiten der Inselbewohner unhygienisch sind, muß es naturgemäß zu einer weiten Verbreitung dieser Seuche kommen. Die Inseln, deren Jahresniederschläge mehr als 600 mm betragen, und besonders die Distrikte, in denen Kaffeeplantagen vorhanden sind, sind besonders stark hakenwurmverseucht.

Kuba. In Kuba sind bis heute noch keine ausgedehnten Untersuchungen angestellt worden. Es ist aber wahrscheinlich, daß die Nordhälfte dieser Insel infolge einer guten Bewässerung stark verseucht ist, während der Westen und die Südhälfte wegen der geringen jährlichen Niederschlagsmengen nur einen leichten Infektionsgrad aufzuweisen haben dürften. Leider sind wir nicht in der Lage, genaue Befallzahlen für diese Insel anzugeben. Aber dennoch glauben wir, daß die Verseuchung für diese Insel wegen der zahlreich vorhandenen Kaffeeplantagen und der damit verbundenen Lebensgewohnheiten der Landarbeiter nicht gering sein wird.

Jamaika. Auf Jamaika sind die Nordküste und die den Bergen vorgelagerten Gebiete im Innern der Insel nach Schätzungen überaus stark ankylostomiasisverseucht. Die Südküste, die 5 Monate lang keinen Regen erhält, ist naturgemäß nur leicht befallen. In dem Bericht der *Rockefeller Foundation* von 1911 wird die Infektionszahl schätzungsweise mit 50% angegeben. Nach dem Bericht von 1933 ist man hier aber durch die ergriffenen Maßnahmen ein gutes Stück in der Bekämpfung weitergekommen. Bis jetzt sind 85% der gesamten Inselbewohner untersucht worden. Die ganze Bevölkerung soll untersucht und auch behandelt und zu einer hygienischeren Lebensweise erzogen werden. Das Hauptübel, nämlich das Fehlen von geeigneten Defäkationsplätzen, scheint man nunmehr endgültig durch die Errichtung von Aborten und Latrinen beseitigen zu wollen. Ob aber allein die Bereitstellung von Latrinen wirklich den erhofften Erfolg bringen wird, ist zu bezweifeln, da es schwer sein wird, die Eingeborenen zu ihrer Benutzung zu bewegen. Wichtig wäre zunächst einmal die Sanierung des Bodens und die Aufklärung der Bevölkerung über das Wesen der Ankylostomiasis, ferner noch die Bessergestaltung der Lebensweise der Bevölkerung.

Welche Folgen die Ankylostomiasis auf der Insel Jamaika angerichtet hat, geht aus einem Bericht von WASHBURN hervor, der das geistige Zurückgebliebensein bei 75% aller Schulkinder auf die Ankylostomiasis zurückführt.

Haiti ist, wie CHANDLER (1) berichtet, sehr stark ankylostomiasisverseucht, desgleichen auch die *Dominikanische Republik*. 1911 berichtete bereits die *Rockefeller Foundation*, daß sowohl Haiti als auch die Dominikanische Republik stark von der Hakenwurmkrankheit heimgesucht seien. Befallen sind alle Bevölkerungsschichten. Die Landarbeiter weisen aber zweifellos den bei weitem höchsten Befall auf.

Porto Rico. In Porto Rico wurde im Jahre 1904 bereits eine allgemeine Verbreitung der Hakenwurmkrankheit festgestellt. 1911 wurde bei genaueren Untersuchungen durch die *Rockefeller Foundation* ein Infektionsgrad von 90%

der gesamten Bevölkerung gefunden. Bis heute ist diese Zahl noch nicht gesunken. Nach den Feststellungen von HILL (1, 2, 4 und 5) gelten immer noch 90% der gesamten Landbevölkerung als infiziert. HILL fand bei seinen Nachforschungen, daß in den Gebirgsgegenden im Innern des Landes die Plage weit schwerer ist als in der Küstenebene. In den Berggegenden fand er eine durchschnittliche Eizahl von 5000 bis über 8000 pro Gramm Stuhl. In den nordöstlichen Küstenebene beträgt diese nur 2000—4000. An der Südküste dürfte die Infektion viel leichter sein, da hier die Regenmenge nur gering ist.

Die Gründe für diese überaus hohe Infektionszahl sind nach HILL folgende: Einmal das tropische Klima mit einer hohen Regenmenge, dann die starke Verseuchung des Bodens und endlich noch die Verwendung von menschlichem Dung in der Plantagenwirtschaft. Hinzu kommt ferner noch die Tatsache, daß nicht einmal 10% der Häuser Abortanlagen besaßen.

Die Infektion ist hier wie fast überall bei den jüngeren Altersstufen zu finden. Aufschluß darüber möge die nachfolgende Tabelle 13 geben.

In Porto Rico sind in den letzten Jahren groß angelegte Hakenwurmuntersuchungen durch das *Departement of Medical Zoology der School of Hygiene and Public Health an der John Hopkins Universität mit Unterstützung des International Health Board der Rockefeller Foundation ausgeführt worden* (CORT).

Um vergleichbare Werte zu erhalten, erfolgten die Beobachtungen dieser

Tabelle 13.

Im Alter von	beträgt der Anteil an der gesamten Infektion %
0— 9 Jahren.	30,09
10—19 „	23,04
20—29 „	18,13
30—39 „	12,05
40—49 „	8,00
50 Jahren und darüber.	8,66

Expedition an möglichst zahlreichen kleineren Gruppen, die unter verschiedenen Bedingungen lebten. In Porto Rico war in den Altersklassen bis zu 10 Jahren kein Unterschied im Grad der Verseuchung zwischen den Geschlechtern, während die Erwachsenen ein stärkeres Befallensein der Männer zeigen. Vom 4. Jahr ab sind fast alle Kinder infiziert, vom 7. Jahr ab annähernd schon so stark wie die erwachsenen Frauen. Die in und nahe bei den Wohnungen beschäftigte Bevölkerung, wie Kinder und alte Leute, war so stark befallen, daß mit ihrer Beteiligung an der Verbreitung der Krankheit sehr zu rechnen ist. Aber auch unter den Plantagenarbeitern finden sich viele stark Infizierte, besonders in den Kakaoplantagen in den Bergen und unter der landwirtschaftlichen Bevölkerung. Die Ansteckung kann sowohl in der Nähe der Wohnung als auch an der Arbeitsstätte erfolgen. Epidemiologisch wichtig ist die Feststellung der Personen, die besonders reichlich Eier ausscheiden. Klinisch wurden in stärker infizierten Gegenden erhebliche Grade von Blutarmut gefunden; der Hämoglobingehalt lag durchschnittlich unter 60%, zuweilen auch unter 50%. Ein wichtiger Anhalt für die Verseuchung sind die Angaben der Bevölkerung über Hautjucken („Ground Itch“ oder „Mazamorra“), das durch das Eindringen der Würmer in die Haut bedingt ist. Nach erfolgter Sanierung wurde in verschiedenen Gegenden eine Verringerung der Zahl der ausgeschiedenen Eier um 83—92% beobachtet. Die fäkale Bodenverunreinigung konnte durch Aufklärung und sanitäre Erziehung der Bevölkerung wesentlich verringert werden. Latrinen wurden in den Dörfern und an den Arbeitsstätten, wo sie früher nie gewesen waren, errichtet und regelmäßig auch benutzt.

Die für die Entwicklung der Ankylostomenlarven günstigsten Bedingungen wurden von der Expedition in Porto Rico ermittelt, nämlich eine günstige Temperatur, gleichmäßige Feuchtigkeit, aber nicht Übersättigung des Bodens mit Wasser, Bedingungen, die z. B. in den schattigen Kaffee-, Kakao- und Zuckerplantagen bestehen. Der Boden ist locker, meistens mit Gras bestanden oder mit einer Decke von Laub versehen.

Wie hieraus ersichtlich sein dürfte, sind die Bedingungen in Porto Rico für eine weite Verbreitung dieser Seuche überaus günstig. Dementsprechend hat die Bekämpfung zunächst einmal von diesen Ursachen auszugehen. Sonnenschein tötet die Larven augenblicklich ab. Deshalb ist die Umgebung der Latrinen von Vegetation freizuhalten und mit Lehm hart zu stampfen. Der Transport der Eier und Larven erfolgt zumeist durch verschmutzte Füße. Aus diesem Grunde ist es notwendig, die mit Kot verunreinigten Bodenstellen zu sanieren. Daneben ist selbstverständlich auch großes Gewicht auf die Aufklärung der einzelnen Volkskreise zu legen. Nach diesen Vorbedingungen kann die Therapie einsetzen, die, so gehandhabt, unseres Erachtens nach bestimmt Erfolge verzeichnen müßte.

Wie in fast allen stark verseuchten Ländern ist auch trotz aller Bekämpfungsmaßnahmen in Porto Rico eine hohe Reinfektion festzustellen. Hierüber hat vor allem HILL (6) genaue Beobachtungen angestellt. In einem sanierten Gebiet von Porto Rico wurden 300 Personen vor und unmittelbar nach der Behandlung, sowie je 1 und 3 Jahre später durchuntersucht. Der unmittelbare Behandlungserfolg war eine Herabsetzung des Anteils der infizierten Personen von 90% auf 19%, eine Herabsetzung des durch die Eizahl angegebenen Grades um 98%. Nach 3 Jahren war zwar der Anteil der Infizierten wieder auf 58% angewachsen, aber der Grad der Infektion war nur auf 20% der ursprünglichen Befallzahl angestiegen.

Die größte absolute Zunahme der Infizierten zeigten die landwirtschaftlichen Arbeiter, die größte relative im Verhältnis zur Gesamtzahl der Untersuchten die Kinder unter 10 Jahren (s. auch Tabelle 13). Aber auch diese beiden Bevölkerungsgruppen waren selbst nach 3 Jahren nicht mehr stark infiziert. Die Ausbreitung soll wesentlich durch Kinder und Greise erfolgen, da sie zur Sauberkeit am schwersten erziehbar sind. HILL folgert aus seinen Nachforschungen, daß in Porto Rico die planmäßige Sanierung und die intensive Behandlung Dauererfolge in der Wurmbehandlung gezeigt haben.

In Porto Rico ist das Ankylostomum äußerst selten. Beim Menschen kommt fast nur der *Necator americanus* als Erreger in Betracht.

Porto Rico steht mit diesem hohen Infektionsgrad zweifellos mit an erster Stelle aller mit Wurmkrankheit befallenen Länder der tropischen und subtropischen Zone. Durch die ergriffenen Bekämpfungsmaßnahmen sind hier gute Erfolge erzielt worden, obgleich Porto Rico mit derart großen Schwierigkeiten zu kämpfen hat wie wohl kaum ein anderes Land.

Von den kleinen Inseln seien nur noch erwähnt die *Cayman-Inseln*, südlich von Kuba gelegen, die einen sehr leichten Befall mit Ankylostomiasis aufweisen, die *Little Cayman-Inseln*, die, wie CHANDLER (1) berichtet, frei von der Krankheit sein soll. Desgleichen ist auch *Antigua* nur leicht infiziert, während *Tobago*, *St. Vincent*, *St. Lucia*, *Grenada* und *Trinidad* auch heute noch stark verseucht sind. 1914 war der Stand auf diesen Inseln folgender: Tobago 57%, St. Vincent

48,3%, St. Lucia 68,2%, Grenada 54,1%, Trinidad 36,1%, Antiqua allerdings nur 15,1%. Die Befallziffer ist auf den meisten Inseln wohl geringer geworden, nur Trinidad hat eine enorme Zunahme zu verzeichnen. Nach den Feststellungen von CORT ist der heutige Stand etwa der gleiche wie auf Porto Rico.

Zusammenfassend möchten wir sagen, daß die Westindischen Inseln auch heute noch ziemlich stark befallen sind. Maßgebend hierfür sind die klimatischen Verhältnisse, ferner die Plantagenwirtschaft und nicht zuletzt auch die unhygienischen Lebensgewohnheiten der Bevölkerung. Porto Rico ist zweifellos am stärksten befallen, wurden doch hier 90% der Landbevölkerung als Hakenwurmträger gefunden. Aber auch Jamaika, Haiti, Kuba und die Dominikanische Republik sind heute noch beträchtlich hakenwurmverseucht.

d) Südamerika.

Südamerika hat von allen Erdteilen den höchsten Befall mit Ankylostomiasis aufzuweisen.

Kolumbien. In Kolumbien ist die Verseuchung mit Hakenwürmern heute sehr hoch an der Nordküste, ferner in den mehr flachen Gebieten, die den Anden vorgelagert sind, und im südöstlichen Teil des Landes, am Orinoko und am Amazonasstrom. Verseucht mit Ankylostomiasis sind alle Distrikte Kolumbiens bis zu einer Höhe von 2200 m. Aber auch darüber hinaus sind noch Infektionen, wenn auch leichterer Natur als im Tiefland, festgestellt worden. So weist z. B. BOGOTA, in einer Höhe von fast 3000 m gelegen, einen Verseuchungsgrad von 9,6% auf. In den niederen Höhen findet man natürlich weit höhere Infektionszahlen. Die hier angestellten Untersuchungen erstrecken sich allerdings nur auf kleinere Bezirke. Der in *Ubate* ermittelte Infektionsgrad beträgt 98,7%. Ähnliche Befallzahlen wurden auch an anderen Orten gefunden. Vergleicht man diese Zahlen mit denen aus dem Jahre 1911, also zu der Zeit, wo man hier mit der allgemeinen Bekämpfung begann, so kommt man zu der Feststellung, daß sich die Verhältnisse nur wenig oder gar nicht geändert haben. Die im Jahre 1911 ermittelte Befallziffer betrug 90%.

Den stärksten Befall weisen die Arbeiter der Kaffee-, Zucker-, Tabak- und Bananenplantagen auf, ferner sind aber auch die Minenarbeiter an dem Infektionsgrad ziemlich stark beteiligt.

Maßgebend für diese hohen Verseuchungszahlen sind zunächst einmal die klimatischen Verhältnisse. Es herrscht in Kolumbien ein tropisches Klima, das im nördlichen Teil des Landes durch eine Regen- und eine Trockenzeit gekennzeichnet ist, während im Inneren des Landes und an der Westküste der äquatoriale Klimatypus — Regenzeit im Frühling und Herbst mit dazwischenliegenden Trockenzeiten — vorhanden ist. Die Jahresdurchschnittstemperatur für das ganze Land beträgt 25,9° C, für die höheren Gegenden allerdings weniger, so hat z. B. Bogota nur eine Durchschnittstemperatur von 14,4° C. Die jährliche Niederschlagsmenge beträgt hier über 1600 mm. Maßgebende Faktoren für diesen hohen Befall sind auch die großen Kaffee-, Bananen-, Zuckerrohr-, Baumwoll-, Kakao- und Tabakplantagen und die damit verbundenen Gebräuche der Landarbeiter, die vornehmlich in der Defäkation im Freien, in dem Gebrauch von frischen menschlichen Faeces zu Düngezwecken, im Barfußgehen usw. bestehen. Da aber nicht nur die Landarbeiter von dieser Seuche schwer befallen sind, sondern auch die übrige Bevölkerung, müssen nicht zuletzt auch die un-

hygienischen Lebensgewohnheiten als Infektionsfaktoren mit in Betracht gezogen werden.

Die Bekämpfungsmaßnahmen in Kolumbien müssen bestehen in der Verbesserung der hygienischen Verhältnisse durch Aufklärung der Bevölkerung, in der Sanierung des Bodens durch die Anlage von zahlreichen, hygienisch einwandfreien Latrinen und in der Behandlung aller mit Ankylostomen behafteten Personen.

Venezuela. In Venezuela ist ein bei weitem geringerer Befall mit Ankylostomiasis gefunden worden als in Kolumbien. Nach HILL und TEJERA beträgt hier der augenblickliche Stand 31,5% der gesamten Bevölkerung. Dennoch gibt es aber auch hier Gegenden, die einen weit höheren Befall mit Hakenwurmkrankheit aufzuweisen haben. Die stärkste Verseuchung wurde in Llanos mit 90% der gesamten Bevölkerung gefunden. Bei 40% von diesen wurden schwere Krankheitszeichen festgestellt. Die durchschnittliche Eizahl pro Gramm Stuhl betrug 2000 und mehr. Für ganz Venezuela wurde allerdings nur eine durchschnittliche Eizahl von 30 pro Gramm Stuhl ermittelt. Man kann demnach annehmen, daß die Infektionen im allgemeinen hier leichter Natur sind. Dafür spricht wohl auch die Tatsache, daß in dem größten Teil Venezuelas 4 Monate lang kein Regen fällt. Im *Yaracuytal* an der Nordküste beträgt die Infektion 27%, mit einer durchschnittlichen Eizahl von über 2000 pro Gramm Stuhl. In einer Ebene von *Valencia* ist nur noch eine Verseuchung von 18% ermittelt worden. Einige Teile von *Maracaibo* und die Kaffeeplantagen von *Miranda* weisen einen mäßig schweren Befall mit Ankylostomiasis auf. Auch entlang der Nordküste, also in *La Guaira* und *Caracas*, ist der Verseuchungsgrad nur gering, weil hier die jährliche Regenmenge weit geringer ist als in den anderen Teilen des Landes. Südöstlich von der *Pariahalbinsel* scheint die Krankheit infolge der besseren und günstigeren Verteilung der Regenmenge etwas stärker aufzutreten, um dann schließlich an der Grenze von Britisch-Guayana noch mehr in Erscheinung zu treten.

Stellt man heute einen Vergleich an mit den Verhältnissen in Jahre 1911, als fast die ganze Bevölkerung von Venezuela verseucht war, so kann man sagen, daß die hygienischen Verhältnisse, besonders auf dem Lande, besser geworden sind. Die Sanierung des stark verseuchten Bodens durch Anlage von zahlreichen Latrinen und auch die Aufklärung der Bevölkerung sind hier stark gefördert worden. Mit den sich jährlich wiederholenden Massenbehandlungen aller Wurmträger, auch der „Gesunden“ dürfte wohl bald ein sichtbarer Erfolg in der Bekämpfung der Ankylostomiasis erzielt werden.

In *Guayana* fand die *Rockefeller Foundation* 1911 weit über 50% der gesamten Bevölkerung mit Ankylostomen behaftet; einige Autoren gaben den Befall sogar mit 75% an. Es handelt sich hier um ein tropisches Gebiet im nordöstlichen Südamerika.

Bis heute hat man in Britisch-Guayana 94,4% der gesamten Bevölkerung untersucht. Von diesen erwiesen sich 62,3% mit Hakenwürmern infiziert. Nach den letzten Berichten der *Rockefeller Foundation* hat man 90,6% von den Infizierten bereits behandelt, und 84,9% sollen nunmehr frei von Ankylostomen sein.

Die hier vorgenommene planmäßige Behandlung mit Tetrachlorkohlenstoff nebst Reinhaltung der Latrinen führte nach den Feststellungen von GIGLIOLI (1 und 2) innerhalb von 2 Jahren zu einem Rückgang auf 6%.

Ähnlich sind auch die Verhältnisse in *Französisch-Guayana*. 1911 wurden über 60% der Bevölkerung als ankylostomiasisverseucht gefunden. In *Surinam* (früher Deutsch-Guayana) wurden sogar 90% der gesamten Bevölkerung als Ankylostomenträger ermittelt. Als stark infiziert gilt in Guayana die Landbevölkerung, insbesondere weisen die auf den Zuckerplantagen beschäftigten Arbeiter hohe Befallziffern auf. Den höchsten Befall mit Hakenwürmern findet man heute in den Küstengebieten, weil hier der größte Teil der Landbevölkerung lebt.

Durch planmäßige Bekämpfungsmaßnahmen, an denen vor allem die Rockefeller Foundation hervorragenden Anteil hat, ist also auch in diesem Lande ein überaus guter Erfolg erzielt worden.

In *Ecuador* weist die Küstenzone, infolge des für die Verbreitung der Krankheit günstigen Klimas, einen ziemlich hohen Befall mit Ankylostomiasis auf. Das tropische Klima ist hier auf das Küstenland und die östliche Tiefebene beschränkt. Die mittlere Temperatur beträgt $23,6^{\circ}\text{C}$; die jährliche Niederschlagsmenge ist mit 1120 mm gemessen worden. Besonders stark infiziert ist der Süden des Landes und der Golf von Guayaquil. Südlich von diesen Landesteilen nimmt die jährliche Regenmenge allmählich ab, so daß der Rest des Landes fast frei von Wurmkrankheit ist. Die höchsten



Abb. 12. Südamerika.

Befallzahlen weisen in diesem Lande die Arbeiter der Kakaoplantagen auf. 1911 zählte man für das ganze Land eine Verseuchung von 33%. Wie hoch der Befall mit Ankylostomiasis heute ist, ist uns nicht bekanntgeworden.

Auch *Peru* ist von der Wurmkrankheit nicht verschont geblieben. Schon 1911 wurden in diesem Lande durch die *Rockefeller Foundation* genaue Untersuchungen angestellt. Man teilte zu diesem Zweck das Land in drei Zonen auf: 1. die Küste, 2. die Sierra oder Kordillere und 3. die Montana oder das Waldgebiet. Genauere Ermittlungen wurden nur in der letzten Zone angestellt. Diese erstreckt sich von den Ausläufern der Kordillere bis zur Grenze von Bolivien und Brasilien. Man fand hier 1911 eine durchschnittliche Befallzahl von 30%. Diese Zahl dürfte nach den neuesten Feststellungen eher zu niedrig als zu hoch geschätzt sein. Betroffen ist hauptsächlich die Landwirtschaft treibende Bevölkerung. In den Bergwerken hat man ebenfalls Infektionen größeren Ausmaßes festgestellt.

Die gegen diese Seuche ergriffenen Bekämpfungsmaßnahmen bestehen vornehmlich in der Erfassung aller an Ankylostomiasis erkrankten Personen, die man einer Heilung zuführen will.

In **Brasilien** ist die Hakenwurmkrankheit fast überall verbreitet; allerdings ist der Infektionsgrad in den einzelnen Gebieten ganz verschieden. Die Ankylostomiasis ist hier eine ausgesprochene Berufskrankheit der Feldarbeiter, die unter ungünstigen Verhältnissen ohne Schuhe oder nur mit mangelhaftem Schuhzeug auf den Feldern oder den Kaffeepflanzungen arbeiten. Die Männer sind mehr infiziert als die Frauen und Kinder. Der Befall beginnt mit der Beschäftigung auf dem Lande, etwa im Alter von 10 Jahren. In den folgenden Altersklassen bis zum 40. Lebensjahr ist ein dauernder Anstieg der Befallzahlen festgestellt worden. Vom 40. Lebensjahr sinkt dieselbe allmählich wieder ab.

Die Verseuchung ist in den ländlichen Gegenden Brasiliens besonders stark. In den verschiedenen untersuchten Landesstellen kommen durchschnittlich 136,1 Würmer auf jede mit Ankylostomen behaftete Person. Im allgemeinen ist in den ländlichen Bezirken kein über 8 Jahre alter Mensch von der Infektion frei. Fast 100% der Bevölkerung über dieses Alter hinaus sind hakenwurmverseucht.

SMILLIE (1 und 2) gibt die durchschnittliche Wurmzahl bei der Landbevölkerung mit 228 an. Nach seinen Feststellungen ist bei der männlichen Jugend bis zu einem Alter von 25 Jahren ein steter Anstieg der Wurmzahlen festzustellen. Die Infektion erreicht in dieser Altersstufe ihren höchsten Stand. Während in einem Alter von 40 Jahren noch 300 Würmer durchschnittlich gezählt werden, ist die Zahl bei 45 Jahren und darüber bereits schon stark zurückgegangen. Bei Frauen ist die Wurmzahl in allen Altersklassen durchweg geringer. Im Alter von 10—19 Jahren findet man bei den Frauen durchschnittlich 114 Würmer. SMILLIEs Zahlen sind aber nur für die stark bevölkerte Küstenebene und für die Kaffeepflanzungen in den Distrikten von *Sao Paulo* und *Rio de Janeiro* zutreffend.

Beurteilt man diese Zahlen nach den klimatischen Verhältnissen, so beziehen sie sich auf das sich von *Rio Grande del Norte bis Rio Grande do Sul* hinstretchende Küstengebiet, sowie auf einen Teil des *Amazonentales*. Abgesehen vom Südosten mit seinem gemäßigten Klima ist hier der übrige Teil Brasiliens tropisch. Am besten ist dieses ausgeprägt im Amazonentiefeland und in den Küstengebieten. Im Norden des Landes zwischen dem Kap Royue und dem Paruahybafluß ist die Plage bei weitem geringer als in der Niederung des Amazonenstromes oder an der Südküste; es ist dies nämlich ein Gebiet, wo eine sommerliche Regenzeit mit einer winterlichen Trockenheit wechselt. Nördlich vom *Sao Francisco*-fluß finden wir nur noch einen leichten Befall. Im Hochland von Goyez und Matto Grosso ist die jährliche Regenmenge gering und die Trockenperiode lang. In diesem Gebiet ist nur ein leichter Infektionsgrad festgestellt worden. Die Bevölkerung setzt sich hier hauptsächlich aus Hirten zusammen. In Cachoeira, einer Stadt in *Rio Grande do Sul*, beträgt die Eizahl nur 18 pro Gramm Stuhl. In den ländlichen Bezirken dieser Provinz wurden bei der Bevölkerung durchschnittlich 30 Eier pro Gramm Stuhl gezählt.

Bei der Erforschung von Ankylostomiasis-Bezirken im Staate *Rio Grande do Sul* wurde ein ziemlich sicherer Zusammenhang zwischen der Stärke des

Verseuchungsgrades und der Zahl der Schuhträger gefunden. DAVIS (2) stellte fest, daß Infektionen in diesem abgegrenzten Bezirk aquiriert werden nicht so sehr durch längeren Kontakt mit der feuchten Erde der Felder, als vielmehr *durch verhältnismäßig kurze Berührung mit stark infizierten Ansteckungsherden.*

Im Innern von *Bahia*, in *Sao Paulo*, *Parana*, *Santa Catharina* und im Tal des Parana-River ist die Plage geringer als in der Nähe der Küste.

In *Parana*, das im allgemeinen nicht besonders stark ankylostomiasis-verseucht ist, sind die Kinder hauptsächlich an dem Verseuchungsgrad beteiligt. Hierüber hat DE SOUZA ARAUJO größere Nachforschungen angestellt. Zunächst untersuchte er Kinder bis zu einem Alter von 10 Jahren, die er wahllos aus der tropischen, subtropischen und der gemäßigten Zone dieses Staates herausgriff. Dabei fand er, daß von 4911 untersuchten Kindern 83,4% Ankylostomenträger waren. Die Verteilung auf die einzelnen Altersstufen ergibt folgendes Bild:

435	Kinder	im	Alter	von	0— 1	Jahr	26,2%	infiziert
1055	„	„	„	„	1— 3	Jahren	77,6%	„
1468	„	„	„	„	3— 6	„	91,0%	„
1953	„	„	„	„	6—10	„	93,7%	„

Ferner untersuchte er 5489 Kinder bis zu einem Alter von 5 Jahren, von denen er nach den einzelnen Zonen die genauen Befallziffern errechnete. Infiziert erwiesen sich 52,4%.

Im tropischen Gebiet untersuchte er 2911 Kinder, davon waren hakenwurm-verseucht 72,2% ; im subtropischen Gebiet erwiesen sich von 1894 untersuchten Kindern 29,4% als infiziert; in der gemäßigten Zone waren es von 359 Kindern nur noch 8,7% und in der kühlen Zone sogar nur von 325 Kindern 1,25%.

Da der hohe Infektionsgrad in Brasilien in der Hauptsache auf den vollständigen Mangel an Hygiene bei der Bevölkerung zurückzuführen ist, müssen zunächst einmal die Lebensgewohnheiten der Bevölkerung hygienischer gestaltet werden. Ferner ist die Sanierung des Bodens durch die Anlage von zahlreichen, einwandfreien Latrinen vorzunehmen. Dringend notwendig ist auch das Tragen von Schuhzeug während der Feldarbeit. Behandlungen bei allen als Wurmträger ermittelten Personen sind vorzunehmen.

In Brasilien sind sowohl das *Ankylostomum duodenale* als auch der *Necator americanus* die Erreger der Krankheit. Der *Necator* ist die ursprüngliche Art, der durch Sklavenhandel aus Afrika eingeschleppt wurde. Das *Ankylostomum* wurde durch südeuropäische Einwanderer aus Italien, Spanien, Portugal und auch durch Japaner nach Brasilien verschleppt.

Bolivien. Über die Verbreitung der Hakenwurmkrankheit in Bolivien stehen uns keine genauen Berichte zur Verfügung. Nach den Angaben von CHANDLER (1) ist der Osten des Landes nur mäßig stark befallen, während die Verseuchung im Norden des Landes, im Amazonental, nach Angaben des gleichen Forschers stark sein soll.

Die klimatischen Verhältnisse für Bolivien sind folgende: Das Hochland hat ein kaltes und rauhes Klima mit geringen Niederschlägen, das östliche Tiefland dagegen ein rein tropisches, das im ostbolivianischen Bergland in die subtropische Klimaregion übergeht. Die Durchschnittstemperatur beträgt für die Niederungen 17,3° C, für die höher gelegenen Ortschaften nur 9,4° C. Die jährliche Niederschlagsmenge beläuft sich auf annähernd 500 mm.

Nach den klimatischen Verhältnissen zu urteilen, kann im größten Teil von Bolivien die Ankylostomiasis nicht vorhanden sein. Im Tiefland, wo sich Kaffee-, Tabakplantagen usw. befinden, erwarten wir je nach den Lebensgewohnheiten der Bevölkerung einen mehr oder weniger hohen Befall.

Von Argentinien ist fast nur der Norden des Landes mit der Ankylostomiasis befallen, da nur hier allein ein tropisches Klima herrscht, während die übrigen Teile des Landes ein gemäßigtes Klima mit heißen Sommern und kühlen Wintern aufzuweisen haben. Die Durchschnittstemperatur für die befallenen Gegenden beträgt 21,3° C. Die jährliche Niederschlagsmenge wird mit 1250 mm gemessen. Die anderen Gebiete haben nur geringe Temperaturen und wenig Regen aufzuweisen.

Sehr stark ist die Wurmkrankheit bei der ländlichen Bevölkerung von *Misiones*, *Corrientes*, *Chaco* und *Formosa* verbreitet. *Etwa 100% der Landbevölkerung sind infiziert* (FÜLLEBORN, ROBERTO und ZUCCARINI). Die gefundene Eizahl entspricht etwa 430 Würmern pro Person. Im Gegensatz zu anderen Ländern war die durchschnittliche Eierproduktion bei Kindern und im Jünglingsalter 2—3mal größer als bei Personen jenseits des 20. Jahres. Die gesundheitlichen Schäden durch die Hakenwurmkrankheit in der Provinz *Misiones* soll nach FÜLLEBORN (1) viel geringer sein als anderwärts. Im Gegensatz zu den wenig widerstandsfähigen Kindern vertragen die Erwachsenen etwa 80 bis 160 Würmer ohne wesentliche Schädigungen.

In der Provinz *Corrientes* sind fast 100% der gesamten Bevölkerung von der Hakenwurmkrankheit befallen. In *Corrientes* und in den angrenzenden Gebieten sind ebenfalls praktisch alle Einwohner als befallen zu bezeichnen. Die männliche Jugend ist hier 3,6mal so oft befallen wie die weibliche Jugend.

Ähnliche Befallziffern werden auch aus *Chaco* und *Formosa* berichtet.

Von Interesse dürfte wohl noch die Tatsache sein, daß hier, ebenso wie in Mexiko — allerdings im Gegensatz zu anderen Ländern — die Infektion bei jungen Personen einen sehr hohen Grad erreicht, bei Erwachsenen aber, etwa vom 20. Lebensjahr ab, plötzlich abnimmt. Diese Tatsache legt die Vermutung nahe, daß die Abnahme durch eine erworbene Immunität bedingt sein kann. Die verschiedene Empfänglichkeit für Hakenwurminfektion bei verschiedenen Rassen beruht vielleicht darauf, daß die Epidermis von Negern dicker ist als die von Weißen.

Die vorherrschende Erregerart ist in Argentinien wie in fast allen süd-amerikanischen Staaten der *Necator americanus*. Nur in ungefähr 5—6% werden Ankylostomen als Erreger dieser Seuche gefunden.

Neben den klimatischen Verhältnissen sind auch in diesem Lande größtenteils die unhygienischen Lebensgewohnheiten verantwortlich für diesen hohen Befall. Abzustellen ist die Plage hier nur durch eine gründliche Sanierung des stark verseuchten Bodens, ferner durch die Aufklärung der Bevölkerung und durch sich immer wiederholende Massenbehandlungen aller Wurmverseuchten.

Uruguay. Über die Verhältnisse und den Stand der Hakenwurmkrankheit in Uruguay ist uns nichts bekanntgeworden. Es ist aber anzunehmen, daß sehr leichte Infektionen im ganzen Lande zerstreut zu finden sein werden.

In unserer Annahme werden wir bestärkt durch die für die Entwicklung der Ankylostomenlarven günstigen klimatischen Verhältnisse. Es ist ein gemäßigtes Klima mit Niederschlägen zu allen Jahreszeiten vorherrschend. Die

Temperatur beträgt im Durchschnitt $16,3^{\circ}\text{C}$ und die jährliche Niederschlagsmenge erreicht 980 mm.

In **Paraguay** ist der Infektionsgrad der von der Ankylostomiasis befallenen Personen infolge der klimatischen Verhältnisse und der unhygienischen Lebensweise der Bevölkerung sehr hoch. Es herrscht ein tropisches Klima — die Jahresdurchschnittstemperatur beträgt mehr als 22°C — bei einer jährlichen Niederschlagsmenge von 1450 mm.

Bei dem hohen Befall dieses Landes spielt anscheinend auch die Struktur des Landes als ausschließliches Agrarland eine große Rolle (WOLTER). Von Interesse dürfte die Tatsache sein, daß die schwarze Rasse unter der Plage weniger zu leiden hat als die weiße. Mischlinge und ihre weiteren Deszendenten werden stärker in Mitleidenschaft gezogen als die Neger.

Im Jahre 1884 bereits ist die Hakenwurmkrankheit in Paraguay festgestellt worden. Seit nunmehr 50 Jahren nimmt diese Seuche immer mehr zu. Wahrscheinlich erfolgte die Verseuchung dieses Landes im Kriege 1865—1870 durch brasilianische Truppen (HASSLER).

Die Verseuchung ist in diesem Lande noch schwerer als in Brasilien. Die durchschnittliche Wurmmzahl beträgt nach SOPER (1) 500. Diese Zahl wurde bei Untersuchungen von Soldaten gefunden. Sie dürfte auch wohl die gleiche sein wie die der ländlichen Bevölkerung. Die errechnete durchschnittliche Eizahl beträgt dementsprechend 11000 pro Gramm Stuhl.

Nach den neuesten Feststellungen (FÜLLEBORN, ROBERTO und ZUCCARINI) sind fast 100% der ländlichen Bevölkerung mit Hakenwürmern infiziert. Die bei etwa 400 Zivilpersonen ausgeführte Eierauszählung ergab pro Gramm Stuhl bei Personen im Alter von 3—10 Jahren 4816 Hakenwurmeier, das entspricht in etwa dem Vorhandensein von 390 Würmern, bei Personen im Alter von 12—20 Jahren 6885 Eier = 550 Hakenwürmer und bei Personen von 21 bis über 50 Jahre 2152 Wurmeier, was auf die Anwesenheit von etwa 170 Würmern schließen läßt. Weibliche Personen sind im allgemeinen in allen Altersklassen stärker verseucht als das männliche Geschlecht. Kinder und Heranwachsende sind hier weit stärker von der Krankheit befallen als Erwachsene.

Der Verseuchungsgrad für das ganze Land soll 92,5% betragen.

Über das Vorhandensein von *Ankylostomum duodenale* und *Necator americanus* hat SOPER (1) genaue Untersuchungen angestellt. Er fand bei Untersuchungen an 419 Hakenwurmkranken, die aus den verschiedensten Berufen und Landesteilen stammten, eine Gesamtwurmmzahl von etwa 80000. Hiervon waren 7% Ankylostomen, der Rest Necatoren. Auch im übrigen Lande ist das Verhältnis das gleiche. Interessant dürfte vielleicht noch die Feststellung Sopers sein, daß unter den östlich des Paraguayflusses lebenden Bewohnern des gleichnamigen Staates das Vorkommen von Ankylostomen im Vergleich zu Necatoren sich wie 1:14 verhielt, während bei einem isoliert am rechten Flußufer lebenden Indianerstamm das entsprechende Verhältnis mit 13:1 ermittelt wurde.

Die Bekämpfung ist in Paraguay in den letzten Jahren stark gefördert worden. Als Behandlungsmittel werden hauptsächlich Tetrachlorkohlenstoff und Chenopodiumöl verwandt, und zwar in einem Gemisch im Verhältnis von 2:1. Dieses Gemisch soll sich ganz hervorragend bewährt haben. Daß man in letzter Zeit auch an die Sanierung des stark verseuchten Bodens geht, war

dringend erforderlich. Nebenher geht auch noch die Aufklärung der Bevölkerung über die Gefährlichkeit der Krankheit.

Chile. Über den Stand der Ankylostomiasis in Chile ist uns bis heute noch nichts bekanntgeworden. Nach den klimatischen Verhältnissen zu urteilen, wird die Krankheit hier wohl kaum vorhanden sein oder höchstens in einem derart geringen Ausmaß, daß sie für das Land von keiner praktischen Bedeutung sein wird.

Wir fassen noch einmal den heutigen Stand der Hakenwurmkrankheit in den Staaten von Südamerika zusammen. Als wichtigste Feststellung glauben wir angeben zu müssen, daß es in keinem anderen Erdteil derart stark infizierte Länder gibt wie gerade in Südamerika. Diese Tatsache ist einmal auf die hier herrschenden, für die Entwicklung der Hakenwurmlarven überaus günstigen klimatischen Verhältnisse zurückzuführen, dann aber auch auf die unhygienischen Lebensgewohnheiten der Bevölkerung in den einzelnen stark befallenen Ländern. Wir sind aber auch zu der Feststellung gekommen, daß gerade in Südamerika die Sanierungsarbeiten des stark verseuchten Bodens durch die Anlage von zahlreichen Latrinen große und erfreuliche Erfolge zu verzeichnen hatten.

Von Wichtigkeit scheint uns auch die Feststellung zu sein, die FÜLLEBORN, ROBERTO und ZUCCARINI gemacht haben, daß Erwachsene in *Corrientes* (Argentinien) viel weniger als die jüngeren Individuen infiziert sind, und daß diese Tatsache daran denken läßt, daß mit dem Alter vielleicht auch eine relative Immunität gegen Neuinfektionen eintritt.

Wir kommen ferner zu der Feststellung, daß Brasilien, Argentinien, Paraguay und teilweise auch Kolumbien Infektionszahlen aufzuweisen haben, die mehr als 90% der gesamten Bevölkerung dieser Länder betragen. Auch in den anderen Staaten ist der Befall mit Hakenwürmern verhältnismäßig sehr hoch und gibt nach wie vor Anlaß zu energischen Bekämpfungsmaßnahmen.

*In allen befallenen Gebieten Nord-, Mittel- und Südamerikas ist der *Necator americanus* die vorherrschende Erregerart. Bei etwa 95% aller mit dieser Krankheit behafteten Menschen wurden *Necatoren* gefunden.*

6. Afrika.

Afrika ist ziemlich stark hakenwurmverseucht. Die Ursachen dieses hohen Befalls sind:

1. *die klimatischen Verhältnisse.* Dieser Erdteil hat die höchsten Temperaturen aufzuweisen, und da auch in den meisten Gebieten die jährliche Niederschlagsmenge verhältnismäßig groß ist, sind günstige Entwicklungsmöglichkeiten für die Ankylostomiasislarven gegeben.

2. *der Plantagenbau.* Die Düngung der ausgedehnten Plantagenfelder wird meistens mit frischen menschlichen Faeces vorgenommen.

3. *die unhygienischen Lebensgewohnheiten der einheimischen Bevölkerung,* nämlich die Defäkation im Freien und in den zum Baden benutzten Gewässern, deren Wasser dann gleichzeitig als Trinkwasser verwendet wird, und das Erdesen, das in sehr vielen Gebieten üblich ist.

Sehr viele Forscher halten *Afrika für die Heimat des Parasiten.* Durch den Sklavenhandel soll die Ankylostomiasis zunächst nach Amerika verschleppt worden sein und von dort dann in die anderen Erdteile.

Ägypten hat schon seit langer Zeit unter der Hakenwurmkrankheit zu leiden. 1600 vor Christi Geburt wurde in dem *Papyrus Ebers* und *Papyrus Brugsch* eine Krankheit mit den gleichen Krankheitserscheinungen beschrieben, die A A A oder U H A genannt wurde. 1911 berichtete die *Rockefeller Foundation*, daß im Nildelta, aber auch in jeder anderen Provinz dieses Landes, die Ankylostomiasis stark verbreitet sei, besonders bei den Landarbeitern. Umfangreiche Nachforschungen wurden damals noch nicht angestellt. Die Stichproben in den einzelnen Provinzen zeigten aber bereits, daß die Verseuchung überaus groß sein mußte. Die damalige Befallzahl wird nach Schätzungen mit 50% angegeben, in einigen Bezirken wurden sogar Verseuchungsgrade von 90% und mehr ermittelt. Die meisten Hakenwurminfektionen wurden bei den Fellachen (Bauern) gefunden.

Im Jahre 1929 wurden in Ägypten von AUGUSTINE, HELMY und NAZMI ausgedehnte und genaue Untersuchungen angestellt. Dabei fand man in Oberägypten einen weit höheren Befall als im Nildelta. In Oberägypten wurde bei der gesamten Bevölkerung eine Verseuchung von 49% festgestellt, während sich im Nildelta nur 24,5% der Bewohner als Hakenwurmträger erwiesen. Die Anzahl der Würmer ist nur gering, aber dennoch weisen die mit Ankylostomen behafteten Menschen schwere klinische Erscheinungen auf. Der Erreger war in allen Fällen das *Ankylostomum duodenale*. In Oberägypten hatten 75% der wurmbefallenen Personen weniger als 20 Würmer, und nur bei 2% wurden mehr als 70 Würmer gefunden. Im Nildelta hatten etwa 82% weniger als 20 Würmer, und nur 1% hatte 70 oder mehr Würmer. Einige Ortschaften sowohl in Oberägypten als auch im Nildelta wiesen höhere Befallzahlen auf, die sich zwischen 33,7% und 72,2% bewegten. Nach den Feststellungen von BEY sollen in Ägypten sogar durchschnittlich 80% der Bevölkerung von der Ankylostomiasis befallen sein. HEADLEE gibt die Verseuchung in einigen Fellachendörfern im Nildelta mit 49% an. Besonders schwere Infektionen konnte er aber nicht feststellen.

Die Ursachen für die Verbreitung in Ägypten sind mannigfach. Den klimatischen Verhältnissen entsprechend hätte sich die Ankylostomiasis gar nicht oder doch nur in einem sehr geringen Umfange ausbreiten dürfen. Es herrscht wohl in diesem Lande ein tropisches Klima, aber abgesehen von der Regenzeit fehlt es fast das ganze Jahr hindurch an Niederschlägen. Aus diesem Grunde bedient man sich in der Plantagenwirtschaft der künstlichen Bewässerung. Hinzu kommen noch die unsauberen Lebens- und Eßgewohnheiten, das Formen von Brennmaterialien aus Mist und Stroh mit der Hand, das Trinken von Wasser aus dem an der Ortschaft vorbeifließenden Kanal, sowie das Baden darin.

Man hat in Ägypten in den letzten Jahren mit Unterstützung der *Rockefeller Foundation* einen „Feldzug“ gegen die Ankylostomiasis unternommen. Besonders dazu beauftragte, wissenschaftlich geschulte Kräfte untersuchen den Boden. Zahlreiche Bodenproben von Defäkationsplätzen und aus Häusern wurden untersucht. Eine geringe Anzahl dieser Bodenproben war nur positiv, da die klimatischen Faktoren die vom Boden ausgehende Infektionsgefahr einschränken und die hohen Temperaturen und die direkte Besonnung der Entwicklung der Larven hinderlich sind. Zahlreiche Aborte und Latrinen sind angelegt worden. Großen Wert hat man auch auf die Aufklärung der Bevölkerung gelegt. Behandelt werden alle Wurmverseuchten (HEADLEE, BEY).

In **Tunis** hat die *Rockefeller Foundation* bereits im Jahre 1911 das Vorhandensein der Ankylostomiasis festgestellt. Die Befallzahl von 22% aus diesem Jahre stützt sich allerdings auf nur wenige Untersuchungen. In neuester Zeit hat ESPRÉ (1, 2 und 3) ausgedehnte Forschungen angestellt. Seine Ermittlungen beziehen sich allerdings nur auf den südlichen Teil des Landes, in dem die Bewohner in den in üppiger Kultur stehenden Oasen leben, während das übrige Gebiet Wüste ist. In der Wüste sind infolge der fehlenden Feuchtigkeit die Bedingungen für die Entwicklung der Ankylostomeneier zu den infizierenden „eingekapselten Larven“ nicht gegeben, und es ist infolgedessen auch eine Verbreitung der Hakenwurmkrankheit nicht möglich. Auch in den Phosphatgruben von Tunis, die im Tagebau betrieben werden, ist aus dem gleichen Grunde eine Verbreitung der Wurmkrankheit unmöglich. Dagegen fand ESPRÉ unter den Bewohnern der Oasen einen starken Befall mit Darmparasiten. In den Oasen *Gabés* und *Gafza* wurde eine Ankylostomenverseuchung von 27% bzw. 25% ermittelt. Dieser verhältnismäßig hohe Infektionsgrad ist auf die niedrige Kulturstufe der Bewohner im Lande, auf die Sorglosigkeit bei der Beseitigung der Fäkalien, auf das Trinken von infiziertem Wasser, auf die religiösen Waschungen in offenen Wasserläufen, auf das Barfußgehen, ferner noch auf das dort häufige Erdeessen zurückzuführen. Nach ESPRÉ soll die Einschleppung der Ankylostomiasis nach Tunis aus Ägypten und Tripolitanien erfolgt sein.

Ein ähnlicher Befall wie in Tunis ist auch in *Algerien* festzustellen. Während die Wüstengegenden frei von der Wurmkrankheit sind, sind die Oasen ziemlich stark verseucht. Die Ursachen für diesen hohen Befall sind die gleichen wie in Tunis. 1911 ermittelte die *Rockefeller Foundation* in einigen Oasen eine Verseuchung von durchschnittlich 50%, in anderen Oasen sogar Befallzahlen von 100%.

Ein verhältnismäßig hoher Befall mit Hakenwürmern ist heute entlang der Küste von *Marokko* zu finden [CHANDLER (1)]. Die Ursachen hierfür sind die religiösen Gebräuche der Bewohner und das Erdeessen.

Tanger und *Südran* weisen keine Ankylostomiasisfälle auf.

Über den Stand der Ankylostomiasis in den noch fehlenden Gebieten von Nordafrika ist uns nichts bekanntgeworden.

Südlich der Sahara erstreckt sich die Grenze des Vorkommens der Hakenwurmkrankheit etwa von Goree in Senegal (Französisch-Westafrika) bis zum Anglo-Ägyptischen Sudan. Die Grenze durchquert dabei das Festland bis über den 15. Grad nördlicher Breite hinaus, dadurch die westliche Hälfte von Abessinien mit einbeziehend, fällt dann schließlich aber wieder bis zum 10. Grad nördlicher Breite etwa westlich vom Chadsee. An der Westküste von Afrika ist infolge der regelmäßig sich über das ganze Jahr verteilenden Regenmenge eine stärkere Verbreitung der Hakenwurmkrankheit zu erwarten.

In *Französisch-Westafrika* ist die Ankylostomiasis nach den Ermittlungen von LEGER (1 und 2) ziemlich weit verbreitet. Eingehende Untersuchungen sind hier allerdings noch nicht angestellt worden. Als Krankheitserreger kommen sowohl das *Ankylostomum duodenale* als auch der *Necator americanus* in Frage.

Auch in *Portugiesisch-Guinea* bis zur Westgrenze der *Goldküste*, einschließlich der Nordküste von *Sierra Leone* und von *Liberia* sind die klimatischen Bedingungen so günstig, daß man ebenfalls eine starke Verbreitung der Hakenwurmkrankheit vermuten muß. Genauere Feststellungen hat man aber nur in *Lobi*,

im Süden von Haute-Volta, in dem vom Gebiet der Elfenbein- und Goldküste gebildeten Winkel, angestellt. LE GAC fand hier 29,46% der gesamten Bevölkerung mit Ankylostomen verseucht. Hauptsächlich befallen waren die Männer und die Kinder. Die *Rockefeller Foundation* gab die Verseuchung an der Goldküste 1911 mit 50% an. Die Verhältnisse sind in allen diesen Gebieten etwa die gleichen wie in den sehr stark infizierten Gebieten von Zentralamerika und den Antillen. In *Sierra Leone* hat die *Rockefeller Foundation* in den letzten Jahren genaue Untersuchungen angestellt. Von der Bevölkerung dieses Küstengebietes wurden 45% als Hakenwurmträger ermittelt. Die nördlichen Provinzen wiesen nur einen halb so starken Befall auf. An der *Elfenbeinküste* in Französisch-Westafrika und in *Grand Bassam* dürfte wohl ein hoher Befall mit Ankylostomiasis zu finden sein. In allen besprochenen Gebieten ist das Ankylostomum duodenale der Erreger dieser Seuche.

Einen mäßig schweren Befall kann man nach CHANDLER (1) im Innern von *Nigeria* bis Lokoja, und von da bis zum Nordlauf des Ubangi, ostwärts bis zum Albertsee und westwärts bis zum Tanganjikasee annehmen.

Kamerun. Über die Verbreitung der Hakenwurmkrankheit in unserem ehemaligen Schutzgebiet Kamerun steht uns nur der Bericht von LÖHLEIN aus dem Jahre 1912 zur Verfügung. Danach ist die Verbreitung der Ankylostomiasis in diesem Lande sehr groß, in den einzelnen Provinzen allerdings auch recht verschieden. So erwiesen sich in *Duala* fast alle Eingeborenen hakenwurminfiziert. In *Banjo* wurde nur eine Befallzahl von 31% ermittelt. *Kusseri* war ganz frei. Sehr stark ist die Ankylostomiasis bei den an der Küste lebenden Eingeborenen verbreitet. Von ihnen erwiesen sich 82% als Hakenwurmträger. Bei der weitaus überwiegenden Zahl der infizierten Personen wurden keine besonders schweren Krankheitssymptome gefunden. Für die Verbreitung in Kamerun ist das Ankylostomum duodenale von größerer Bedeutung als der *Necator americanus*. Das Verhältnis beträgt etwa 7 : 1. Über den augenblicklichen Stand sind wir nicht unterrichtet. Wir nehmen aber an, daß der südliche Teil von Kamerun wegen der hier herrschenden klimatischen Verhältnisse auch heute noch sehr stark befallen ist.

Das Küstengebiet von der Westgrenze der Goldküste bis zur Westgrenze von *Nigeria* weist nur eine geringe jährliche Regenmenge auf. 4 Monate lang herrscht hier Trockenheit. Hieraus ziehen wir die Schlußfolgerung, daß der Infektionsgrad für dieses Gebiet entsprechend gering sein muß. Von *Westnigeria* entlang der Küste bis zum *Kap Lopez* in Gabun (Französisch-Äquatorial-Afrika) ist die Krankheit stark verbreitet [CHANDLER (1)]. Eine Anzahl von aufeinanderfolgenden trockenen Monaten bedingt die Grenze des Ausbreitungsgebietes der Krankheit südlich der Mündung des Kongo. *Banana*, an der Kongomündung gelegen, hat 6 Monate lang weniger als 2 Zoll Regen. Wenn hier keine absonderlichen Gebräuche der Bevölkerung die Ausbreitung der Krankheit begünstigen, dann wird wohl keine beträchtliche Verseuchung vorliegen.

Eine der günstigsten Gegenden für eine starke Verseuchung ist das *Kongo-becken*, das den südlichen Teil von *Kamerun*, *Gabun* und *Belgisch-Kongo* umschließt, und zwischen Kongo und Kasaifluß liegt. Nach den Ermittlungen von SCHWETZ und BAUMANN sind in *Belgisch-Kongo* 41,4% aller Einwohner Hakenwurmträger. Besonders Personen im Alter von 5—20 Jahren haben unter

dieser Seuche stark zu leiden. Der Befall ist in den einzelnen Gegenden nicht gleich hoch. Die Zahlen bewegen sich zwischen 31,4% und 64,8%. Auch in den restlichen Gebieten, die nördlich des Äquators liegen, dürfte wohl nur ein leichter Befall mit Ankylostomiasis anzutreffen sein. Dieses Gebiet umfaßt die nordwestlichen und südöstlichen Ausläufer der hohen Berge von *Abessinien* bzw. deren Grenzgebiete.

Somaliland. Ganz anders liegen die Verhältnisse in Somaliland. Nach GINNTA ist die eingeborene Bevölkerung zu 90% von der Hakenwurmkrankheit

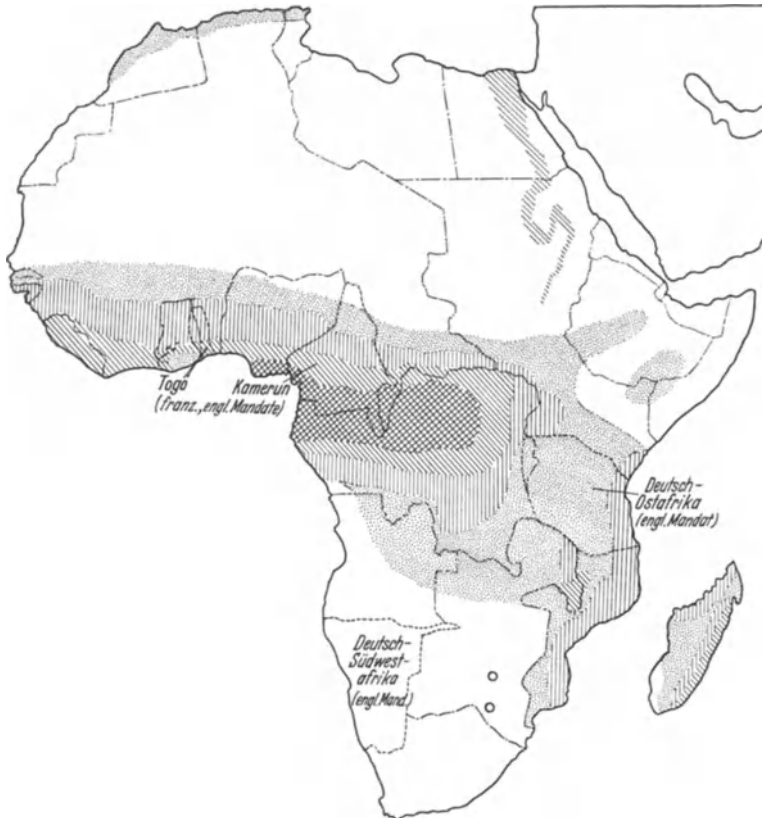


Abb. 13. Afrika.

befallen. Eine wirkliche Prophylaxe läßt sich in diesem Lande nur dort durchführen, wo die Bevölkerung ansässig ist und einer direkten Kontrolle unterworfen werden kann. Sonst ist eben jede ambulatorische Behandlung nutzlos und unwirtschaftlich. Es mangelt auch an ausreichenden Einrichtungen zur Ausnahme des Stuhls. Aborte oder Abortkübel sind in den Eingeborenenhütten kaum vorhanden. Den Befall in *Italienisch-Somaliland* gibt MIRRA mit 50% der gesamten Bevölkerung an.

In *Erythraä* hat BASILE genaue Ermittlungen über die Wurmverseuchung angestellt. Nur 7,66% der gesamten Bevölkerung war frei von Darmparasiten. 63% erwiesen sich als ankylostomiasisverseucht. Die Ursachen für diesen hohen

Befall sieht BASILE in den religiösen Waschungen in den öffentlichen Gewässern, die die Dejektionen aufnehmen und gleichzeitig auch als Trinkwasser dienen. Südlich vom Äquator hält man einen milden Befall für wahrscheinlich, so in dem nordöstlichen Hochland von *Angola* und in *Nordrhodesia*.

Deutsch-Ostafrika. In dem jetzigen Mandatsgebiet *Tanganjika Territory*, der früheren deutschen Kolonie *Deutsch-Ostafrika*, kommen nach den Feststellungen von PEIPER Wurmerkrankungen des Darmes mit Bandwürmern, Ascariden und Hakenwürmern außerordentlich häufig vor. Am weitesten verbreitet sind die Hakenwürmer, mit denen Menschen jeder Altersstufe infiziert sind. Allerdings gilt auch für Ostafrika die auch in anderen Ländern gemachte Beobachtung, daß die schwarze Rasse verhältnismäßig wenig unter den Folgezuständen der Hakenwurmkrankheit zu leiden hat. Schwere Folgeerscheinungen, wie starke Blutarmut und Abmagerung erheblichen Grades, trifft man in gehäufte Form nur an bei den Plantagenarbeitern an der Küste oder auf den großen Sisalpflanzungen in der Nähe der Hauptbahnlinien des Landes, die oft unter nicht besonders günstigen Ernährungsbedingungen und schlechten hygienischen Verhältnissen leben. Bei der Mehrzahl der Hakenwurmträger ist das Vorhandensein von Hakenwürmern nur mikroskopisch festzustellen, ohne jedoch bei dem Betreffenden irgendwelche ernstere Krankheitserscheinungen zu beobachten.

Nach den Berichten von STEUDEL bedeutete die Hakenwurmkrankheit im Jahre 1906 und 1907 eine ernste Gefahr für die Eingeborenen Deutsch-Ostafrikas. Besonders die Plantagenarbeiter waren ernstlich bedroht von dieser Seuche. Die Hälfte aller Todesfälle wurde damals auf die Ankylostomiasis zurückgeführt. 1907 führte OLLERIG systematische Bekämpfungsmaßnahmen ein. Es wurden zahlreiche zweckentsprechende Latrinen angelegt, eingefasste Brunnen wurden in größerer Anzahl gebaut, die Wasserlöcher der Eingeborenen wurden überwacht, das Plantagenpersonal und die Eingeborenen wurden belehrt über die Wurmkrankheit, es wurden systematische Ermittlungen aller Wurmträger durch zahlreiche Wurmuntersuchungen angestellt, die Wurmträger wurden behandelt und der Boden wurde systematisch nach dem Vorhandensein von Ankylostomenlarven untersucht. Mit diesen prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen erzielten deutsche Wissenschaftler in Deutsch-Ostafrika sehr gute Erfolge.

In *Usambara* hat FISCHER (1) 1929 genauere Untersuchungen angestellt. Er fand bei 1927 Patienten, die in dem Hospital oder in der Poliklinik in Bumbuli behandelt wurden, 62% Hakenwurmträger. Daraus geht ohne weiteres die Häufigkeit des Vorkommens von Hakenwürmern hervor. Im Lande selbst sind die Verhältnisse in den einzelnen Distrikten sehr verschieden, abhängig natürlich von den äußeren Bedingungen. In einigen Ortschaften fand man besonders bei der Schuljugend nur einen ganz geringen Befall mit Ankylostomiasis. FISCHER führt dieses günstige Ergebnis wohl mit Recht auf die nach europäischem Muster hergestellten Abortanlagen in den Missionschulen zurück, die aus tiefen, von Zeit zu Zeit desinfizierten Gruben bestehen, und so jede Ansteckung bei der Defäkation ausschließen. Die Regierung sorgt dafür, daß in den Siedlungen der Eingeborenen Aborte gebaut werden.

Als Maßnahmen gegen die Seuche sind nach PETZOLDT nötig:

1. die Belehrung der eingeborenen Bevölkerung über Wesen, Erscheinungen, Verhütung und Behandlung der Wurmkrankheit, insbesondere auch die der europäischen Geschäftsinhaber, Firmen und Pflanzler, die ein zahlreiches farbiges Personal beschäftigen;

2. schärfstes Verbot und strengste Bestrafung der Kotablage außerhalb der Latrinen. Anlage von einwandfreien Latrinen bei den einzelnen Häusern und Hütten;

3. Ermittlung und Behandlung Wurmkranker und Wurmträger, und

4. Anlage einwandfreier Wasserplätze.

Im Westen und im Süden des Viktoriasees, in dem Flußtal des Njassa und in *Britisch-Njassa* ist mit einer schweren Verseuchung zu rechnen. An der Ostküste Afrikas erstreckt sich die Grenze der Verbreitung der Krankheit schätzungsweise bis Natal.

In Natal wurde 1910 ein ziemlich starker Befall mit Ankylostomiasis gefunden. Die arbeitende Bevölkerung wies eine Befallziffer von 50% auf, bei einem Teil der Bevölkerung erreichte sie sogar 80%. Heute scheint hier die Krankheit ausgerottet zu sein (*Rockefeller Foundation*).

Die **Südafrikanische Union** mit Ausnahme von Nordrhodesia und den Bergwerken von Witwatersrand, Kimberley und anderen Orten, ist von der Seuche frei. In *Witwatersrand* fanden FISCHER und ORENSTEIN Hakenwurmeier in den Faeces bei 50% der aus Portugiesisch-Ostafrika zugezogenen farbigen Minenarbeiter, während von den aus der Südafrikanischen Union stammenden Arbeitern nur 11% Hakenwurmträger waren. Der größte Teil der letzteren hatte sich die Infektion wahrscheinlich erst auf den Minen zugezogen. Während bei den infizierten Eingeborenen die klinischen Symptome fast immer auffallend gering waren, war der Gesundheitszustand der infizierten Europäer erheblich mehr beeinträchtigt durch schwere Anämien, große körperliche Schwäche, Herzbeschwerden und manchmal durch eine recht bedeutende Herabsetzung der geistigen Fähigkeiten. Die Bodenuntersuchung auf 13 Minen ergab, daß in allen Minen eine oder mehrere Bodenproben Hakenwurmlarven enthielten. Die positiven Bodenproben stammten meist aus einer Tiefe zwischen 600 und 1000 m mit Temperaturen zwischen 19° und 27° C.

In **Nordtransvaal** fand CLUVER die Hakenwurmkrankheit stark verbreitet. Die Infektion bei den Europäern und den meisten Eingeborenen stammt aus den Goldminen. Als wirksame Bekämpfungsmaßnahmen empfiehlt CLUVER die Anlage von Latrinen, das Streuen von Salz auf den Boden, der der Infektion ausgesetzt ist, und die Behandlung der Infizierten.

Die Bevölkerung der Westküste der Insel **Madagaskar** ist sehr stark verseucht. Der befallene Teil der Insel erstreckt sich im Norden vom Kap Masoala bis im Süden zum Fort Dauphin und an der Nordwestküste von Diego Suarez bis zum Kap St. Vincent. Der westliche Teil der Insel mit Ausnahme der Südwestküste scheint nur leicht befallen zu sein. Auf den Inselgruppen *Seychellen*, *Reunion* und *Mauritius* ist die Hakenwurmkrankheit nach CHANDLER (1) stark verbreitet.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Afrika in allen den Landesteilen, in denen neben hohen Temperaturen auch reichliche Niederschlagsmengen vorhanden sind, stark mit der Hakenwurmkrankheit verseucht ist. Für die nördlich der Sahara gelegenen Länder halten wir einen durchschnittlichen Befall von

30—50% für wahrscheinlich. In den meisten Ländern Afrikas sind noch keine genaueren Nachforschungen angestellt worden. Die südlich der Sahara gelegenen Länder sind stärker verseucht. So wurden in Somaliland Befallzahlen von 90% und in Belgisch-Kongo von etwa 60% ermittelt. In den südlicher gelegenen Ländern, so z. B. in der Südafrikanischen Union, wurden Verseuchungsherde nur in den Bergwerken festgestellt.

C. Schlußfolgerungen und Richtlinien für eine erfolgreiche Bekämpfung der Ankylostomiasis.

In der vorliegenden Arbeit haben wir gezeigt, daß die Ankylostomiasis, auch Hookworm disease, Anémie des pays chauds, tropische oder ägyptische Chlorose, Maladie des mineurs, Anémie de Portorico, Anémia of Ceylon usw. genannt, in den Tropen überaus weit verbreitet ist. Nach den Ermittlungen der Rockefeller Foundation und nach unseren Untersuchungen läßt sich *die Zahl der auf der ganzen Erde mit Ankylostomen behafteten Menschen auf etwa 500—600 Millionen Menschen* schätzen. Diese Zahl wurde von BRUNS (1) bereits im Jahre 1928 angegeben. Wir sind der Ansicht, daß sie auch heute noch zutreffend ist, und daß sie vielleicht sogar eher zu niedrig als zu hoch geschätzt sein dürfte. Nach der Annahme sehr vieler Tropenforscher ist der bevölkerungspolitische, wirtschaftliche, kulturelle und gesundheitliche Schaden dieser Seuche größer als der aller Tropenkrankheiten, einschließlich Tuberkulose und Geschlechtskrankheiten. In den tropischen Ländern ist die Hakenwurmkrankheit hauptsächlich eine Erkrankung der Landwirtschaft treibenden Bevölkerung und der Schuljugend. Anders liegen die Verhältnisse in den nicht tropischen Gebieten, also in den Gegenden mit gemäßigttem Klima. Die Ankylostomiasis ist in diesen Gebieten im wesentlichen eine Berufskrankheit bestimmter Volkskreise, die unter tropenähnlichen Verhältnissen arbeiten müssen. In erster Linie sind das die in feucht-warmen Betrieben unter Tage arbeitenden Bergleute und Tunnelarbeiter. In Deutschland, England, Holland, Belgien, dem nördlichen Teil von Nordamerika und einigen anderen Ländern ist die Krankheit nur bei diesen Bevölkerungskreisen bekanntgeworden.

Wichtig ist die Tatsache, daß nur die eingekapselten Larven die Krankheit weiter zu verbreiten vermögen. Die Entwicklung der Ankylostomeneier zu eingekapselten Larven erfolgt bei höheren Temperaturen, größerer Feuchtigkeit und Luftzufuhr. Diese maßgebenden Faktoren sind in den tropischen Gebieten fast stets vorhanden. In der gemäßigten Zone waren bzw. sind darum nur solche Bergwerke mit Ankylostomiasis verseucht, in denen man eine hohe relative Feuchtigkeit und Temperaturen zwischen 20° und 30° C vorfindet. Alle anderen Grubenbetriebe waren frei von Hakenwurmkrankheit.

Ausschlaggebend für den Befall mit Ankylostomiasis sind neben den klimatischen Faktoren die *Lebensgewohnheiten* der Bevölkerung:

1. das Defäkieren im Freien, und hier besonders wieder das Defäkieren in der Nähe der Wohnungen, weil die in der Nähe der Häuser sich aufhaltenden Personen, Frauen und Kinder, stark gefährdet sind;

2. die Defäkation in den Flüssen und Gewässern, die gleichzeitig auch als Bade- und Trinkwasser Verwendung finden;

3. der Gebrauch von frischen menschlichen Faeces zu Dünge Zwecken;

4. das Barfußgehen, weil es die Hauptgefahr einer Infektion ist;
5. das Erdeessen, das besonders in einigen nordafrikanischen Ländern üblich ist;
6. das enge Zusammenwohnen in meist nur notdürftigen Wohnhütten auf den Plantagen, und
7. das Korangeböt, das den Mohammedanern regelmäßige Waschungen nach dem Defäkieren und Urinieren vorschreibt. Diese Waschungen werden immer an den gleichen Orten vorgenommen, die also somit schon hakenwurmverseucht sind.

In den Bergbaubetrieben ist neben den bereits erwähnten klimatischen Verhältnissen der Mangel an Aborten oder Abortkübeln für eine Verseuchung mit Ankylostomiasis verantwortlich gewesen.

In Deutschland ist außer einer Anzahl von Fällen bei Ziegeleiarbeitern, die aber im Winter, wenn der Ziegelbetrieb ruhte, auf verseuchten belgischen Zechen beschäftigt waren, die Krankheit nur auf einer größeren Anzahl von Zechen des rheinisch-westfälischen Industriegebietes und des Aachener Wurmvreviers vorgekommen.

Im rheinisch-westfälischen Industriegebiet hat, etwa in den Jahren 1890 bis 1895 beginnend, eine Ankylostomiasisepidemie unter den unterirdisch beschäftigten Bergleuten geherrscht, die ihren Höhepunkt im Jahre 1903 erreichte. Von Ende 1902 ab sind systematische Bekämpfungsmaßnahmen ergriffen worden, die vom Jahre 1903 an ein ganz plötzliches, rapides Zurückgehen der Krankheit bewirkten.

Während im Jahre 1903 im Ruhrkohlengebiet über 1800 Fälle von Blutarmut, die auf die Hakenwurmkrankheit einwandfrei zurückzuführen waren, gezählt wurden, hat man durch die systematischen Bekämpfungsmaßnahmen erreicht, daß im Jahre 1911 der letzte Fall einer durch Ankylostomiasis bedingten Blutarmut ermittelt wurde. *Seit 1911 ist nicht ein einziger Fall von Ankylostomiasiskrankheit im Ruhrkohlengebiet mehr vorgekommen.*

Auch die Zahl der sog. „gesunden Wurmträger“ hat gewaltig abgenommen. 1925 konnte man bereits eine Abnahme von 99,6% verzeichnen. *In den letzten Jahren haben wir trotz wiederholter Stichproben keinen einzigen Fall von Ankylostomiasis mehr ermitteln können, so daß wir heute wohl berechtigt sind zu sagen, daß das Endziel „the eradication of the Hookworm disease“ im Ruhrkohlengebiet erreicht ist.*

Die Abnahme der Krankheit ist im wesentlichen durch zwei Maßregeln bedingt:

1. Einführung von zahlreichen, dicht schließbaren transportablen Abortkübeln unter Tage.

2. Mikroskopische Kontrolle und Überwachung aller Bergleute.

Dieser gewaltige Erfolg in der Bekämpfung der Ankylostomiasis in Deutschland ist nicht etwa ein Scheinerfolg oder durch Änderung der meteorologischen Faktoren zu erklären, *sondern stützt sich einzig und allein auf die zielbewußte Zusammenarbeit aller in Betracht kommenden Stellen, der Arbeitgeber, der Arbeitnehmer, der Bergbehörden, der Hygieniker und Ärzte.*

Ähnliche Erfolge sind später auch in anderen europäischen Ländern erzielt worden. Belgien, Holland, England usw. nahmen die in Deutschland aufgestellten und bis zum Enderfolg durchgeführten Richtlinien zum Vorbild und formten diese ihrem Lande entsprechend um.

Unter Anwendung der gleichen Maßregeln ist auch in der ganzen Welt gearbeitet worden, insbesondere auch von der Rockefeller „Commission for the eradication of Hookworm disease“. Naturgemäß sind die Schwierigkeiten, die sich dieser amerikanischen Kommission bei der Bekämpfung der Ankylostomiasis in der ganzen Welt entgegenstellten, viel größer als die, die in Deutschland, Holland, Belgien usw. zu überwinden waren. Aus diesem Grunde sind auch die Erfolge in den 25 Jahren der Tätigkeit der Rockefeller Foundation noch nicht so offensichtlich, wie vielleicht die meisten Forscher erwartet haben. Die Hauptaufgaben dieser Kommission sind in folgenden drei Punkten niedergelegt:

1. die geographische Verbreitung der Ankylostomiasis in allen Ländern der Erde festzustellen und für jedes befallene Gebiet in Prozentzahlen die Stärke der Infektion der ortsansässigen Bevölkerung zu ermitteln;
2. die nachgewiesenen Wurmträger von ihren Parasiten zu befreien, und
3. die Quellen der Infektion zu verstopfen und damit Neuansteckungen zu verhüten.

In Zusammenarbeit mit den beteiligten Regierungen wurden für die einzelnen befallenen Länder Unterausschüsse eingesetzt, die Laboratorien und Behandlungsstätten einrichteten. Besonderer Wert wird auf die Entfaltung einer großzügigen Propaganda gelegt. Mit Hilfe der mannigfaltigsten Mittel, wie Broschüren, Film usw., versucht die Rockefeller Foundation die Bevölkerung über die Ankylostomiasis, Infektionsmöglichkeiten, Krankheit, Folgezustände und Verhütung der Infektion aufzuklären. Mit allen zu Gebote stehenden Mitteln geht sie gegen die unhygienischen Lebensgewohnheiten der Bevölkerung vor. Behandlungen werden von der Rockefeller Kommission fast stets kostenlos durchgeführt.

Wenn nun trotz aller dieser Bemühungen die Ankylostomiasis immer noch eine weite Verbreitung hat, so ist das nicht die Schuld der Rockefeller Foundation. Für sie besteht nur die Möglichkeit, den Weg für eine erfolgreiche Bekämpfung der Hakenwurmkrankheit zu zeigen und für eine Durchführung der Bekämpfungsmaßnahmen Unterstützungen zu gewähren. Die klimatischen Verhältnisse, die ja überaus wichtige Faktoren für eine weite Verbreitung dieser Krankheit sind, können nicht geändert werden. Jeder Staat muß selbst bei der Bekämpfung mitarbeiten und hat eventuell, um die unhygienischen Lebensgewohnheiten der Bevölkerung zu bessern, sogar Gesetze zu erlassen.

Das größte Verdienst der Rockefeller Foundation ist es, daß die *Hakenwurmkrankheit heute viel von ihrer Bösartigkeit verloren hat*; denn klinische Fälle schwerster Art, die in manchen Ländern in früheren Jahren zur Entvölkerung führten, werden heute kaum noch beobachtet. Ferner muß man auch stets bedenken, daß die Rockefeller Foundation erst seit 25 Jahren gegen diese Weltseuche ankämpft. Stellt man dem aber gegenüber, daß die Ankylostomiasis schon seit vielen Jahrhunderten eine Geißel der Menschheit ist, dann müssen *ihre bisherigen Erfolge in der Bekämpfung der Hakenwurmkrankheit als eine Großtat der Hygiene unbedingt anerkannt werden*. Wir möchten wünschen, daß sich die Rockefeller Foundation nicht durch zeitweilige Verminderung der sichtbaren Erfolge oder auch durch gewisse Rückschläge von der Verfolgung des einmal als richtig erkannten Zieles abbringen lassen möge.

Auf Grund der in Deutschland als richtig erkannten Bekämpfungsmaßnahmen und der Erfahrungen, die wir durch die uns in großer Anzahl zur Verfügung stehende Weltliteratur gesammelt haben, wollen wir Richtlinien für eine erfolgreiche Bekämpfung dieser Weltseuche aufstellen:

1. In allen befallenen Ländern müssen Ausschüsse für die Bekämpfung der Ankylostomiasis eingesetzt werden, die auf Grund der in anderen Ländern gesammelten Erfahrungen Bekämpfungsmaßnahmen auszuarbeiten haben, die den Verhältnissen des jeweiligen Landes entsprechen. In diesem Ausschuß müssen vertreten sein die Regierung des jeweiligen Landes, die Hygieniker, die Arbeitgeber und die Arbeitnehmer.

2. In den mit Ankylostomiasis verseuchten Ländern muß eine großzügige Propaganda gegen diese Krankheit getrieben werden. Die Bevölkerung wird am leichtesten mit Hilfe von Broschüren, noch besser aber mit Hilfe des Films auf die Bösartigkeit dieser Seuche aufmerksam gemacht. Auf diese Weise soll die Bevölkerung über die Ankylostomiasis, ihr Wesen, ihre Verhütung usw. aufgeklärt werden.

3. Unbedingt erforderlich ist die Sanierung des Bodens, da ja von ihm aus die Infektion erfolgt. Dementsprechend ist notwendig die Anlage von hygienisch einwandfreien Aborten, Abortkübeln oder auch Latrinen. Die so geschaffenen Anlagen zur Aufnahme des Stuhls müssen stets sauber gehalten werden. Strenge Bestrafung für Zuwiderhandelnde sind anzuordnen. Für die Anlage von Aborten oder Latrinen sind im Bedarfsfalle von den beteiligten Regierungen Geldmittel zur Verfügung zu stellen.

4. Die Bevölkerung ist zur Reinlichkeit anzuhalten. Das Defäkieren im Freien ist unter allen Umständen zu verbieten. Flüsse oder sonstige Gewässer dürfen nicht für die Aufnahme der Exkremente benutzt werden, da ja das Wasser dieser Flüsse in den meisten Fällen wieder als Trinkwasser verwendet wird.

5. Der Gebrauch von frischen menschlichen Faeces ist in der Landwirtschaft unter allen Umständen zu vermeiden. Aber auch kompostierter Stuhl soll nach Möglichkeit nicht zu Düngezwecken gebraucht werden, da auch dieser sehr oft noch infektionstüchtige Larven enthält. Der Gebrauch von menschlichen Faeces zur Düngung dürfte nur dann gestattet sein, wenn der Benutzung eine desinfizierende Behandlung des Stuhls mit Chlorkalk u. a. vorangegangen ist. Richtiger wäre es schon, wenn nur andere Düngemittel zur Verwendung kämen. In Notstandsgebieten muß eventuell die Regierung hierfür Geldmittel zur Verfügung stellen.

6. Das Barfußgehen ist abzustellen durch das Tragen von Sandalen, Schuhen, Gummischuhen oder dergleichen. Die Arbeitgeber haben für die Anschaffung von Schuhzeug in Epidemiegebieten die notwendigen Geldmittel zur Verfügung zu stellen. Auch das Unterlegen einer Strohmatten beim Pflücken von Früchten in stark verseuchten Gegenden kann eine Infektion verhindern.

7. Die religiösen Waschungen der Mohammedaner dürften nur auf steinigem Boden vorgenommen werden, da ja an solchen Stellen die Ankylostomeneier keine Möglichkeit zur Entwicklung haben.

8. Die Abtreibungskuren müssen intensiver gestaltet werden. Bei diesen ist individuell vorzugehen, da unsystematische Massenkuren doch zu keinem durchgreifenden Erfolge führen. Es dürfen aber nicht nur *Ankylostomiasiskranke*

behandelt werden, sondern die Abtreibungskuren sind vor allen Dingen auch auf die „gesunden“ *Wurmträger* auszudehnen.

9. Die verseuchten Bergbaubetriebe sind ebenfalls mit ausreichenden hygienischen Abortanlagen zu versehen. Den Bergarbeitern ist zu verbieten, an anderen Stellen zu defäkieren.

10. Die mit Ankylostomen behafteten Bergleute müssen so lange von der Arbeitsstelle fernbleiben, bis sie frei von Hakenwürmern sind. Neueinzustellende sind vor ihrer Anlegung dahingehend zu untersuchen, ob sie Ankylostomenträger sind.

Auch in Deutschland sind diese Untersuchungen *nicht* einzustellen, da der Ankylostomiasiswurm noch immer eine ernste Gefahr für den deutschen Bergbau ist. Notwendig werden diese Untersuchungen, wenn es wieder zur Einstellung von ausländischen Arbeitern auf deutschen Gruben kommen sollte; denn durch den starken Verbrauch an Kohlen kann es leicht zu einem Arbeitermangel im deutschen Steinkohlenbergbau kommen.

Die von uns angegebenen Bekämpfungsmaßnahmen dürften sicherlich dazu beitragen, die Ankylostomiasis in der Welt auszurotten, die der Menschheit in gesundheitlicher, bevölkerungspolitischer, kultureller und wirtschaftlicher Hinsicht ungeheure Schäden zufügt.

Literatur.

- Annual Reports of the Rockefeller Sanitary Commission for the eradication of Hookworm disease, 1910—1913. New York: Rockefeller Foundation.
 Washington, Annual Reports of the Rockefeller Foundation (International Health board). 1914—1936.
 Bibliographie of Hookworm disease. New York, 61 Broadway: Rockefeller Foundation 1922.
 The Rockefeller Foundation, International Health board: Hookworm disease and its control and historical outline. New York, 61 Broadway: Rockefeller Foundation 1922.
 International Health board: Hookworm disease (a simple sketch for the Layman). New York, 61 Broadway: Rockefeller Foundation.
 ACKERT, JAMES E.: (1) Notes on the longevity and infectivity of hookworm larvae. Amer. J. Hyg. 4, Nr 3, 222—225 (1924).
 — (2) Investigations on the control of hookworm disease. IV. The relation of the domestic chicken to the spread of hookworm disease. Amer. J. Hyg. 2, Nr 1, 26—38 (1922).
 — (3) Investigations on the control of hookworm disease. XIII. Observations on conditions under which hookworm eggs and larvae develop. Amer. J. Hyg. 3, Nr 1, 26—34 (1923).
 — and FLORENCE KING PAYNE: (1) Investigations on the control of hookworm disease. V. The domestic pig and hookworm dissemination. Amer. J. Hyg. 2, Nr 1, 39—50 (1922).
 — — (2) Investigations on the control of hookworm disease. XII. Studies on the occurrence, distribution and morphology of *Necator suillus*, including descriptions of the other species of *Necator*. Amer. J. Hyg. 3, Nr 1, 1—25 (1923).
 ALEXEIEFF, A.: Sur les facteurs déterminant le développement des oeufs d'ankylostomes. Bull. Soc. Path. exot. 26, 930 (1933).
 ALLEN, J. A.: The efficiency of chloroform and thymol against hookworms in the silver-black fox. J. amer. vet. med. Assoc. 59, 62 (1921).
 ARAR, A.: Les résultats de la lutte contre l'ankylostomiase dans la province de Rizé (actuellement Tehoronk) en Turquie. Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ. 27, 1774—1778 (1935).
 ARLO, J.: Recherches sur le parasitisme intestinal chez les tirailleurs sénégalais. Bull. Soc. Path. exot. 16, No 3, 180—183 (1923).

- ASHFORD, B. K.: (1) Ankylostomiasis in Puerto Rico. *N. Y. med. J.* **71**, 552—556 (1900).
 — (2) Report on 100 cases of ankylostomiasis in Puerto Rico. *Amer. Med.*, 5. u. 12. Sept. 1903.
 — (3) Control and eradication of hookworm disease. *Trans. internat. Congr. Hyg. a. Demog.* **1**, 739—751 (1912).
 — G. C. PAYNE and F. K. PAYNE: Acute uncinariasis from massive infestation and its implicatus. *J. amer. med. Assoc.* **101**, 843—847 (1933).
- AUGUSTINE, DONALD L.: (1) Hookworm disease on cotton mill villages of Alabama and Georgia: A study on the value of sanitation in a soil province heavily infested with hookworms. *J. ind. Hyg.* **8**, Nr 9, 382—391 (1926).
 — (2) Studies and observations on soil infestation with hookworm in Southern Alabama from October 1923 to September 1924. *Amer. J. Hyg.* **6**, März-Suppl., 63—79 (1926).
 — (3) Investigations on the control of hookworm disease. IX. On the position of the infective hookworm larvae in the soil. *Amer. J. Hyg.* **2**, Nr 2, 172—176 (1922).
 — (4) Investigations on the control of hookworm disease. VIII. Experiments on the migration of hookworm larvae in soils. *Amer. J. Hyg.* **2**, Nr 2, 162—171 (1922).
 — (5) Investigations on the control of hookworm disease. X. Experiments on the length of life infective hookworm larvae in soils. *Amer. J. Hyg.* **2**, Nr 2, 177—187 (1922).
 — (6) Investigations on the control of hookworm disease. XVI. Variation in length of life of hookworm larvae from the stools of different individuals. *Amer. J. Hyg.* **3**, Nr 2, 127—136 (1923).
 — (7) Investigations on the control of hookworm disease. XIX. Observations on the completion of the second ecdysis of *Necator americanus*. *Amer. J. Hyg.* **3**, Nr 3, 280—295 (1923).
 — (8) Investigations on the control of hookworm disease. XXII. Further observations on the migrations and the position of infective hookworm larvae in soils. *Amer. J. Hyg.* **3**, Nr 4, 416—419 (1923).
 — (9) Investigations on the control of hookworm disease. XXIII. Experiments on the factors determining the length of life of infective hookworm larvae. *Amer. J. Hyg.* **3**, Nr 4, 420—443 (1923).
 — M. HELMY and M. NAZMI: Ancylostomiasis and ascariasis in Egypt. *Amer. J. Hyg.* **11**, 136—148 (1930).
 — M. NAZMI, M. HELMY and EDWARD G. MCGAVRAN: The ovoparasite ratio for *Ancylostoma duodenale* and *Ascaris lumbricoides*. *J. of Parasitol.* **15**, 45—51 (1928).
 — and WILSON G. SMILLIE: The relation of the type of soils of Alabama to the distribution of hookworm disease. *Amer. J. Hyg.* **6**, März-Suppl., 36—62 (1926).
- BACHMANN, G. W. and R. RODRIQUEZ-MOLINA: Skin hypersensitiveness to hookworm-antigen. *Amer. J. trop. Med.* **12**, 279—284 (1932).
- BACIGALUPO, J.: L'auto-infection est-elle possible dans l'anquilostomose. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, No 29, 966, 967 (1925).
- BAERMANN: (1) Die Ankylostomiasis der Tropen und Subtropen. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, Bd. 6, S. 949—994. 1928.
 — (2) Über Ankylostomiasis, deren Ausbreitungsbedingungen durch die Bodeninfektion und deren Bekämpfung. *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië* **57**, Aft. 7, 579—669 (1917).
- BAILEY, CH. A. y O. DE LANDAZURI: La anquilostomiasis en las minas de España. *Bol. Tecn. Direccion Gen. Sanidad* **1**, 9 (1926).
- BAIS, W. J.: Über die Bedeutung des Tetrachlorkohlenstoffs für die Bekämpfung der (Ankylostomiasis) Wurmkrankheit im großen, und über die Giftigkeit des Mittels. *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië* **64**, H. 1, 151—178 (1924).
- BARNES, M. E. and H. R. O'BRIEN: Final report on hookworm survey and health propaganda work in the Kingdom of Siam. Health Section, The Siamese Red Cross Soc., Bangkok 1924.
 — and P. F. RUSSELL: Final Report on the survey of hookworm infection, general sanitary conditions and organized health work in the Straits Settlements. Publ. Nr 1, Straits Settlements Rural Sanitation Campaign, Singapore 1925.
- BASILE, COSIMO: Il parassitismo intestinale lungo il medio uebi Scabeli. *Ann. Med. nav. e colon.* **2**, H. 5/6, 269—281 (1927).
- BASSI, UGO: Quadro ematologico e numero dei vermi nella anchilostomiasi. *Med. del Lavoro* **1936**, 240—247.

- BELLER, K. F.: Hakenwurmseuche bei Schafen. *Z. Inf.krkh. Haustiere* **29**, 173 (1926).
- BERCOVITZ, NATHANIEL: (1) The practical aspects of hookworm control in China. *China med. J.* **39**, Nr 8, 673—681 (1925).
- (2) The hookworm problem in China. *China med. J.* **37**, Nr 7, 576—581 (1923).
- BERNY, P.: Tuberculose et ankylostomiase. *Hyg. Inst. Caqenne*.
- BEY, K. A. K.: La pollution du sol par les ankylostomes en Egypte. *Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ.* **28**, 1509, 1510 (1936).
- BIGGAM, A. G. and P. GHALIOUNGUI: Hexyl-resorcinol in the treatment of *Ancylostoma duodenale* infection. *J. trop. Med.* **35**, 353 (1932).
- BISHOP, H.: Notes on the use of Carbon, tetrachloride in Trinidad and Tobago. *J. Port-of-Spain med. Soc.* **1924**, 21—24.
- BOTIJA, FELIX, PASTOR: Über die Helminthiasis in der Bergwerksgegend von Utrillas. *Med. Pais. cálid.* **4**, 115—122 (1931).
- BOZZOLO e PAGLIANI: L'anemia al traforo del Gottardo. Milano 1880.
- O'BRIEN, HENRY: (1) Successful hookworm control with chenopodium-carbon tetrachloride. *Amer. J. publ. Health* **1925**, 696.
- (2) Hookworm control with chenopodium-carbon tetrachloride. *J. trop. Med.* **29**, 227 (1926).
- BRUNS, HAYO: (1) Die Ankylostomiasis in der gemäßigten Zone. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, Bd. 6, S. 907—948. 1928.
- (2) Wurmkrankheit der Bergleute (Ankylostomiasis). *Handbuch der gesamten Unfallheilkunde*, Bd. 2, S. 227—241.
- (3) Über Ankylostomiasis. *Dtsch. med. Wschr.* **1911 I**.
- (4) Versuche zur Frage der Desinfektion bei Ankylostomiasis. *Münch. med. Wschr.* **1905 I**.
- (5) Die Gefahr der Infektion mit *Ancylostoma duodenale* im Grubenbetrieb. *Münch. med. Wschr.* **1903 I**.
- (6) Die mikroskopische Untersuchung des Fäzes in ihrer Bedeutung für die Bekämpfung der Ankylostomiasis. (Ein Bericht über den Stand der Wurmkrankheit im Ruhrkohlengebiet nach 10jähriger Bekämpfung.) *Z. Hyg.* **78** (1914).
- (7) Die Bekämpfung der Wurmkrankheit (Ankylostomiasis) im rheinisch-westfälischen Ruhrkohlenbezirk. *Münch. med. Wschr.* **1904 I**.
- (8) Die Ankylostomiasis (Wurmkrankheit der Bergleute). *Hygiene-Organisation des Völkerbundes, Deutschland 1927*.
- (9) Durch Eingeweidewürmer bedingte Berufskrankheiten. *Handbuch der sozialen Hygiene und Gesundheitsfürsorge*, Bd. 2, S. 445—458.
- (10) Der heutige Stand der Ankylostomiasis in Deutschland nach 20jähriger rationeller Bekämpfung. *Arch. f. Hyg.* **95**, H. 5/6, 209—244 (1925).
- (11) Die Ankylostomiasis im deutschen Steinkohlenbergbau — ein überwundenes Problem. *Münch. med. Wschr.* **1933 I**, 425—430.
- (12) Ankylostomiasis bei mehreren aus Frankreich zurückgekehrten Kriegsgefangenen. *Münch. med. Wschr.* **1919 II**.
- u. GÄRTNER: Gutachten über den derzeitigen Stand und die weitere Bekämpfung der Ankylostomiasis im Oberbergamtsbezirk Dortmund, 1914.
- u. WILHELM HEINE: Der augenblickliche Stand der Ankylostomiasis (Hookworm disease) in den Tropen und Subtropen und Richtlinien für ihre Bekämpfung. *Zbl. Hyg.* **37**, H. 8, 449—465.
- LIEFMANN u. MÄCKEL: Die Vermehrung der eosinophilen Leukocyten bei Ankylostomiasis in diagnostisch-prophylaktischer Bedeutung. *Münch. med. Wschr.* **1905 I**.
- u. MÜLLER: Die Durchwanderung der Ankylostomalärven durch die menschliche Haut; die Bedeutung dieser Infektionsmöglichkeit für die Verbreitung und Bekämpfung der Wurmkrankheit. *Münch. med. Wschr.* **1905 II**.
- BROWN, H. W.: A study of the regularity of egg-production of *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus* and *Trichuris trichiura*. *J. of Parasitol.* **14**, Nr 2, 110—119 (1927).
- BUGNION: L'Ankyl. duodéal l'anémie du St.-Gotthard. *Rev. méd. Suisse rom.* **1881**, No 5 et 7.
- CADBURY, W. W.: Carbon tetrachloride in the treatment of uncinariasis. *Amer. J. trop. Med.* **4**, Nr 1, 13—21 (1924).

- CAIUS, J. F. and K. S. MHASKAR: (1) The correlation between the chemical composition of anthelmintics and their therapeutic values in connection with the hookworm inquiry in the Madras presidency. XVII. Antiseptics. *Indian J. med. Res.* **11**, Nr 1, 92—102 (1923).
- (2) The correlation between the chemical composition of anthelmintics and their therapeutic values in connection with the hookworm inquiry in the Madras presidency. XVIII. Cathartics. *Indian J. med. Res.* **11**, Nr 1, 103—109 (1923).
- CALDWELL, FRED C. and ELFREDA L. CALDWELL: (1) A dilution-flotation technic for counting hookworm ova in field surveys. *Amer. J. Hyg.* **6**, März-Suppl., 146—159 (1926).
- (2) The effect of sea-water on the development of hookworm ova and larvae (*Necator americanus*). *J. of Parasitol.* **13**, Nr 4, 270—282 (1927).
- CARR, HENRY P.: Observations upon hookworm disease in Mexico. *Amer. J. Hyg.* **6**, Juli-Suppl.-H., 42—61 (1926).
- CHANDLER, ASA C.: (1) Hookworm disease. London: Macmillan & Co. 1929.
- (2) The weighted mean egg count as an index of the amount of hookworm infection in community. *Amer. J. Hyg.* **9**, 480—489 (1929).
- (3) The measure of hookworm-infection in communities. *Ann. trop. Med.* **19**, 191 (1925).
- (4) The prevalence and epidemiology of hookworm and other helminthic infections in India. Pt. IX. North-West India (Punjab, Kashmir, Radputana, North-West frontier province, Baluchistan and Sind). *Indian J. med. Res.* **14**, Nr 4, 955—972 (1927).
- (5) The prevalence and epidemiology of hookworm and other helminthic infections in India. Pt. X. Central India and Bombay (central provinces, Central India agency and Gwalior Bombay Presidency except Sind and Hyderabad). *Indian J. med. Res.* **15**, Nr 1, 143—157 (1927).
- (6) The prevalence and epidemiology of hookworm and other helminthic infections in India. Pt. XI. Madras Presidency and Southern states. *Indian J. med. Res.* **15**, Nr 1, 159—180 (1927).
- (7) The prevalence and epidemiology of hookworm and other helminthic infections in India. Pt. XII. General Summary and Conclusions. *Indian J. med. Res.* **15**, Nr 3, 695—744 (1928).
- (8) The prevalence and epidemiology of hookworm and other helminthic infections in India. Pt. III. Central Western and Northern Bengal. *Indian J. med. Res.* **14**, Nr 2, 451—480 (1926).
- (9) The prevalence and epidemiology of hookworm and other helminthic infections in India. Pt. IV. Assam and the Hill areas of Eastern Bengal. *Indian J. med. Res.* **14**, Nr 2, 481—492 (1926).
- (10) The prevalence and epidemiology of hookworm and other helminthic infections in India. Pt. V. Tea estates of Assam and Bengal. *Indian J. med. Res.* **14**, Nr 2, 493 bis 504 (1926).
- (11) The prevalence and epidemiology of hookworm and other helminthic infections in India. Pt. I. Introduction and methods. *Indian J. med. Res.* **14**, Nr 1, 185—194 (1926).
- (12) The prevalence and epidemiology of hookworm and other helminthic infections in India. Pt. II. Eastern Bengal. *Indian J. med. Res.* **14**, Nr 1, 195—218 (1926).
- (13) Some factors affecting the propagation of hookworm infections in the Asansol Mining Settlement, with special reference to the part played by cockroaches in mines. *Indian med. Gaz.* **61**, Nr 5, 209—212 (1926).
- (14) Soil acidity and survival of hookworm larvae. *Indian med. Gaz.* **60**, Nr 10, 462 bis 464 (1925).
- (15) The epidemiology of hookworm and other helminth infektions on Assam tea estates. *Indian J. med. Res.* **13**, Nr 2, 407—426 (1925).
- (16) The rate of loss of hookworms in the absence of re-infections. *Indian J. med. Res.* **13**, Nr 3, 625—634 (1926).
- (17) Soil acidity and survival of hookworm larvae. *Indian med. Gaz.* **61**, Nr 1, 17, 18 (1926).
- (18) Animals as disseminators of hookworm eggs and larvae. *Indian med. Gaz.* **59**, Nr 11, 533—537 (1924).
- (19) The migration of hookworm larvae in soil. *Indian med. Gaz.* **60**, Nr 3, 105—108 (1925).

- CHANDLER, ASA C. and A. K. MUKERJI: Combined carbon tetrachloride and oil of chenopodium in the treatment of hookworm disease. A report on the treatment of 70 cases. *Indian med. Gaz.* **60**, Nr 4, 145—147 (1925).
- CHAUZY, M. L. et M. J. GAYE: Enquête sur le parasitisme intestinal en Tunisie chez les tirailleurs sénégalais, particulièrement au point de vue de l'ankylostomiase. *Arch. Méd. mil.* **89**, 101—108 (1928).
- CILENTO, R. W.: Some problems in hookworm disease at the state orphanage, Townsville. *Med. J. Austral.* **2**, Nr 16, 403—408 (1923).
- CLUVER, EUSTACE: Ankylostomiasis: Occurrence and possibility of spread in the Union of South Africa. *J. med. Assoc. Africa* **2**, Nr 12, 319—323 (1928).
- COOPER, A. T. and A. J. VALADA: The treatment of hookworm disease by carbon tetrachloride. *Mil. Surgeon* **52**, Nr 2, 187—189 (1923).
- CORT, WILLIAM W.: (1) Investigations on the control of hookworm disease. XXXIV. General summary of results. *Amer. J. Hyg.* **5**, Nr 1, 49—89 (Jan. 1925).
- (2) Variations in Hookworm disease. *J. of Parasitol.* **19**, Nr 2, 142—147 (Dez. 1932).
- (3) Hookworm campaign in the mines of California. *California State Bd. of Health, Bienn. Rep.* **25**, 78—81.
- (4) Notes on the effect of burial on infective hookworm larvae. *J. of Parasitol.* **12**, Nr 1, 33—38 (1925).
- (5) Lectures in helminthology. Lecture IV. Recent investigations on the control of hookworm disease. *J. of orient. Med.* **2**, Nr 1, 12—20 (1924).
- (6) A graphic analysis of certain factors in hookworm control. *Amer. J. trop. Med.* **2**, Nr 5, 449—462 (1922).
- JAMES E ACKERT, DONALD L. AUGUSTINE and FLORENCE KING PAYNE: Investigations on the control of hookworm disease. II. The description of an apparatus for isolating infective hookworm larvae from soil. *Amer. J. Hyg.* **2**, Nr 1, 1—50 (1922).
- — — and GEORGE C. PAYNE: Investigations on the control of hookworm disease. III. A discussion of the finding of unsheathed hookworm larvae in the soil. *Amer. J. Hyg.* **2**, Nr 1, 17—25 (1922).
- J. B. GRANT and N. R. STOLL: (1) Researches on Hookworm in China. XV. General summary of results. *Amer. J. Hyg.*, Okt. **1926**, Monogr. Ser. Nr 7, 380—398.
- — — (2) Problems and methods of Attack. *Amer. J. Hyg.* **1926**, Nr 7, 1—32.
- — — (3) Hookworm disease in China. *Nat. med. J. China* **11**, 282 (1925).
- and GEORGE C. PAYNE: (1) Investigations on the control of hookworm disease. VI. A study of the effect of hookworm control measures on soil pollution and infestation in a sugar estate. *Amer. J. Hyg.* **2**, Nr 2, 107—148 (1922).
- — (2) Investigations on the control of hookworm disease. VII. An epidemiologic study of hookworm disease in a cacao estate. *Amer. J. Hyg.* **2**, Nr 2, 149—161 (1922).
- WILLIAM A. RILEY and GEORGE C. PAYNE: (1) Investigations on the control of hookworm disease. XXVII. The study of an area in the mountains of Porto Rico, which had been influenced for twenty years by hookworm control measures. *Amer. J. Hyg.* **3**, Juli-Suppl., 73—84 (1923).
- — — (2) Investigations on the control of hookworm disease. XXVIII. A study of a heavily infested group of people on a sugar and coffee estate in Porto Rico, before and after treatment. *Amer. J. Hyg.* **3**, Juli-Suppl., 85—110 (1923).
- — — (3) Investigations on the control of hookworm disease. XXIX. A study of the relation of coffee cultivation to the spread of hookworm disease. *Amer. J. Hyg.* **3**, Juli-Suppl., 111—127 (1923).
- — — and ROLLA B. HILL: Investigations on the control of hookworm disease. XXVI. An epidemiologic study of a small village on the north coastal plain of Porto Rico. *Amer. J. Hyg.* **3**, Juli-Suppl., 61—72 (1923).
- LOUIS SCHAPIRO and N. R. STOLL: A study of reinfection after treatment with hookworm and ascaris in two villages in Panama. *Amer. J. Hyg.* **10**, 614—625 (1929).
- and N. R. STOLL: Studies on *Ascaris lumbricoides* and *trichuris Trichiura* in China. *Amer. J. Hyg.* **14**, Nr 3, 655—689 (1931).
- — W. C. SWEET, N. A. RILEY and LOUIS SCHAPIRO: Studies on hookworm, ascaris and trichuris in Panama, embodying the results of researches of an expedition to the republic of Panama, May to September, 1926. *Amer. J. Hyg.* **1929**, Monogr. Ser. Nr 7, 1—215.

- COVELL, G.: Ankylostomiasis among the troops in Dehra Dun. *Indian J. med. Res.* **13**, Nr 3, 539—546 (1926).
- CRAWLEY, H.: Eggs of ankylostoma caninum. *J. amer. vet. med. Assoc.* **66**, 487 (1925).
- CRUZ, W. O.: (1) Myeloide Metaplasie der Milz bei Ankylostomiasis. *Mem. Inst. Cruz (port.)* **28**, 2, 287—298 (1934).
- (2) Die Pathogenese der Anämie bei Hakenwurmkrankheit. *Mem. Inst. Cruz (port.)* **28**, 391—486 (1934).
- (3) Über das Knochenmark bei Ankylostomiasis. *Mem. Inst. Cruz (port.)* **27**, 4, 423—470 (1933).
- (4) Présence d'hémolysines dans les extraits de parasites intestinaux du chien (*Ancylostoma caninum* et *Toxocara canis*). *C. r. Soc. Biol. Paris* **114**, 139 (1933).
- (5) Pathogenese der Anämie bei der Ankylostomiasis. II. Bestimmende Ursachen der Regenerations- und Degenerationserscheinungen bei dieser Anämie und Beiträge zur Klärung ihres inneren Zustandekommens. *Mem. Inst. Cruz (port.)* **29**, 2, 263—486 (1934). — III. Blut- und Organveränderungen infolge einfacher Abtreibung von Ankylostomum und Necator bei stark anämisch gewordenen Personen. *Mem. Inst. Cruz (port.)* **29**, 2, 487—561.
- CUMMING, H. S.: L'ankylostomiase aux Etats-Unis. *Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ.* **28**, 1500—1508 (1936).
- DANIEL: The treatment of Hookworm and other intestinal helminthe infections with Hexylresorcinol under field conditions in Central America.
- DARRIBA, ANTONIO R. u. ABRIL CANOVAS MARIANO: Über Hakenwurmkrankheit in der Huerta de Murcia, S. 1935. Madrid: Commission permanente de investigaciones sanitarias 1933.
- DARLING, SAMUEL T.: (1) *Ancylostoma braziliense* de Faria, 1910, and its occurrence in man and animals. *Amer. J. Hyg.* **4**, 416—448 (1924).
- (2) Suggestions for the mass treatment of hookworm infection. *Lancet*, 10. Juli 1920, 69.
- (3) The hookworm index and mass treatment. *Amer. J. trop. Med.* **2**, Nr 5, 397—447 (1922).
- M. A. BARBER and H. P. HACKER: The treatment of hookworm infection. *J. amer. med. Assoc.* **70**, 499—507 (1918).
- and W. G. SMILLIE: Studies on hookworm infection in Brazil. First Paper. *Monogr. Rockefeller Inst. med. Res.* **1921**, 42.
- DAVID, N. A. and H. G. JOHNSTONE: Hephyresorcinol in the treatment of hookworm infection. *Amer. J. Hyg.* **17**, 287—296 (1933).
- DAVIS, NELSON C.: (1) Experiences with the Stoll egg counting method in an area lightey infected with hookworm. *Amer. J. Hyg.* **4**, 226 (1924).
- (2) Hookworm infection as influenced by the wearing of shoes. *Amer. J. trop. Med.* **5**, 81 (1925).
- DAY, B. H.: Anthelmintic work in Egypt. *Lancet* **1924 I**, 435.
- Der Große Herder: *Weltwirtschaftsatlas*. München: Kösel & Pustet 1933.
- DESTÉFANO, F. y R. F. VACCAREZZE: Tratamiento de la anquilostomiasis por el tetracoloruro de carbono. *Semana méd.* **1924**, No 10.
- DIKMANS, G.: The viability of hookworm eggs and larvae in pit latrines. *Amer. J. trop. Med.* **9**, 89 (1929).
- Distribution and control of hookworm disease in India. *Indian J. med. Res.* **10**, Nr 2, 295 bis 342 (1922).
- DOCHERTY, J. FRANK: (1) Value of carbon tetrachlorid as an anthelmintic. *J. amer. med. Assoc.* **81**, 454 (1923).
- (2) Hookworm infestation and reinfestation in Ceylon. A study of high incidence with a moderate degree of infestation. *Amer. J. Hyg.* **6**, März-Suppl., 160—171 (1926).
- DONOMAE, IMASATO: Über das Blutlipoid bei Ankylostomiasisanämien, nebst einem Anhang über den Blutzucker, das Serumeiweiß und die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutzellen. *Jap. J. med. Sci., VIII. Int. Med. etc.* **1**, Nr 3, 385—412 (1927).
- DUBROWINSKI, KRANZFELD, ROSENFELD, SALAMANDRA: (1) Untersuchungen bei verschiedenen Gruppen der Bevölkerung in Moskau und ihrer Umgebung auf Ankylostomiasis. *Gig. i. Épidem. (russ.)* **1927**, Nr 8.

- DUBROWINSKI, KRANZFELD, ROSENFELD, SALAMANDRA: (2) Zur Hakenwurmverbreitung in Turkmenistan. Zbl. Bakter. I Orig. **108**, 172—177 (1928).
- — — (3) Über die Verbreitung der parasitischen Würmer bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen in Moskau und die Wege der medizinischen Helminthologie. Staatl. San.-Hyg. Inst., Volkskommissariat f. Gesundheitswesen, Moskau. Zbl. Bakter. I Orig. **112**, 481—496 (1929).
- DUMAS, R.: Deparasitation intestinale par le tétrachlorure de carbone. Bull. Soc. Path. exot. **19**, 719 (1926).
- EISMA, MOLLE: The third stage larvae of *Ankylostoma caninum* and *Ankylostoma ceylanicum*. Tijdschr. nederl. dierkd. Ver.igg **9**, 72—76 (1928).
- ELLIOTT, J. J.: Ankylostomiasis in Natal (with discussion). Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **3**, Nr 4, 176—210 (1910).
- ESPIÉ, A.: (1) L'ankylostomiase en Tunisie dans les terrains cultivés et les campagnes. Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ. **29**, 778—783 (1937).
- (2) L'ankylostomiase dans le Sud Tunisien. Arch. Inst. Pasteur Tunis **19**, 59—65 (1930).
- (3) Parasitisme intestinal des adultes de l'île de Djerba. Arch. Inst. Pasteur Tunis **17**, No 2, 163—166 (1928).
- et L. DUTHU: Contribution à l'étude de l'ankylostomiase dans le sud tunisien. Arch. Inst. Pasteur Tunis **17**, No 1, 79—82 (1928).
- FACCIOLÀ, LUIGI: L'anchilostomiasi nella provincia di Messina. Ann. Igiene **35**, No 12, 1039—1049 (1925).
- FAUST, ERNEST CARROL: Human Helminthology. Philadelphia: Lea & Febiger 1929.
- WILLIAM A. HOFFMAN, CHARLES A. JONES and JOSÉ L. JANER: Studies on Schistosomiasis mansoni in Puerto Rico. II. The epidemiology and geographical distribution of Schistosomiasis mansoni in Puerto Rico. 2. A survey of intestinal parasites in endemic Schistosomiasis areas in Puerto Rico. Puerto Rico J. publ. Health **9**, 447—471 (1934).
- FELIX, A.: Hookworm in Palestine. Amer. J. trop. Med. **5**, Nr 4, 291—296 (1925).
- FISCHER, W. O.: (1) Studien zur Pathologie und Epidemiologie Ost-Afrikas.
- (2) Über eine Methode zum Abtöten von Hakenwurmlarven im Boden. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **32**, Nr 4, 163—175 (1928).
- u. A. J. ORENSTEIN: Die Hakenwurmkrankheit unter den Minenarbeitern am Witwatersrand. Abh. Auslandskde, NOCHT-Festschr. **1927**.
- FISCHOEDER, EDWARD: Serologische Untersuchungen bei Ankylostomiasis. Med. doswiadcz. i społ. (poln.) **1**, H. 5/7, 338—344 (1923).
- FORSTER u. LANDSBERG: The nature and cause of Hookworm anemia. Amer. J. Hyg. **20**, 259—290 (1934).
- FORSTER, A. O.: (1) On a probable relationship between anemia and susceptibility to hookworm infection. Amer. J. Hyg. **24**, 109—128 (1936).
- (2) Further observations on prenatal hookworm infection of dogs. J. of Parasitol. **21**, 302—308 (1935).
- (3) The immunity of dogs to ancylostoma caninum. Amer. J. Hyg. **22**, 65—105 (1935).
- FORT, M. A.: Investigation of hookworm conditions among pupils from six to ten years of age in four school districts in Decatur county, Georgia. South. med. J. **21**, 917 bis 920 (1928).
- FOSTER, A. O. and W. W. CORT: Further studies on the effect of a generally deficient diet upon the resistance of dogs to hookworm infestation. Amer. J. Hyg. **21**, 302—318 (1935).
- and S. X. CROSS: The direct development of hookworm after oral infection. Amer. J. trop. Med. **14**, 565—573 (1934).
- FUKUDU, AKIRA and FUJIRO KATSURADA: Über eine neue Species Necator. Trans. jap. path. Soc. **15**, 252, 253 (1925). (Nach Ref. v. SUZUKI.)
- FÜLLEBORN, FRIEDRICH: (1) Epidemiological observations on hookworm infection. Brit. med. J. **1929 I**, 755—759.
- (2) Bemerkungen über die Identifikation von Hakenwürmern. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **1924**, 12.
- (3) Zur Hamburger Deckglasauszählung für Hakenwurmeier. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **31**, 232 (1927).

- FÜLLBORN, FRIEDRICH: (4) Über das Verhalten der Hakenwurmlarven bei einer Infektion per os. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **30**, 638 (1926).
- (5) Nachweis von Ankylostomen und Strongyloides durch Plattenkultur. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **25**, 121 (1921).
- (6) Können Larven von *Ancylostoma duodenale* oder *Necator americanus* Creeping eruption verursachen? Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **34**, 220—223 (1930).
- (7) Über das Verhalten der Larven von *Strongyloides stercoralis*, Hakenwürmern und *Ascaris lumbricoides* im Körper des Wirtes und ein Versuch, es biologisch zu deuten. Beih. z. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **31**, Nr 2, 151—202 (1927).
- (8) Experimenteller Nachweis für den Übergang von Hakenwurmlarven aus dem Blute der Lungenarterien in die vom großen Kreislauf versorgten Organe. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **30**, H. 11, 679—684 (1926).
- (9) Eine Methode zur Isolierung von Hakenwurm- und anderen thermotaktischen Larven aus Gemischen mit freilebenden Erdnematoden. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **29**, H. 10, 470—478 (1925).
- (10) Über Taxis (Tropismus) bei *Strongyloides*- und *Ankylostomen*larven. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **28**, H. 4, 144—165 (1924).
- (11) Über den heutigen Stand der Ankylostomiasisbekämpfung in den Tropen. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **27**, H. 9, 320—328 (1923).
- (12) Die Anreicherung der Helmintheneier mit Kochsalzlösung. Dtsch. med. Wschr. **1920 I**, 714.
- ROBERTO L. DIOS u. JUAN A. ZUCCARINI: Bericht über eine im Auftrage der argentinischen Regierung unternommene Reise nach der Provinz Corrientes und nach Paraguay zum Studium der Hakenwurmbekämpfung mit Bemerkungen zur Frage der Immunität gegenüber Hakenwürmern. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **32**, 441—481 (1928).
- GAC, P. LE: L'helminthiase chez les Lobis (O.A.F). Bull. Soc. Path. exot. **23**, 727—731 (1930).
- GALLAGHER, JOSEPH F.: Hookworm in Porto Rican soldiers in Panama. Mil. Surgeon **56**, Nr 4, 430—447 (1925).
- GARDNER, GEORGE H., R. C. GROVE, R. K. GUSTAFSON, E. D. MAIRE, M. J. THOMPSON, H. S. WELLS and PAUL D. LAMSON: Studies on the pathological histology of experimental carbon tetrachloride poisoning. Bull. Hopkins Hosp. **36**, Nr 2, 107—133 (1925).
- GARIN, CH., S. DOUBROW et H. MOUNIER: (1) La résistance globale dans l'ankylostomose. C. r. Soc. Biol. Paris **98**, No 15, 1337, 1338 (1928).
- (2) Larves vivantes d'ankylostomes. Trouvées dans le fond d'une mine infestée. Lyon méd. **141**, No 23, 633 (1928).
- J. ROUSSET et B. GOUTHIER: L'ankylostome. Paris: Masson & Cie. 1932.
- GELLI, GIUSEPPE: Parassiti intestinali l'anemia nei bambini. Giorn. Clin. med. **6**, H. 4, 121—125 (1925).
- GIGLIOLI, GIORGIO: (1) La terapia dell'anchilostomiasi quale malattia sociale. Note su 5000 casi trattati col tetracolorure di carbonio. Policlinico, sez. med. **33**, H. 5, 263 bis 280 (1926).
- (2) A hookworm campaign in the interior of British Guiana—Mass treatment with carbon tetrachloride. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **18**, Nr 3, 111—116 (1924).
- GINNTA: Profilassi contro l'uncinariasi in Somalia. Ann. Med. nav. e colon. **39 I** (1933).
- GOITIA, FILOMENO y ISIDOR CASTILLO ODENAN: Die Ankylostomiasis in der Provinz Corrientes. Semana méd. **32**, No 15, 785—789 (1925).
- GOODEY, T.: A simple method of experimentation for skin infection with Hook-worm larvae. Proc. roy. Soc. Med. **15**, Nr 4, Sect. trop. Dis. a. Parasitol., 19, 20 (1922).
- GORDON, R. M.: (1) The effect of ankylostome, ascaris and trichuris infections on the health of the West African native. Ann. trop. Med. **19**, Nr 4, 429—460 (1925).
- (2) Ankylostomes recorded from sixtyseven post-mortems performed in Amazonas. Ann. trop. Med. **16**, Nr 2, 223—228 (1922).
- GRANT, J. B., W. W. CORT and W. S. KWEEI: Significance of Hookworm Infestation in North China. Amer. J. Hyg. **1926**, Nr 7, 115—124.
- GRAUBNER, FRIEDRICH: Überseeische Ankylostomiasis im Tropengenesungsheim Tübingen. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **36**, 429—439 (1932).

- GROMAŠEVSKY, L.: Versuch einer helminthologischen Massenuntersuchung in Odessa. Odessk. med. Ž. 5, 5—20, deutsche Zusammenfassung S. 20—22 (1930).
- HALL, MAURICE C.: Fragen des Parasitismus auf Hawai. Rev. Parasit. Clin. Labor. 2, 3, 367—383 (1936).
- and JACOB SHILLINGER: The effect of magnesium sulphate, simultaneously administered on the efficacy and safety of carbon tetrachlorid for the removal of hookworm. Amer. J. trop. Med. 4, Nr 1, 1—12 (1924).
- HAMPTON, G. G.: Use of carbon tetrachlorid for removal of hookworms in human beings. A preliminary report. Amer. J. trop. Med. 2, Nr 5, 381—387 (1922).
- HASLAM, J. F. C.: A short hookworm campaign in the Pomervon district, British Guiana. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. 20, Nr 5/6, 354—356 (1927).
- HASSLER, E.: Über Hakenwurminfektion und volkstümliche Antihelminthica in Paraguay. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 32, 409, 410 (1928).
- HAUSHEER, W. C. and C. A. HERRICK: The place of the smear in hookworm diagnosis. Amer. J. Hyg. 6, Juli-Suppl.-H. 136—148 (1926).
- — and A. S. PEARSE: Evaluation of the methods of Stoll and Lane in light hookworm infections, and accuracy in diagnosis of the Willis feratation method. Amer. J. Hyg. 6, Juli-Suppl.-H., 118—135 (1926).
- HEADLEE, W. H.: Epidemiological studies of helminth infections in an Egyptian village. Soil pollution and soil infestation. Amer. J. Hyg. 18, 695—711 (1933).
- HEES, HERMANN: Die Wurmkrankheit, unter besonderer Berücksichtigung der nervösen Erscheinungen, Temperatursteigerung und Allotriophagie. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 30, H. 4, 141—148 (1926).
- HEINE, WILHELM: Der augenblickliche Stand der Ankylostomiasis (Wurmkrankheit) in den Tropen und Subtropen. Diss. med. Akademie, Düsseldorf 1936.
- HERNANDEZ PACHECO DIEGO: Das Problem der Ankylostomiasis in den Bergwerken Spaniens. Med. Pais. cálid. 1, 39—53 (1928).
- et FELIX PASTOR BOTIJA: Über endemische Helminthiasis im Ebrodelta. Med. Pais. cálid. 2, 336—351 (1929).
- HERRICK, C. A.: A quantitative study of infections with Ankylostoma caninum in dogs. Amer. J. Hyg. 8, Nr 2, 125—157 (1928).
- HEYDON, G. M.: (1) Observations on conditions affecting hookworm ova and larvae. Med. J. Austral. 2, 640—645 (1927).
- (2) The effect of light and of drying on infective hookworm larvae. Med. J. Austral. 2, Nr 18, 611—614 (1927).
- HILL, ROLLA B.: (1) Public health progress in Porto Rico. Amer. J. trop. Med. 5, 211 (1925).
- (2) The Estimation of the number of Hookworms harbored, by the use of the dilution egg count method. Amer. J. Hyg. 6, 19—41 (1926).
- (3) Hookworm reinfestation for three years after treatment in a sanitized area in Porto Rico, and its bearing on permanent Hookworm control in the group studied. Amer. J. Hyg. 6, 103—117 (1926).
- (4) The amount and distribution of hookworm infestation in Porto Rico, p. 8. San Juan: Bureau of supplies, printing a. transportal. 1927.
- (5) Hookworm infestation in an unsanitated district, after an intensive treatment campaign. J. prevent. Med. 1, Nr 8, 537—545 (1927).
- (6) Hookworm reinfestation in sanitized and unsanitated areas. South. med. J. 18, Nr 9, 665—668 (1925).
- (7) Investigations on the control of hookworm disease. XXV. The use of the egg-counting method in an intensive campaign. Amer. J. Hyg. 3, Juli-Suppl., 37—60 (1923).
- (8) Investigations on the control of hookworm disease. Amer. J. Hyg. 3, Juli-Suppl., 1—36 (1923).
- and ENRIQUE TEJERA: Esquistosomiasis en Rincón Dél Valle (Venezuela). Med. Pais. cálid. 1933, No 6.
- HIRST, L. F.: (1) Observations on the viability of hookworm larvae. Ceylon J. Sci. 1, 15 (1924).
- (2) Hookworm disease and Ceylon sewage works. Ceylon J. Sci. 2, 245—275 (1932).
- (3) Soil acidity and survival of hookworm larvae. Indian med. Gaz. 61, Nr 1, 14—17 (1926).

- HIRST, L. F.: (4) Investigations on the epidemiology of hookworm disease in Colombo. Pt. I. On the isolation and identification of infective nematode larvae. Pt. II. Observations on the viability of hookworm larvae. Sonderdruck aus: Ceylon J. Sci., Sect. D. Med. Sci. 1924, 1—31.
- HOBSON, SAM: Carbon tetrachloride in the treatment of hookworm disease with report of cases. New Orleans med. J. 76, Nr 2, 80—84 (1923).
- HOSONE, SANZO: Über die Pathogenese der Anämie bei Ankylostomiasis. Trans. jap. path. Soc. 12, 24, 25 (1922).
- HOWARD, H. H.: Study in hookworm infestation in Jones county Mississippi 1924. South. med. J. 18, Nr 9, 668—672 (1925).
- HUNG, LEE-LU: (1) Statistik über den Prozentgehalt an Eosinophilen bei Ankylostomiasis, Trichuriasis und Ascariidosis in Peking, China. Abh. Auslandskde, NOCHT-Festschr. 26, 207 (1927).
- (2) Über den Nachweis von Hakenwurmeiern im Kote, den Wert ihrer quantitativen Bestimmung und eine einfache neue Methode für letztere. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 30, 399—421 (1926).
- HUDSON, E. H. and A. L. JOUNG: Hookworm disease in the Arab of the Middle Euphrates. Ann. trop. Med. 27, 207—212 (1933).
- HUSSAMEDDIN: Sur l'ankylostomiasie répandue dans le département de Rizé en Turquie et sur la lutte entreprise contre cette maladie. Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ. 23, 1824—1828 (1931).
- ISHIKAWA, S.: On the results of repeated faecal examinations of Japanese and Chinese in-patients of the hospital Manchuria medical college and results of examination of faeces of Mongolians. J. of orient. Med. 11, 142, 143 (1929).
- JACOBS, W. P.: (1) A periodic mass treatment programme as a temporary measure to control Hookworm disease in Ceylon. Ceylon J. Sci., Sect. D. Med. Sci. 2 II, 41—50 (1929).
- (2) Value of periodic mass treatment in controlling Hookworm disease. Ceylon J. Sci., Sect. D. Med. Sci. 2 II, 51—57 (1929).
- (3) Hookworm infection rates in eleven southern states. As revealed by resurveys in 1920—1923. J. Amer. med. Assoc. 82, Nr 20, 1601, 1602 (1924).
- J. F. KENDRICK and W. C. SWEET: Hookworm incidence and intensity in South India by districts. Indian J. med. Res. 23, 441—446 (1935).
- JAEGGER, CARL: Zur Endemie der Ankylostomiasis in den Siedlungsgebieten deutscher Einwanderer in Südamerika. Münch. med. Wschr. 1923 II, 1200.
- JITTA, J.: Quelques données sur l'ankylostomiasis en Hollande. Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ. 28 (1936).
- JOYEUX, CH.: Wurmuntersuchungen im Gebiet von Marseille. Rev. Parasit. Clin. Labor. 2, 3, 413—419 (1926).
- KALANTARIAN, E. W.: Zur Kenntnis der Helminthenfauna der Kinder Armeniens nach den Ergebnissen der helminthenoskopischen Untersuchungen. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 30, H. 2, 76—86 (1926).
- KELLER, A. E.: A comparison of the efficiency of the Stoll egg counting technique with the simple smear method in the diagnosis of hookworm. Amer. J. Hyg. 20, 307—316 (1934).
- J. L. GOOGE, H. B. COTTRELL, D. G. MILLER jr. and R. H. HARVEY: Clinical study under controlled conditions of 1083 children with hookworm. J. amer. med. Assoc. 105, 1670—1675 (1935).
- LEATHERS and BISHOP: A state-wide study of the human intestinal helminths in Tennessee. J. prevent. Med. 6, 161—184 (1932).
- KENDRICK, I. F.: The length of life and the rate of loss of the hookworms, *Ancylostoma duodenale* and *Necator americanus*. Amer. J. trop. Med. 14, 363—379 (1934).
- KHALIL, M.: (1) Some factors influencing the spread of ankylostomiasis and bilharziasis in Egypt. Abh. Auslandskde, NOCHT-Festschr. 26, 232 (1927).
- (2) Note on the toxicity of carbon tetrachlorid. Lancet 1926 I, 547.
- (3) The pail closet as an efficient means of controlling human helminth infection as observed in Tura Prisa, Egypt, with a discussion on the source of *Ascaris* infection. Ann. trop. Med. 25, 35—62 (1931).

- KHALIN, M.: (4) Thermotropism in ankylostome larvae. Proc. roy. Soc. Med. **15**, Nr 4, Sect. trop. Dis. a. Parasitol. **16**—18 (1922).
- (5) Ankylostomiasis and bilharziasis in Egypt. Rep. a. Notes. Publ. Health Labor., Cairo, Ministry of the Interior, Dep't. of publ. Health, Egypt, Nr 6, p. 196.
- KINGSBURY, A. NEAVE: On the carbon tetrachloride treatment of ankylostomiasis with a note on the hookworms of Penang. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **19**, Nr 7, 397—404 (1926).
- KOFOID, CHARLES A.: (1) The geographical distribution of hookworm infection in the United States, detected in army recruits. Amer. J. trop. med. **2**, Nr 5, 389—396 (1922).
- (2) Hookworm and amoebiasis in California. California State J. Med., Sept. **1900**.
11. Kongreß der Bakteriologen, Epidemiologen und Sanitätsärzte der U.d.S.S.R. Leningrad, 21.—26. Mai 1928. Zusammengestellt von S. B. DUBROWINSKI (Moskau) und L. BRËGMANN (Magdeburg). Ref. Zbl. Bakter. **92**.
- KORKE, VISHNU T.: (1) Observations on Ankylostomiasis in some areas in British India. Pt. III. Ankylostomiasis in the Bihar area. Indian J. med. Res. **14**, Nr 2, 383—407. (1926).
- (2) Observations on the life history of hookworm in nature. Indian J. med. Res. **13**, Nr 2, 301—320 (1925).
- (3) Observations on ankylostomiasis in some areas in British India. Indian J. med. Res. **13**, Nr 8, 493—524 (1926).
- LAKE, G. G.: Carbon tetrachloride. A drug proposed for the removal of hookworms, with special reference to its toxicity for monkeys when given by stomach tube in repeated doses. Publ. Health Rep. **37**, Nr 19, 1123—1126 (1922).
- LALLEMENT, AVÉ M.: (1) Die Hakenwurmbekämpfung in West-Flores (1923—1927). Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **32**, 175—178 (1928).
- (2) Die Ankylostomiasis in Mänggarai en hare bestriding. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **65**, Nr 3, 395 (1925).
- LAMBERT, S. M.: (1) Hookworm disease in the South Pacific.
- (2) Mass treatment for hookworm disease justifies itself. J. trop. Med. **31**, 113—115 (1928).
- (3) Carbon tetrachlorid in the treatment of hookworm disease. Observations in twenty thousand cases. J. amer. med. Assoc. **79**, Nr 25, 2055—2057 (1922).
- (4) Carbon tetrachlorid in the treatment of hookworm disease. Observations on fifty thousand cases. J. amer. med. Assoc. **80**, Nr 8, 526—528 (1923).
- LAMBINET, J.: (1) L'Ankylostomiase vaincue. Rév. d'Hyg. **1923**, No 8.
- (2) L'Ankylostomiase vaincue dans le bassin de Liège. Rév. d'Hyg. **45**, No 8, 673—685 (1924).
- LAMSON, P. O., BROWN, ROBBINS and WARD: Field treatments of Ascariasis, Ancylostomiasis and Trichuriasis with Hexylresorcinol. Amer. J. Hyg. **13**, Nr 3, 803—822 (1931).
- MINOT and ROBBINS: The prevention and treatment of carbon tetrachloride intoxication. J. amer. med. Assoc. **90**, 345 (1928).
- MOLLOY and BROWN: Field studies of the anthelmintic action of Ortho-Heptylphenol and 6-Hexyl-Meta-Cresol against *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus* and *Trichuris Trichiura*. Amer. J. Hyg. **21**, Nr 1, 188—189 (1935).
- LANDSBERG, J. W. and S. X. CROSS: The blood picture in acute fatal infestations with *Ancylostoma caninum*. J. of Parasitol. **21**, 130—132 (1935).
- and A. O. FOSTER: The white cell picture in hookworm disease of dogs. Amer. J. Hyg. **25**, 141—149 (1937).
- LANE, C.: (1) The taxies of infective hookworm larvae. Ann. trop. Med. **27**, 237—250 (1933).
- (2) The mass diagnosis of hookworm infection. Amer. J. Hyg. **8**, Mai-Suppl.-Nr, 1 bis 148 (1928).
- (3) Migration of hookworm larvae from cultures. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **21**, Nr 4, 309—314 (1928).
- (4) The mass diagnosis of ankylostome infestation. Pt. XIV. Criticisms, constructive and otherwise. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **19**, Nr 3, 156—176 (1925).
- (5) The mass diagnosis of ankylostome infestation. Pt. XV. Criticisms: Scientific, legalistic and pontifical. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **20**, Nr 7, 455—477 (1927).
- LAVERGNE, J.: Le traitement de l'ankylostomiasis par la méthode italienne au chloroforme-huile de ricin. Bull. Soc. Path. exot. **28**, 441—443 (1935).

- LEACH, C. N.: Carbon tetrachlorid in the treatment of hookworm disease. *J. amer. med. Assoc.* **78**, Nr 23, 1789, 1790 (1922).
- BENJAMIN SCHWARTZ and FLORENCE DIXON LEACH: Hookworm disease: A clinical entity in the Philippine islands. *Philippine J. Sci.* **23**, Nr 1, 105—121 (1923).
- LEGER, D. MARCEL: (1) L'ankylostomiase dans nos colonies de l'Afrique occidentale française. *Rev. prat. Mal. Pays chauds* **7**, No 6, 308—321 (1927).
- (2) L'Ankylostomiase dans les colonies françaises. *Ann. Méd. et Pharm. Colon.* **23**, No 1, 81 (1925).
- LINDTROP, HARRY: Die endemischen Brutstätten der Ankylostomiasis in Transkaukasien. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **29**, H. 11, 666—668 (1925).
- LISSNER, L.: Stuhluntersuchung von 500 philippinischen Schulkindern. *Münch. med. Wschr.* **1928 II**, 1163.
- LÖHLEIN: Beiträge zur Pathologie der Eingeborenen von Kamerun. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **1912**.
- LÖRINCZ, FERENC.: (1) Die Häufigkeit der Intestinalwürmer und ihrer Eier in Ungarn. *Orv. Hetil. (ung.)* **1930 I**, 229—233.
- (2) Anchylostomiasis sine morbo. *Frankf. Z. Path.* **48** (1935).
- (3) Hookworm disease in Hungary. Veröff. Depart. of Mening, Sopron, Ungarn **1935**.
- LUTRARIO, A., A. ILVENTO et M. MAZZITELLI: La diffusion actuelle de l'ankylostomiase en Italie et dans les colonies. *Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ.* **28**, 1488—1499 (1936).
- LUTZ, A.: Über Ankylostomum und Ankylostomiasis. *Slg klin. Vortr.* **1885**, Nr 255/256.
- MACHWILADSE, N. u. DIDEBULIDSE: Über endemische Herde von Ankylostomiasis in Grusien. *Russk. Ž. trop. Med.* **5**, H. 1 (1927).
- MAKHVILADZÉ, N. et G. DIDEBOULIDZE: L'endémie d'ankylostomiase en Géorgie. *Bull. Soc. Path. exot.* **19**, No 10, 891—896 (1926).
- MALVOZ: Le sang dans l'Ankylostomiase. *Le Scalpel* **1903**.
- MANALANG, CHRISTOBAL: (1) Hookworm infestation among Japanese immigrants and residents. *Trans. 6th Congr. Far East. Assoc. trop. Med., Tokyo 1925* **1**, 369—377 (1926).
- (2) Effect of carbon tetrachloride, chenopodium and thymol on the ova of exelled hookworms. *Philippine J. Sci.* **32**, Nr 4, 507—511 (1927).
- (3) Ankylostomiasis: Relation between number of ova per gram of formed stool and number of female worms harbored by the host. II. *Philippine J. Sci.* **33**, No 1, 47—65 (1927).
- (4) Critical tests of hookworm remedies on man. *Amer. J. trop. Med.* **7**, Nr 1, 57—60 (1927).
- (5) Ankylostomiasis: Comparative efficiency of carbon tetrachloride, chenopodium and thymol in the treatment of hookworm infection. *J. trop. Med.* **29**, Nr 7, 101—103 (1926).
- (6) Ankylostomiasis: III. Hookworm counts and classification among hospital patients. *J. Philippine Islands med. Assoc.* **6**, Nr 6, 192—196 (1926).
- (7) A hookworm campaign in Cebu. *Philippine J. Sci.* **27**, Nr 4, 483—493 (1925).
- (8) Note on *Ancylostoma braziliense* as a human parasite in the Philippines. *J. of Parasitol.* **11**, Nr 2, 20 (1924).
- MANOUVRIEZ: Note sur l'anémie des mineurs et l'ankylostomiasie. *Loire méd.* **1884**, 241.
- MAPLESTONE, P. A.: (1) A simple method of growing hookworm larvae. *Indian J. med. Res.* **22**, 203—214 (1934).
- (2) The rate of development of hookworm eggs. *Indian med. Gaz.* **70**, 362 (1935).
- (3) Observations on the development of hookworm larvae. Part II. *Ann. trop. Med.* **20**, 167 (1926).
- (4) The species distribution of hookworms in India. *Hookworm Research. Labor., School of trop. Med., Calcutta.* *Indian med. Gaz.* **64**, 371—373 (1929).
- (5) The rate of loss of hookworm eggs from faeces. *Indian med. Gaz.* **63**, Nr 6, 324—326 (1928).
- (6) A critical examination of Stoll's method of counting hookworm eggs in faeces. *Ann. trop. Med.* **13**, Nr 2, 189—194 (1924).
- and A. K. MUKERJI: The passage of hookworms after treatment. *Indian med. Gaz.* **70**, 320 (1935).
- MAYER, M.: Ankylostomiasis in Britisch-Indien. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **1920**, 133.

- MACDONALD, T. F.: Experiences of ankylostomiasis in Australia (with discussion). *J. trop. Med.* **11**, 25—29 (1908).
- MARTIN, S. H.: Hookworm disease in Korea. With special reference to its treatment. *China med. J.* **42**, Nr 3, 187—191 (1928).
- MCCOY, O. R.: Immunity reactions of the dog against hookworm under conditions of repeated infection. *Amer. J. Hyg.* **14**, 268—303 (1931).
- MCVAIL, J. BORLAND: (1) Preliminary note on septic tank latrines in relation to hookworm disease. *Indian J. med. Res.* **9**, Nr 4, 806—808 (1922).
- (2) The blood count in ankylostomiasis. A warning. *Indian med. Gaz.* **57**, Nr 10, 366, 367 (1922).
- MEGAW, J. W. D.: Report on hookworm infection in the United Provinces. *Indian J. med. Res.* **7**, Nr 4, 840—863 (1920).
- MELCHIOR-KOOPMANN, P. C. u. P. W. L. PENNIS: Methode zur Beurteilung von Ankylostomeninfektion bei einer Bevölkerung. *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië* **67**, H. 5, 755—761 (1927).
- MENSE: Handbuch der Tropenkrankheiten, 1930.
- MHASKAR, R. S.: (1) A note on the reliability of post-treatment diagnosis of helminth infections. *Indian J. med. Res.* **11**, 743 (1924).
- (2) Hookworm infection in the soil. *Indian J. med. Res.* **11**, Nr 3, 951—960 (1924).
- (3) Report of the ankylostomiasis in quiry in Madras. *Indian med. Mem.* **1**, 1—95 (1924).
- (4) Mass treatment of hookworm infection. *Indian med. Gaz.* **57**, Nr 6, 208—210 (1922).
- (5) The diagnosis of hookworm infection. *Indian J. med. Res.* **10**, Nr 3, 665—686 (1923).
- and J. F. KENDRICK: (1) Anti-hookworm campaign in the tea estates of Madras. *Indian J. med. Res.* **11**, Nr 1, 52—64 (1923).
- — (2) A note on the interval for re-treatment of hookworm infection. *Indian J. med. Res.* **11**, Nr 1, 234—236 (1923).
- MIRRA, GUIDO: L'anchilostomiase nella Somalia italiana meridionale. Note su 4000 casi accertati lungo il medio uebi-scebeli. *Ann. Med. nav. e colon.* **2**, 181—192 (1929).
- MOLLOW, W.: Über das Seretin, einen reinen Tetrachlorkohlenstoff, als Wurmbabtreibungsmittel. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **32**, H. 6, 329, 330 (1928).
- MORGAN, JULIA: Intestinal parasitism in Tsinan. As observed in 1273 routine feces examinations during a period of 17 months. *China med. J.* **41**, Nr 10, 847—852 (1927).
- MORGAN, M. T.: L'ankylostomiasis en Grande-Bretagne. *Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ.* **28**, 1516, 1517 (1936).
- MTSCHELIDSE, I. S.: Zur Frage der Verbreitung in Adscharistan der Helminthiasis und im besonderen der Ankylostomiasis. *Russk. Ž. trop. Med.* **5**, H. 5 (1927).
- MUENCH, H.: Some correlations between number of ankylostomes found, number of treatments previously given to cure and age of patient treated. *Amer. J. Hyg.* **3**, Nr 6, 649—651 (1923).
- MUKERJI, A. K.: Physical efficiency in hookworm infection. A preliminary report. *Indian med. Gaz.* **62**, Nr 10, 562—565 (1927).
- NAGOYA, TAKEGUMA: (1) Fate of Anchylostoma caninum larvae orally of percutaneously transmitted to the proper host, dog fed on vitamin deficient diet. II. Experiment on puppies fed on the diet deficient in Vitamin B. *Clin. Dep., Government Inst. of Infect. Dis., Imp. Univ. Tokyo. Jap. J. of exper. Med.* **9**, 587—593 (1931).
- (2) Fate of Anchylostoma caninum larvae orally of percutaneously transmitted to the proper host, dog fed on vitamin deficient diet. III. Histological investigation on puppies fed on vitamin A deficient diet, those fed on Vitamin B deficient diet and those fed on normal diet. *Clin. Dep., Government Inst. of Infect. Dis., Imp. Univ. Tokyo. Jap. J. of exper. Med.* **9**, 595—602 (1931).
- (3) Fate of Anchylostoma caninum larvae orally of percutaneously transmitted to the abnormal host (white mouse) fed on vitamin deficient diet. IV. Experiment on the normal white mouse, white mouse fed on vitamin A deficient diet and white mouse fed on vitamin B deficient diet. *Clin. Dep., Government Inst. of Infect. Dis., Imp. Univ. Tokyo. Jap. J. of exper. Med.* **9**, 603—611 (1931).
- NAKAJIMA, KATSUMI: (1) Experimental study on the development of Anchylostoma duodenale. I. Development in the rabbit of larvae of Anchylostoma duodenale Dubini previously treated with the cell emulsion of human organs. *Clin. Dep., Government Inst. of Infekt. Dis., Imp. Univ. Tokyo. Jap. J. of exper. Med.* **9**, 553—568 (1931).

- NAKAJIMA, KATSUMI: (2) Experimental study on the development of *Anchylostoma duodenale*. II. The development of larvae of *Anchylostoma caninum* Ercolani in the normal host, and in the abnormal hosts, rabbit, guinea pig, and white rat. Clin. Dep., Government Inst. of Infect. Dis., Imp. Univ. Tokyo. Jap. J. of exper. Med. **9**, 569—572 (1931).
- (3) Experimental study on the development of *Anchylostoma duodenale*. III. Development of larvae of *Anchylostoma duodenale* Dubini obtained from the lung of percutaneously infected puppy and subsequently given to rabbit. Clin. Dep., Government. Inst. of Infect. Dis., Imp. Univ. Tokyo. Jap. J. of exper. Med. **10**, 115—122 (1932).
- NAPIER, L. E. and C. R. DAS GUPTA: Haematological studies in Indians. Part VI. Investigations in 100 cases of marked anaemia amongst teagarden coolies. Indian J. med. Res. **24**, 855—910 (1937).
- NARITA, SADA AKI: Biochemische, zum Zweck der Erforschung des Wesens der Anämie bei Anchylostomiasis angestellte Untersuchungen. Z. klin. Med. **103**, 452 (1926).
- NAUCK, ERNST G.: Zur Hakenwurmverbreitung in Costa Rica. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **32**, 482—484 (1928).
- NOVIJ, J. A. DE: Untersuchung über das Vorkommen von Ankylostomularven im Boden der Umgebung von Ansiedlungen in Batava. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **62**, H. 3, 290—305 (1922).
- OKADA, RYOICHI: Experimental studies on the oral and percutaneous infection of *Anchylostoma caninum* (I.). Jap. J. of exper. Med. **9**, 209—222; (II.) 223—235; (III.) 237 bis 267; (IV.) 269—280 (1931).
- OLDT, F.: Hookworm in Kwang Tung and some suggestions for its readication. China med. J. **40**, Nr 3, 240—248 (1926).
- OTTO, G. F. and W. W. CORT: The present Status of Hookworm in the South. J. amer. med. Assoc. **1931**.
- — and A. E. KELLER: Environmental studies of families in Tennessee infested with ascaris, trichuris and hookworm. Amer. J. Hyg. **14**, 156—193 (1931).
- PAYNE, FLORENCE KING: (1) Investigations on the control of hookworm disease. XI. Vertical migration of infective hookworm larve in the soil (preliminary report). Amer. J. Hyg. **2**, Nr 3, 254—263 (1922).
- (2) Investigations on the control of hookworm disease. XIV. Field experiments on vertical migration of hookworm larvae. (Preliminary report.) Amer. J. Hyg. **3**, Nr. 1, 46—58 (1923).
- (3) Investigations on the control of hookworm disease. XXX. Studies on factors involved in migration of hookworm larvae in soil. Amer. J. Hyg. **3**, Nr 5, 547—583 (1923).
- (4) Investigations on the control of hookworm disease. XXXI. The relation of the physiological age of hookworm larvae to their ability to infect the human host. Amer. J. Hyg. **3**, Nr 5, 584—997 (1923).
- PAYNE, GEORGE C., WILLIAM W. CORT and WILLIAM A. RILEY: Investigations on the control of hookworm disease. XX. Human infestation studies in Porto Rico, by the egg-counting method. Amer. J. Hyg. **3**, Nr 3, 315—338 (1923).
- PEARSON, H. R.: Hookworm disease and the general practitioner. Med. J. Austral. **1**, Nr 13, 314, 315 (1925).
- PEIPER, O.: Über den Infektionsmodus der Ankylostomiasis in Deutsch-Ostafrika. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **16**, Beih., 541—570.
- PENSO, G.: (1) I concimi chimici nella profilassi dell'Anchilostomiasis nelle campagne, ricerche sperimentali. Ann. Igiene **1933**, 352—360.
- (2) Studi sull'anchilostomiasis. I. mem. Sopra un nuovo meccanismo di infestazione degli sclerostomidi. Ann. Med. nav. e colon. **1**, 24—27 (1931).
- (3) Studi sull'anchilostomiasis. II. mem. Sull'uso del tetrachloruro di carbonio e dell'olio chloroformico nella terapia dell'anchilostomiasis. Ann. Med. nav. e colon. **1**, 289—300 (1931).
- PERERA, DAVID: Ankylostomiasis. Some notes on 4000 cases, treated from October 1914 to April 1925. Trans. 6th Congr. Far East. Assoc. trop. Med., Tokyo 1925. **1**, 341—346 (1926).

- PERGHER, J.: L'épidémiologie des Helminthiases chez les indigènes au Mayumbe (Congo belge). *Ann. Soc. belge Méd. trop.* **12**, 59—100 (1932).
- PERRONCITO: Osservazioni elmintologiche relative alla malattia endemica negli operai del Gottardo. *Atti Accad. Lincei* **4** (1880).
- PESSOA, SAMUEL B.: Experiments in the treatment of hookworm disease with carbon tetrachlorid and ascaridol. *South. med. J.* **17**, Nr 9, 673—676 (1924).
- PEÑA CHAVARRIA, A. u. WERNER ROTTER: Untersuchungen über die Hakenwurmanämie. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **39**, 505—516 (1935).
- PEYRE, E. L.: (1) Le tétrachlorure de carbone dans le traitement de l'ankylostomiasis. *Bull. Soc. Path. exot.* **17**, 145 (1924).
- (2) Contribution à la thérapeutique et la prophylaxie de l'ankylostomiasis. *Bull. Soc. Path. exot.* **16**, No 2, 98—100 (1923).
- PHIPPEN, HARRY, G.: The treatment of ankylostomiasis with beta-naphthol and thymol. *Brit. med. J.* **1923**, Nr 3244, 371.
- PIGULEWSKY, S. W.: Beitrag zur Frage der Ankylostomiasis in Mittelasiien. *Med. Mysl' Usbekistana (russ.)* **1927**, Nr 3.
- PODIAPOLSKA: L'ankylostomiasis en U.R.S.S., *Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ.* **1936**, 1518—1520.
- POPOW, P.: Erfolge der Helminthologie in Rußland während der letzten 10 Jahre. *Gig. i Épidem. (russ.)* **6**, Nr 8, 66—72 (1927).
- PRAWIROHARJO, R. SARWONO: Die Dichtigkeit der Minenwurminfektion im Kampong Tyasem Kaler (Regentschaft Pandeglang). *Geneesk. Tijdschr. Nederl-Indië* **70**, 1219—1227 (1930).
- PRICE, E. W.: *Ancylostoma braziliense* de Faria 1910 a parasite of the dog in the United States. *J. amer. vet. med. Assoc.* **69**, 490 (1926).
- PROWE, H.: Ankylostomiasis in Central-Amerika. *Virchows Arch.* **157**, 458—474 (1899).
- PULCHER, F.: Come si combatte l'anchilostomiasis. *Igiene mod.* **22**, 355—359 (1929).
- QUEMENER, E.: Contributions à l'étude de la symptomatologie de l'ankylostomiasis. *Rev. Méd. trop.* **20**, No 2, 36—38 (1928).
- RAVINA, A.: Intoxication par le tétrachlorure de carbone et son traitement par la médication calcique. *Presse méd.* **1933**, 809, 810.
- REBELLO, SILVIO, S. F. GOMES DA COSTA et J. TOSCANO RICO: (1) Sur la sensibilité de l'ankylostome à l'action de diverses substances. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, No 12, 993—995 (1928).
- — (2) Réactions de l'*Ancylostoma* étudiés par la méthode graphique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, No 6, 475—477 (1928).
- Researches on hookworm in China. Embodying the results of the work of the China hookworm commission, June 1923 to Novembre 1924. *Amer. J. Hyg.* **1926**, Monogr. Ser. Nr 7, 1—398.
- RHO, FILIPPO: La lotta contro l'anchilostomiasis. *Problema nazionale e mondiale e piu specialmente tropicale. Giorn. ital. Mal. esot.* **2**, 497—502 (1929).
- RHOADS, C. P., W. B. CASTLE, G. C. PAYNE and H. A. LAWSON: (1) Hookworm anemia: Etiology and treatment with especial reference to iron. *Amer. J. Hyg.* **20**, 291—306 (1934).
- — — (2) Observations on the etiology and treatment of anemia with Hookworm infektion in Puerto Rico. *Medicine* **13**, Nr 3, 317—375 (Sept. 1934).
- RICE, E. MILFORD: Mass treatment for hookworm infection on tea estates in Assam. *Indian med. Gaz.* **62**, Nr 3, 126—129 (1927).
- RICKARD, E. R. and J. AUSTIN KERR: The incidence and intensity of hookworm infestation in the various soil provinces of Tennessee. *J. prevent. Med.* **1**, Nr 2, 185—203 (1926).
- RICO, J. T.: (1) Ankylostomiasis autochtone au Portugal: *Ancylostoma duodenale* et *Necator americanus*. *C. r. Soc. Biol. Paris* **95**, No 38, 1593—1595 (1926).
- (2) L'ankylostomiasis autochtone au Portugal. *C. r. Soc. Biol. Paris* **95**, No 34, 1287 (1926).
- (3) Indigenous hookworm disease in Portugal. *Arch. Inst. Bacter. Camara pest.* **6**, 89 (1928).
- ROBERTS, F. L.: Vital capacity of children infected with hookworm. *Amer. J. publ. Health* **15**, Nr 9, 774—780 (1925).

- RODRIGUEZ FORNOS, FERNANDO: Zum Studium der Ankylostomiasis im Königreich Valencia. Rev. españ. Med. **9**, No 101, 661—674 (1926).
- ROSENBLUM, M. B. u. M.-N. MALKOWA: Zur Charakteristik der Anämie bei Ankylostoma duodenale. Fol. haemat. (Lpz.) **37**, 197—203 (1928).
- RUSSEL, A. J. H.: Sur l'ankylostomiasis dans l'Inde Britannique. Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ. **28**, 1511, 1512 (1935).
- SARLES, MERRITT P.: Quantitative Studies on the dog and cat hookworm, Ancylostoma braziliense, with special emphasis on age resistance. Amer. J. Hyg. **10**, 453—475 (1929).
- SAWYER, WILBUR A.: (1) Factors that influence the rate of increase of hookworm infection. Amer. J. Hyg. **5**, Nr 6, 790—817 (1925).
- (2) Hookworm disease as related to industry in Australia. Amer. J. trop. Med. **3**, Nr 3, 159—176 (1923).
- (3) Hookworm in Australia. Med. J. Austral. **19**, 148—150 (1. Febr. 1921); also Austral. Hookworm Campaign, Reprint Ser., Nr 1.
- and W. C. SWEET: A comparison of certain methods of treatment and diagnosis of hookworm infection. Arch. int. Med. **33**, Nr 1, 35—46 (1924).
- — and A. ELAND SHAW: Institutional hookworm disease in a non-endemie region. J. of Hyg. **22**, Nr 1, 77—88 (1923).
- SCADUTO, PASQUALE: Über einige Haustiere und die Sperlinge als Verbreiter der Eier des Ankylostoma duodenale auf weite Entfernung. Oct. Reun. Soc. argent. Pat. Region, Buenos Aires (Imprint. Universid.), p. 805—810. 1936.
- SCHAEFFER, CHARLOTTE M.: Anchylostoma duodenale in Texas. Trans. Texas med. Assoc. Austin **33**, 399—406 (1901); Disc. p. 406—408.
- SCHAPIRO, LOUIS: Hookworm infestation in an Indian (Guaini) and non-Indian population of Panama. Amer. J. trop. Med. **10**, 365—373 (1930).
- and W. W. CORT: A study of the relation of the dry season to the level of helminth infestation in a Panama village. Amer. J. Hyg. **12**, 699—708 (1920).
- and NORMAN R. STOLL: Preliminary note on the anthelmintic value of tetrachlor-ethylene based on egg counts before and after one treatment. Amer. J. trop. Med. **7**, Nr 3, 193—198 (1927).
- SCHÜFFNER, W.: Zahlenmäßige Unterschiede bei Necator und Anchylostoma. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **30**, H. 9, 534—544 (1926).
- SCHULTZ, EDWIN W. and ALBERTA MARX: Studies on the toxicity of carbon tetrachloride. Amer. J. trop. Med. **4**, Nr 5, 469—485 (1924).
- SCHUURMANS STEKHOVEN jr., J. H.: (1) Ankylostoma und Necator. (Vorl. Mitt. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **67**, H. 2, 223—225 (1927).
- (2) Die Nematodengattungen Ankylostoma und Necator. II. Neue Untersuchungen über die Larven von Ankylostoma duodenale Dub. und Necator americanus Stiles. Versl. Afd. Natuurkde, Akad. Wetensch. Amsterd. **36**, Nr 4, 397—409 (1927).
- (3) Das dritte Larvenstadium von Ankylostoma duodenale Dub. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **67**, H. 3, 479, 480 (1927).
- (4) Die Nematodengattungen Ankylostoma und Necator. Versl. Afd. Natuurkde, Akad. Wetensch. Amsterd. **35**, Nr 18, 1185—1198 (1926).
- (5) Die Bekämpfung der Ankylostomiasis. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **63**, H. 3, 392—405 (1923).
- SCHWARTZ, BENJAMIN and JOSEPH E. ALICATA: Development of the human hookworm, Necator americanus, in Guinea pigs. Amer. J. Hyg. **20**, 317, 318 (1934).
- SCHWETZ, J. and H. BAUMANN: Observations helminthologiques sur les noirs de l'âge scolaire dans l'agglomération de Stanleyville (Congo Belge). Ann. Soc. belge Méd. trop. **9**, 307—317 (1929).
- SCOTT, J. ALLEN: (1) The Biology of hookworms in their hosts. Quart. Rev. Biol. **5**, Nr 1, 79—97 (1930).
- (2) An experimental study of the development of Ankylostoma caninum in normal and abnormal hosts. Amer. J. Hyg. **8**, Nr 2, 158—204 (1928).
- GEORGE E. AYOUB and RUDOLPH REITLER: Hookworm disease in the coastal plain of Palestine. Amer. J. Hyg. **19**, 601—628 (1934).
- SENIOR-WHITE, RONALD: Some notes on latrines and hookworm incidence on an estate, as diagnosed by the Clayton-Lane centrifuge. Indian med. Gaz. **60**, Nr 12, 572—575 (1925).

- SÉNO, R.: Erfahrungen über Tetrachlorkohlenstoff als wurmabtreibendes Mittel bei Ankylostomiasis auf Billiton. *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië* **66**, H. 6, 721—736 (1926).
- SHELMIRE, BEDFORD: Experimental creeping eruption from a cat and dog hookworm (A. braziliense). *J. amer. med. Assoc.* **91**, 938—944 (1928).
- SHIM, EDW.: Report of a fertiliser survey in the mulberry districts of Kwantung. *Lingnaam agricult. Rev.* **1924**, Nr 2, 74.
- SHIRAI, MITSUJI: Experimental studies on the oral infection of hookworm: With special reference to the migration of larvae in body of host. *Sci. Rep. Gov. Inst. of Infect. Dis.*, Tokyo **5**, 621—632 (1927).
- SISCO, DWIGHT L.: Incidence of hookworm disease among persons who were cured five years ago. *J. amer. med. Assoc.* **80**, Nr 7, 451—454 (1923).
- SKRJABIN, R. J., R. ED. SCHUBZ, P. J. SEERBINOFF u. D. G. SMIRNOFF: Ergebnisse der Expedition zur Erforschung der Helminthosen der Kohlengrubenarbeiter der Donjetz-hügelkette. *Zbl. Bakter. I Orig.* **1929**, 112.
- SLYPE, W. VAN: (1) Sur la détermination des strongylides humains d'après des dimensions de leurs oeufs. *Bull. Soc. Path. exot.* **27**, 839—942 (1934).
- (2) Recherches pathogéniques et thérapeutiques sur l'ankylostomiase. *Ann. Soc. belge Méd. trop.* **15**, 421—426 (1935).
- SMILLIE, WILSON G.: (1) Studies on hookworm infection in Brazil 1918—1920. Second paper. *Monogr. Rockefeller Inst. med. Res.* **1922**, Nr 17, 1—73.
- (2) The results of hookworm disease prophylaxis in Brazil. *Amer. J. Hyg.* **2**, Nr 1, 77—95 (1922).
- (3) Hookworm disease. New York: Rockefeller Foundation 1928.
- (4) Control of hookworm disease in South Alabama. *South. med. J.* **17**, Nr 7, 494 bis 499 (1924).
- and D. L. AUGUSTINE: (1) The effect of varying intensities of hookworm infestation upon the development of school children. *South. med. J.* **19**, Nr 1, 19—28 (1926).
- — (2) Intensity of hookworm infestation in Alabama; its relationship to residence, occupation, age sex and race. *J. amer. med. Assoc.* **85**, Nr 25, 1958—1963 (1925).
- — (3) Hookworm infestation. The effect of varying intensities on the physical condition of school children. *Amer. J. Dis. Childr.* **31**, Nr 2, 151—168 (1926).
- and S. B. PESSOA: (1) Treatment of hookworm disease with a mixture of carbon tetrachlorid and ascaridol. *Amer. J. trop. Med.* **5**, Nr 1, 71—80 (1925).
- — (2) Treatment of hookworm disease with carbon tetrachloride. *Amer. J. Hyg.* **3**, Nr 1, 35—45 (1923).
- and C. R. SPENCER: Mental retardation in school children infected with hookworms. *J. educat. Psychol.* **1926**.
- SOPER, FRED: (1) Factors which should determine the selection of an anthelmintic in a geographical area. *Amer. J. Hyg.* **5**, Nr 4, 402—453 (1925).
- (2) Tetrachlorethylene (C₂Cl₄) in the treatment of Hookworm disease. *Amer. J. trop. Med.* **6**, Nr 6, 451—454 (1926).
- (3) Treatment of hookworm disease with a combination of carbon tetrachloride and oil of chenopodium. — Comparison of results of simultaneous and delayed administration of magnesium sulphate. *Amer. J. Hyg.* **4**, 699—709 (1924).
- (4) The report of a nearly pure *Ancylostoma duodenale* infestation in native South American Indian and a discussion of its ethnological significance. *Amer. J. Hyg.* **7**, 174—184 (1927).
- (5) Comparison of the Stoll and Lane egg count methods for the estimation of hookworm infestation. *Amer. J. Hyg.* **1926**, Juli-Suppl., 62—102.
- (6) Die Beziehung zwischen der Eiablage des *Necator americanus* und der des *Ankylostoma duodenale*. *Bol. Inst. Clín. quir. Univ. Buenos Aires* **3**, No 21—25, 147—162 (1927).
- (7) The relative egg-laying function of *Necator americanus* and *Ankylostoma duodenale*. *Amer. J. Hyg.* **7**, Nr 5, 542—560 (1927).
- SOUZA DE ARAUJO, H. C.: Helminthiasis of children in the state of Parana. *Mem. Inst. Cruz (port.)* **17**, H. 2, 395—399 (1924).
- SPEAR, R.: Hookworm infestation in Cuba. *U. S. nav. med. Bull.* **11**, Nr 1, 50 (1917).
- SPENCE, B. H. H.: The eradication of helminthiasis from the Egyptian army. *J. Army med. Corps* **44**, Nr 5, 321—342 (1925).

- STEUDEL, E.: Die Seuchenbekämpfung in Deutsch-Ostafrika. *Med. Welt* **1934**, 1452.
- STEVENOL, L. et P. BERNY: Action de la Cyanamide de chaux en solution à 3/1000 l sur les ankylostomes. *Bull. Soc. Path. exot.* **28**, 714, 715 (1935).
- STUMBERG, JOHN E.: Cutaneous retention of infective larvae of the dog Hookworm, *Ancylostoma caninum*, and the inflammatory reaction to skin penetration. *Amer. J. Hyg.* **15**, 186—205 (1932).
- STILES, W. C.: (1) Decrease of Hookworm disease in the United States. *Publ. Health Rep.* **1930 II**, 1763—1781.
- (2) The Nurses Opportunity in Hookworm disease. *Publ. Health Nursing*, Aug. **1933**.
- (3) Hookworm disease in certain parts of the South: A new plan of attack. *South. med. J.* **1932**, 189—192.
- STOLL, NORMAN R.: (1) Note on Re-Infection under „Natural“ conditions with a gut Nematode of the Rabbit. *J. of Parasitol.* **19**, 54—82 (1932).
- (2) Researches on Hookworm in China. XIX. Soochow studies on the Viability of Hookworm eggs in stored nightsoil. *Amer. J. Hyg.* **1926**, Monogr. Ser. Nr 7, 292—379.
- (3) Investigations on the control of hookworm disease. *Amer. J. Hyg.* **4**, 466 (1924).
- (4) Investigations on the control of hookworm disease. XV. An effective methods of counting hookworm eggs in feces. *Amer. J. Hyg.* **3**, Nr 1, 59—70 (1923).
- (5) Investigations on the control of hookworm disease. XVII. A quantitative study defining a point of breakdown of hookworms eggs cultured in feces, and its association with intense acidity. *Amer. J. Hyg.* **3**, Nr 2, 137—155 (1923).
- (6) Investigations on the control of hookworm disease. XVIII. On the relation between the number of eggs found in human feces and the number of hookworms in the host. *Amer. J. Hyg.* **3**, Nr 2, 156—179 (1923).
- (7) Investigations on the control of hookworm disease. XXI. On the use of an egg counting method in soil-culture studies of hookworm larvae. (Prelim. Rep.) *Amer. J. Hyg.* **3**, Nr 3, 339—342 (1923).
- (8) Investigations on the control of hookworm disease. XXIV. Hookworm cultures with humus, sand, loam and clay. *Amer. J. Hyg.* **3**, Juli-Suppl., 1—36 (1923).
- (9) Investigations on the control of hookworm disease. XXXIII. The significance of egg count data in *Necator americanus* infestations. *Amer. J. Hyg.* **4**, Nr 5, 466—500 (1924).
- (10) Studies with the Strongyloid Nematode, *Hae Monchus contortus*. II. Potential infestation curves under conditions of natural Reinfection. *Amer. J. Hyg.* **16**, Nr 3, 783—797 (1932).
- and W. C. HAUSHEER: (1) Concerning two options in dilution egg counting: Small drop and displacement. *Amer. J. Hyg.* **6**, 134—145 (1926).
- (2) Accuracy in the dilution egg counting method. *Amer. J. Hyg.* **6**, März-Suppl., 89—188 (1926).
- and HSIEN-WU TSENG: The severity of hookworm disease in a chinese group, as tested, by hemoglobin readings for the anemia, and egg counts for the degree of the infestation. *Amer. J. Hyg.* **5**, 536—552 (1925).
- C. MACWASSEL and W. S. KWEI: Hookworm infestation studies in Wuchang, Hupeh. *Amer. J. Hyg.* **1926**, Nr 7, 125.
- SUZUKI, KENJI: (1) On bying and dead *Ankylostoma* larvae in tissues. *Trans. jap. path. Soc.* **14**, 187—190 (1924).
- (2) Über die cutane Invasion der *Ankylostomum*larven. *Trans. jap. path. Soc.* **12**, 21, 22 (1922).
- SVENSSON, RUTH M.: (1) A morphological distinction between infective larvae of *ancylostoma* and *necator*. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 261 (1925).
- (2) Observations on the development and longevity of hookworm larvae in different temperature conditions. *China med. J.* **39**, Nr 8, 667—673 (1925).
- and JOHN F. KESSEL: Morphological differences between *Necator* and *Ancylostoma* larvae. *J. of Parasitol.* **13**, Nr 2, 146—153 (1926).
- SWEET, W. C.: (1) The effect of carbon tetrachloride on the egg-laying powers of the female hookworm. *Amer. J. Hyg.* **4**, 691—698 (1924).
- (2) Hookworm re-infection. An analysis of 8239 Ceylon egg counts. *Ceylon J. Sci.* **1**, 129—140 (1925).

- SWEET, W. C.: (3) Average egg count per gram per female hookworm in Ceylon. *J. of Parasitol.* **12**, Nr 1, 39—42 (1925).
- (4) The intestinal parasites of man in Australia and its dependencies as found by the Australian Hookworm Campaign. *Med. J. Austral.* **1**, Nr 17, 405—407 (1924).
- (5) Notes on methods of diagnosing hookworm infection and on egg-counting methods. *Amer. J. Hyg.* **5**, Nr 4, 497—507 (1925).
- (6) Hookworm disease in Australian mines. *Chem. Engng a. Min. Rev.*, Melbourne, Nov. Also Reprint Nr 14, Australian Hookworm Campaign, p. 12. Also *Trans. Pan-Pacific Sci. Congr.*, Australia, Aug. 1923.
- THELEMANN: Eine Methode zur Erleichterung der Auffindung von Parasiteneiern in den Faeces. *Dtsch. med. Wschr.* **1908 II**, 1510.
- THIEL, P. H. VAN: Diagnostic différentiel des larves strongylides du *Necator americanus* et de l'*Ankylostoma caninum*. *Ann. de Parasitol.* **4**, No 3, 228—232 (1926). — *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië* **66**, H. 1, 14—23 (1926).
- and E. A. WOLFF: A comparison of the chemical methods used to separate larvae of the hookworm of man and animals from the larvae of free living nematodes. *Amer. J. Hyg.* **14**, 726—732 (1931). — *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië* **72**, 836—841 (1932).
- THIROUX, A.: Sur un procédé destiné à empêcher l'infestation du sol les larves ankylostomes dans les pays chauds. *Bull. Soc. Path. exot.* **17**, 303—306 (1924).
- TIMBAL, G.: L'ankylostomase en Belgique. *Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ.* **28**, 1513 bis 1515 (1936).
- TIMPANO, P.: (1) La velocità di sedimentazione dei globuli rossi, la resistenza globulare e il tempo di coagulazione del sangue degli anchilostomiasici. *Ann. Igiene* **1934**, 806 bis 812.
- (2) Di alcune rare complicazioni dell'anchilostomiasi. *Policlinico, sez. prat.* **1933**, 818 bis 820.
- (3) La cura dell'anchilostomiasi col tetracloruro di carbonio. *Policlinico* **1929**, 341—343.
- (4) Valore prognostico della v. di s. dei globuli rossi e dell'eosinofilia negli anchilostomiasici. *Ann. Igiene* **1935**, 263—266.
- TISSEUIL, J.: Les parasites intestinaux en Nouvelle-Calédonie. *Bull. Soc. Path. exot.* **21**, No 3, 211—214 (1928).
- TOMB, J. W.: Hookworm infection in the coal mines of Bengal. *Indian med. Gaz.* **58**, Nr 10, 473—476 (1923).
- TONINA, TEODORO A.: Die Ankylostomiasis bei Kindern. *Semana méd.* **70**, No 31, 191 bis 218 (1923).
- USAMI, K.: Über eine neue Züchtungsmethode der Ankylostomumeier, insbesondere über die Gewinnungsmethode der ganz sauberen Ankylostomularven. *Wien. klin. Wschr.* **1926 I**, 595—597.
- VACCAREZZA, PAUL F.: Ankylostomiasis in Argentinien. *Semana méd.* **31**, No 21, 943 bis 985 (1924).
- VIDHIKAR, L. H.: A note on charcoal cultures for hookworm larvae. *J. of Parasitol.* **13**, Nr 3, 195—198 (1927).
- VILLEJEAN, A.: L'ankylostomiasis dans les mines in France. *Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ.* **29**, 752—777 (1937).
- VILLELA, GILBERTO G. and J. DE CASTRO TEIXEIRA: Plasma proteins on hookworm disease. *Mem. Inst. Cruz (port.)* **23**, 50—58 (1930).
- VOGELSANG, E. G.: *Ankylostoma braziliense* als Parasit bei den Hundarten des argentinischen Nordens. *Bol. Inst. Clin. quir. Univ. Buenos Aires* **3**, No 21—25, 163, 164 (1927).
- WATTE, J. H. and I. L. NEILSON: Study of the effects of hookworm infection upon the mental development of North Queensland school children. *Med. J. Austral.* **1**, 1—8. Also *J. amer. med. Assoc.* **73**, 1877—1879 (1919).
- WASHBURN, B. C.: Report of Jamaica Hookworm Commission for 1924. Gov. Printing Office, Kingston, Jamaica 1925.
- WATT, J. Y.-C.: Incidence of helminthic parasites with special reference to the epidemiology of Fasciolopsiasis buski in Shioshan, Chekiang. *China med. J.* **51**, 77—84 (1937).
- WATTS, R. C.: A note on a helminth survey of a Gurkha battalion. *Lancet* **1923 I**, 15.
- WELLS, HERBERT S.: Observations on the blood sucking activities of the hookworm, *Ankylostoma caninum*. *J. of Parasitol.* **17**, 167—182 (1931).

- WOLTER, A.: Die Ankylostomiasis in den deutschen Siedlungen im Südosten Paraguays. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **39**, 307—315 (1935).
- WYCKOFF, HARRY A. and WILLIAM O. FRENCH: Intestinal parasites among Filipino food handlers. J. amer. med. Assoc. **84**, Nr 14, 1029, 1030 (1925).
- YACOB, M. and J. R. CHAUDHRI: Hookworm infection in the Punjab. Indian med. Gaz. **69**, 669 (1934).
- YANO, S. T. SHIMIZU, L. SHIRAI and T. KANEKO: Über die Verteilung der Parasiten in der Nähe von Mukden. J. of orient. Med. **4**, Nr 1, 9 (1925).
- YAVITA: Ein neues Verfahren zur Auffindung spärlicher Parasiteneier in Faeces. Dtsch. med. Wschr. **1912 II**, 1540.
- YEAGER, CLARK H. and J. BALFOUR KIRK: (1) The treatment of hookworm infection with moderate doses of carbon tetrachloride and vil of chenopodium. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **19**, Nr 4, 240—248 (1925).
- — (2) The employment of carbon tetrachloride followed immediately by magnesium sulphate in the treatment of uncinariasis. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **19**, Nr 4, 249—255 (1925).
- YENIKOMSHIAN, H. A. and D. A. BERBERIAN: An preliminary report on the incidence of hookworm disease in Syria and the Lebanon. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **25**, 399—406 (1932).
- YOKOGAWA, S.: (1) On oral infection by *Ankylostoma duodenale*. Trans. 6th. Congr. Far East. Assoc. trop. Med., Tokyo 1925. **1**, 347—349 (1926).
- (2) On the hookworm and hookworm disease in Japan, especially its distribution and the investigation of its life history. Publ. by Investigation Comm. on Endemic and Epidemic Diseases in Formosa, p. 53. Also Trans. 3rd Pan-Pacific. Sci. Congr. Tokyo **1926**.
- and T. OISO: Studies on oral infection with ancylostoma. Amer. J. Hyg. **6**, Nr 3, 484 bis 497 (1926).
- ZEISS, H.: Die Bedeutung der Tropenkrankheiten für Sowjetrußland. Med. Welt **1934**, 1361.
- ZSCHUCKE, JOHANNES: (1) Ärztliche Erfahrungen auf Kaffeeplantagen in Zentralamerika. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **1925**.
- (2) Therapeutische Versuche mit einer Simultanbehandlung mittels Tetrachlorkohlenstoff und Ascaridol. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **35**, 138—145 (1931).

VI. Redox-Potentiale, Zellstoffwechsel und Krankheitsforschung¹.

Von

WERNER KOLLATH-Rostock.

Mit 13 Abbildungen.

	Seite
Einleitung	270
I. Redox-Potentiale und Stoffwechseltheorien	272
1. Richtlinien für biologisches Milieu und Redox-Systeme	273
a) Vitalfärbung mit Redox-Farbstoffen	278
b) Das Methylenblau in der Medizin	281
2. Übersicht über die Indicatorsysteme	283
3. Eine Ordnung der Systeme nach ihren biologischen Aufgaben	285
Beziehungen der Potentiale zu Stoffwechselbegriffen	286
a) Gebiet der Wasserstoffüberspannung	287
b) Gebiet der Anaerobiose	287
Zucker S. 287. — Leberzellen S. 288. — Wahrscheinlich reversible Systeme S. 288. — Glutathion usw. S. 288. — Wirkung des Glutathions S. 288. — Systeme des anaeroben Abbaus S. 290. — Glucose-Diphosphorsäureester S. 290. — Lactatpyruvat S. 290. — Bernsteinsäure-Fumarsäure S. 290.	
c) Das Gebiet der Vitamine	290
Vitamin B ₂ S. 291. — Gelbes Atmungsferment S. 291. — Vitamin B ₁ S. 291. — Hypovitaminosen B ₁ S. 292. — Die Alkoholwirkung S. 293. — Herz und Aneurin S. 293. — Ursache der Lebenswichtigkeit des B ₁ S. 293. — Thiochrom S. 294. — B ₁ und Pellagra S. 294. — Darminneres und Vitamin B- Komplex S. 294. — B ₁ und Bakterien S. 294. Vitamin C S. 294. — Bestimmungsmethoden S. 295. — Vorkommen in Pflanze und Tier S. 295. — C und Darmbakterien S. 296. — C und Glutathion S. 296. — Lokalisation des C in der Zelle S. 298. — Ascorbinsäure und Hormone S. 298. — Ascorbinsäure und Pigmentbildung S. 298. — C und ADDISONsche Krankheit S. 298. — C-Bestimmung im Harn S. 299. — Belastungsproben S. 300. — Vitamin C und anaphylaktischer Shock S. 301. — Überzufuhr von Vitamin C S. 301. — Vitamin C und produktive Prozesse S. 302. — SCHARDINGER-Reaktion in der Milch S. 302. Fettlösliche Vitamine und Redox-Potentiale S. 303. — Vitamin A S. 303. — Stoffwechsel und Vitamin A S. 304. Zusammenfassung der Vitaminpotentiale S. 304. Der Korrelationsbegriff S. 304.	
d) Gebiet der Aerobiose	305
Positive Redox-Systeme: Hämoglobin-Methämoglobin S. 306. — Cyto- chrom S. 306. — Homogentisinsäure-Benzochinonessigsäure S. 306. — „Roter Körper“ S. 306. — Vergiftung der Systeme S. 306. — Antioxydative Prozesse S. 307. — Angriffspunkt des Fluors S. 307.	

¹ Aus dem Hygienischen Institut der Universität Rostock, Direktor: Prof. Dr. WERNER KOLLATH.

	Seite
e) Gebiet der Sauerstoffüberspannung	307
Katalase S. 307. — Peroxydase S. 307.	
Weitere Redox-Systeme in Pflanzen und Tieren S. 309. — Schema der Einordnung der Lebensvorgänge S. 309. — Redox-Potentiale und chemische Wirkungen im Abbau S. 310. — Der Abbau und die Vitamine S. 312.	
II. Redox-Potentiale und physikalische Einwirkungen	313
Strahlende Energie	313
Ultraviolett, Sichtbares Licht	314
Röntgenstrahlen	314
Biologische Röntgenwirkung	314
III. Das Tumorproblem	317
Chemische Substanzen und Carcinomentstehung	318
Zellteilung und Redox-Potentiale	322
Redox-Potentiale in absterbenden Zellen	324
Redox-Potentiale und unspezifische Funktion bei Krankheiten	324
Redox-Skala und Krankheiten	325
Vitamine und Abbaustoffe	327
Schlußwort	329
Literatur	330

Einleitung.

In dieser Arbeit wird der Versuch unternommen, das verhältnismäßig jüngste Gebiet der biologischen Forschung, die *Messung der Redox-Potentiale*, in ein System einzuordnen, das der Übersichtlichkeit und Erleichterung der Forschung dienen soll. Ferner sollen klarere Fragestellungen auf verwandten Gebieten erhalten werden.

Es mag manchem als verfrüht erscheinen, ein unabgeschlossenes Gebiet zu systematisieren. Nach meiner Ansicht besteht dazu aber mehr als eine Notwendigkeit. Wie auf wenigen Gebieten der Forschung gehen hier die Meinungen und Deutungen auseinander. Als ich zum erstenmal 1929 auf die Zusammenhänge der Vitaminwirkungen und der Redox-Potentiale hinwies, blieb das unbeachtet; jetzt wissen wir, daß diese erste Deutung meiner Versuche richtig gewesen ist, in einem Umfang, den ich damals auch selbst nicht geahnt hatte. Nun aber sind alle inzwischen gefundenen Teilerscheinungen auch Einzelbefunde geblieben. Von einem ordnenden, dem biologischen Geschehen Rechnung tragenden Prinzip ist nach wie vor keine Rede. Denn die *Ordnung der Vitamine* kann nicht nach ihrer Fettlöslichkeit oder Wasserlöslichkeit, oder nach ihren Buchstaben erfolgen, sondern *muß nach den von ihnen beherrschten physiologischen Wirkungen getroffen werden*.

Allerdings trifft man auch gerade hier wieder auf erhebliche Unstimmigkeiten in den Anschauungen der einzelnen Forscher. Die rein chemische Richtung hat zur Zeit noch die Vorhand; sodann wird die mögliche therapeutische Nebenwirkung der Vitamine bearbeitet. Das physiologische Moment tritt weit zurück. Diesem will ich hier den Vorrang einräumen.

Damit verbinde ich das Ziel, einen Beitrag zum Verständnis für die Entstehung *krankhafter Funktionen* zu liefern. Meine Versuche, ebenso die Durchsicht des Schrifttums haben mir gezeigt, daß auf diesem Gebiet keine Erscheinung anders gedeutet werden kann als im Sinn eines einseitig gewordenen physiologischen Geschehens.

Es geht aus den Forschungsergebnissen weiter hervor, daß das zu behandelnde Gebiet den Bereich der *Zellfunktionen*, sowohl der normalen, wie der krankhaften, umfaßt (Pathofunktion). Wo morphologische Veränderungen noch nicht erkennbar sind, kann eine veränderte Funktion trotzdem schon mit besonderen Mitteln, z. B. Redox-Indicatoren, erkannt werden. Auch Funktionsunterschiede normaler Bereiche sind so zu studieren.

Der betont biologische und medizinische Zweck dieser Zusammenfassung erfordert eine andersartige Darstellungsform, als sie in der rein chemischen, bzw. physikalischen Gesichtspunkten dienenden vorhergehenden Arbeit mit STADLER¹ gewählt wurde. Vor allem müssen jene Richtlinien herausgearbeitet werden, nach denen die Redox-Prozesse im biologischen Geschehen ablaufen. Ob ein chemischer Stoff ein Redox-System ist, ist für den Biologen erst dann von Erkenntniswert, wenn man weiß, *welche Bedeutung er vermöge seines Redox-Potentials im Gesamtgeschehen* einnimmt. Und hierbei ergibt sich, daß wir eine Anzahl neuer Gesichtspunkte in die Schilderung zu bringen haben, die dadurch gekennzeichnet sind, daß zunächst *die Art der gegenseitigen Einwirkungsmöglichkeit der verschiedenen Systeme aufeinander in den Vordergrund gestellt werden muß*. Sodann ist der *Milieuwirkung* eingehende Schilderung zu gewähren. Und schließlich ist der *Auswirkung der Potentialverschiebungen* innerhalb eines Systems zu gedenken.

Es ergibt sich, daß die Redox-Potentiale im Gesamtgeschehen nur für ein umschriebenes Fragegebiet Gültigkeit haben, das allerdings eine zentrale, lebenswichtige Bedeutung besitzt. Das Gebiet umfaßt „*unspezifische Abbauvorgänge*“ und deren Beeinflussung durch das Milieu, bzw. deren Auswirkung durch entstehende Abbauprodukte. Übergeordnet erscheinen seitens des Milieus die Erbkräfte, der kolloidchemische Zustand, die elektrische Ladung, die Wasserstoffionenkonzentration. Die Abbauvorgänge umfassen auch die im Tierkörper stattfindenden Synthesen.

Eine Erklärung der Lebensvorgänge im tiefsten Sinne ist mit den Redox-Potentialen ebensowenig möglich, wie mit den anderen genannten Gebieten, oder allgemein durch Chemie oder Physik. Aber das von ihnen beherrschte Gebiet erweist sich als *eines der wichtigsten Teilgebiete unseres therapeutischen Handelns, nämlich der „unspezifischen Therapie“*, sowohl der Wirkung von chemischen Stoffen, wie der Mitwirkung strahlender Energie. Auch wesentliche Teilgebiete der „Physiotherapie“ sind deshalb einzubeziehen.

Es soll schließlich versucht werden, einen Weg zu zeigen, auf dem es möglich ist, die scheinbar so verschiedenartigen Einwirkungen auf *einheitliche Grundsätze* zurückzuführen. Dieser aussichtsreiche, freilich vorläufig für den Biologen noch nicht gangbare Weg ist die *Zurückführung aller physikalischen und chemischen Vorgänge auf die Eigenschaften der Molekül- und Atomstrukturen, die den betreffenden Stoffen die Fähigkeit zu Reaktionen gewähren, möge es sich um Strahlung, chemische Verwandtschaft usw. handeln*.

Gerade die Ausdehnung dieses Gebietes in solche umfangreiche Betrachtung läßt es als notwendig erscheinen, ein System für die Ordnung der Dinge zu schaffen. Ich habe den Gedanken einer *Entwicklungsgeschichte des Stoffwechsels* diesem System zugrunde gelegt, den ich an anderer Stelle ausführlicher begründet habe².

¹ KOLLATH u. STADLER: Erg. Physiol. z. Z. in Arbeit.

² KOLLATH: Grundlagen, Methoden im Ziele der Hygiene, S. 4, 66, 69, 71. Leipzig 1937.

So möge dieser Versuch als eine Anregung zu einer Ordnung gewertet werden, von der die Zukunft entweder die Brauchbarkeit erweisen muß, oder aus der durch eine Umstellung eine neue, bessere hervorgehen kann. Um die Notwendigkeit einer solchen Ordnung der Erscheinungen nach biologischen, nicht nach chemischen oder physikalischen Gesichtspunkten kommen wir nicht herum. Deshalb muß einmal ein solcher Anfang gemacht werden, um der messenden Erforschung der Funktionen in der lebenden Substanz eine weitere Arbeitsgrundlage zu geben.

I. Redox-Potentiale und Stoffwechseltheorien.

Die Erklärung des biologischen Verbrennungsprozesses hat mit den Fortschritten der Forschung eine mehrfache Umbildung erfahren.

1. Aus der ältesten Zeit des chemischen Wissens leitet sich der Glaube her, der den Sauerstoff als lebensnotwendigsten Faktor des Abbaustoffwechsels annimmt. Einerseits entstand daraus die auch heute noch viel geglaubte PFLÜGERsche Lehre vom „sauerstoffgesättigten Zustand des lebenden Protoplasmas“; andererseits findet der Oxydationsvorgang selbst in der WARBURGSchen Lehre von der Schwermetallkatalyse und der dadurch erfolgenden „Aktivierung“ des Sauerstoffs seine heute verbreitetste Fassung:

„Durch die Bindung des Sauerstoffes an das am Pyrrolkomplex gebundene Eisen in peroxdarter Form würde *atomarer Sauerstoff* bereit gestellt, der stark ‚aktiv‘ sei, oxydierend wirke. Vermittels eines sog. ‚roten Atmungsfermentes‘, einer Häminverbindung, erfolge innerhalb der sauerstoffkonsumierenden Zelle die ‚Katalyse‘; Blaulicht vermöge diesen Vorgang zu aktivieren. Das ‚rote Atmungsferment‘ komme in Hefen, pflanzlichen und tierischen Zellen vor; sein Eisengehalt sei für die von ihm geleitete Schwermetallkatalyse verantwortlich zu machen.“

2. Da zahlreiche biologische Oxydationsprozesse nachweisbar ohne Beteiligung von Sauerstoff verlaufen, hat die andersartige Erklärung WIELANDS große Bedeutung erhalten:

„*Aktivierung* und Verschiebung von *Wasserstoff* sei das Wesentliche; die dabei wirksamen ‚Enzyme‘ werden als ‚Dehydrasen‘ bezeichnet. Loslösung von Wasserstoff (Dehydrierung) sei die primäre Reaktion, unter Einfluß der Dehydrasen, im Modellversuch auch durch anorganische Katalysatoren. *Wasserstoffdonatoren* geben den so losgelösten Wasserstoff an Wasserstoffacceptoren ab, die nun eine Bindung von Wasserstoff, eine *Hydrierung*, erfahren. Dieser Prozeß entspricht seinem Wesen nach der ‚Reduktion‘, also der Abtrennung von Sauerstoff. Der Wasserstoff gehe immer paarig aus dem Molekül, allerdings nicht immer direkt. WIELAND nimmt als Zwischenreaktion die Dehydrierung eines Hydrates an, z. B. von Aldehyden. Der Sauerstoff trete erst in der letzten Oxydationsstufe als Acceptor auf; die dann entstehenden ‚Peroxyde‘ seien aber Zellgifte, die durch das bei allen Aerobiern vorkommende Ferment ‚Katalase‘ zersetzt und in unwirksamer Form unschädlich gemacht würden.“

Beiden Theorien gemeinsam ist, daß sie mit dem Begriff „Aktivierung“ als hypothetischer Komponente arbeiten müssen. Hier sind immer neue Erklärungen notwendig, die diese Theorien als *unabgeschlossen* erkennen lassen.

3. Die dritte Theorie hat die Erkenntnisse der Atomforschung zur Voraussetzung und führt die Begriffe *Reduktion* und *Oxydation* in letzter Linie auf *Übertragung oder Abspaltung von Elektronen* zurück. Bei der Übertragung wird Energie gebunden, bei der Abspaltung wird sie wieder frei. Wasserstoff, bzw. Sauerstoff sind nur mittelbar wesentlich, als Träger von Elektronen. Ein oxydierter Stoff (Ox) nimmt zuerst Elektronen auf und erhält dadurch eine negative

Ladung (Red). Mit dieser fängt er positive Wasserstoffionen ein und wird dadurch hydriert usw. (Red) (s. S. 314 unter SEITZ).

Im anorganischen Geschehen haben wir das beste Beispiel im „Wertigkeitswechsel“, z. B. dem Übergang von der Reduktionsstufe des zweiwertigen Eisens zur Oxydationsstufe des dreiwertigen Eisens. Solcher Vorgang kann reversibel sein und eine solche *Mischungsfähigkeit eines Stoffes aus Red und Ox bezeichnen wir als „ideales reversibles Redoxsystem“*.

Auf Grund unserer heutigen Vorstellungen nehmen wir an, daß die Wertigkeit ein Ausdruck unbesetzter Elektronenbahnen ist, daß deshalb diese Atome gewissermaßen unfertig geblieben sind. Das „zweiwertige“ Eisen enthielte demnach zwar zwei unbesetzte Bahnen, aber doch ein Elektron mehr und entsprechend mehr Bindungsenergie als das dreiwertige, das ein Elektron weniger aufweist und Energie abgegeben hat. Dieser Elektronenwechsel ist bei den verschiedenen Systemen verschieden stark, je nachdem, ob es sich um starke oder schwache Reduktions- oder Oxydationsmittel handelt. Man spricht von „Elektronendruck“ und bestimmt die Verschiedenheiten potentiometrisch, z. B. gegen die Wasserstoffelektrode. Die „Fähigkeit¹, zu reduzieren oder zu oxydieren“, ist das, was bei den reversiblen Systemen als „Redox-Potential“ bezeichnet wird.

Auch die Wasserstoff- und Sauerstoffvorgänge lassen sich zum großen Teil derart potentiometrisch bestimmen, wenn auch noch zahlreiche Schwierigkeiten namentlich bei den organischen Redox-Systemen zu überwinden sind. Insgesamt ist den Reduktionen die Zufuhr und Bindung von Energie eigen, den Oxydationen umgekehrt die Entbindung von Energie². Die Träger dieser Energie können Elektronen, Wasserstoff oder Sauerstoff sein. Wo nun, wie z. B. wohl bei allen biologisch wichtigen Reaktionen, als Ausdruck einer Energieänderung die „Wärme“differenz auftritt, da werden die *Reduktionen als endotherme, die Oxydationen als exotherme* Prozesse erscheinen.

Da im Gesamtstoffwechsel mehrere endotherme und exotherme Teilprozesse verbunden sind, kann es vorkommen, daß derartige Prozesse, obwohl sie insgesamt zu einem Aufbau durch Reduktion führen, doch exotherm in Erscheinung treten. Die frei werdende Energie wird in diesen Fällen auch noch anderweitigen Zwecken als der Teilsynthese nutzbar gemacht. Man muß scharf zwischen Gesamtvorgang und den Teilvorgängen unterscheiden.

Uns fehlen noch zahlreiche Messungen, sowohl im biologischen, wie auch im unbelebten Gebiet. Namentlich im letzteren kann es sein, daß vielleicht manche Dinge anders liegen als bei den biologisch wichtigen Systemen. Für diese aber sind doch bereits bestimmte gemeinsame Eigenschaften zu erkennen, die wir als Gesetzmäßigkeiten ansprechen dürfen. Eine besondere Schwierigkeit ist, daß wir die irreversiblen Prozesse bisher nicht messen können, obwohl auch dort mit dem Auftreten von Potentialen zu rechnen ist. Der Unterschied zwischen irreversiblen und reversiblen Vorgängen liegt vor allem darin, daß die ersteren bei einem begrenzten Geschehen — um solches handelt es sich in der lebenden Zelle stets — neben dem Potential von der *Menge* abhängig sind; die reversiblen zeigen dagegen eine *Zeitabhängigkeit*. Ihre Menge tritt an Bedeutung zurück; sie hat gewissermaßen nur stabilisierende Eigenschaften (s. z. B. Glutathion, Vitamin C usw.). Die wichtigsten Richtlinien zur Beurteilung der biologischen Bedeutung der Redox-Potentiale dürften folgende sein:

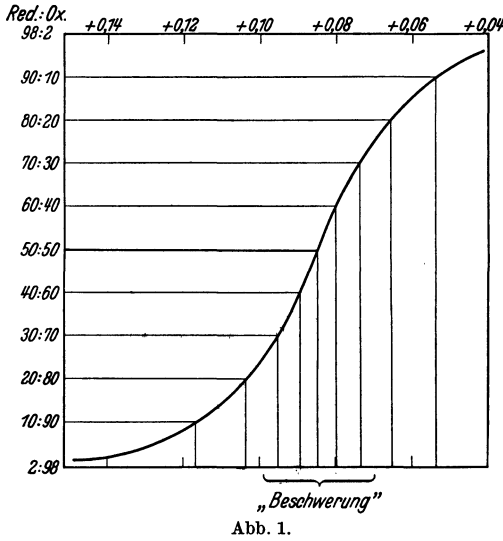
1. Richtlinien für biologisches Milieu und Redox-Systeme.

1. Reduktions- und Oxydationsmittel sind *relative* Begriffe.
2. Der Reduktionsprozeß, bzw. der Oxydationsprozeß in einem System unter dem Einfluß eines stärkeren Reduktions- bzw. Oxydationsmittels verläuft in einer S-Kurve bis zur vollen Reduktion (Red), bzw. Oxydation (Ox).

¹ Potential ist „Arbeitsfähigkeit“ (CHWOLSSON).

² Das gilt wenigstens für den biologischen Bereich.

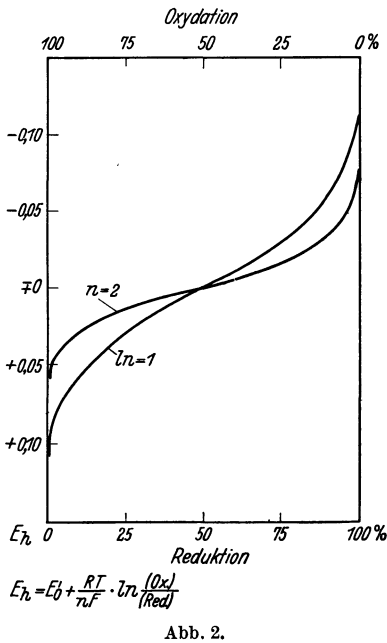
3. Eine vollständige Red- bzw. Ox-Stufe wird bei den reversiblen Systemen nie erreicht, weil sich bei den Grenzwerten bereits das wirksame, folgende System bemerkbar macht. Man findet, daß die S-Kurve bei einem Verhältnis Red : Ox wie 98 : 2 sehr steil wird (s. unter Punkt 8), während sie bei einem Verhältnis 50 : 50 immer horizontaler wird, um sodann wieder steiler zu werden, bis schließlich bei einem Verhältnis 2 : 98 wieder große Steilheit erreicht wird (Abb. 1).



4. Die *Neigung der Kurve* wird durch die Zahl der beteiligten Elektronen (Wasserstoffatome) bestimmt: ist nur ein Elektron beteiligt, so ist die Kurve steiler, als wenn zwei beteiligt sind. Das ist die Bedeutung des Faktors „n“ in der Redox-Gleichung.

Für die Mehrzahl der biologischen Systeme darf man wohl annehmen, daß von vollständiger Stufe bis zur vollen Ox-Stufe ein Verlust von rund 100 mV eintritt, daß also 2 Atome beteiligt sind. Bei Beteiligung eines Atoms erstreckt sich die Kurve über rund 200 mV.

5. Unter „*Beschwerung*“ versteht man die Tatsache, daß ein System nach dem verschiedenen Verhältnis Red : Ox die Potentiallage bestimmt. Diese Fähigkeit ist am größten bei einem Verhältnis Red : Ox wie 50 : 50, also der mittleren Lage. Diese wird als E'_0 bezeichnet, wenn der Meßwert auf die Normalwasserstoffelektrode bei neutraler Reaktion bezogen ist. Die Bedeutung dieser Beschwerung wird unten besprochen (s. S. 281). Der Ausdruck „*Pufferung*“ besagt dasselbe (s. auch Abstand der senkrechten Linien in Abb. 1).



6. Die *Richtung des Geschehens* erfolgt nach folgendem Schema (Abb. 3)

Die beiden Systeme A und B sind durch die Kurvenlinie in allen Verhältnissen Red : Ox eingezeichnet. In der Mitte liegt der Wert der größten Beschwerung 50 : 50. Vom Stoff A kann nur die Red-Form reduzierend auf den Stoff B wirken, doch nur bei dessen Ox-Zustand. Ist die Red-Menge des A dabei verschwunden, so hat sich A oxydiert; damit hört die Red-Wirkung automatisch auf. Aber auch das System B kann nur so lange beeinflußt werden, wie es in Ox-Form vorliegt. Im Verhältnis 50 : 50 setzt es durch eigene Beschwerung der reduzierenden Wirkung von A einen Widerstand entgegen,

Die beiden Systeme A und B sind durch die Kurvenlinie in allen Verhältnissen Red : Ox eingezeichnet. In der Mitte liegt der Wert der größten Beschwerung 50 : 50. Vom Stoff A kann nur die Red-Form reduzierend auf den Stoff B wirken, doch nur bei dessen Ox-Zustand. Ist die Red-Menge des A dabei verschwunden, so hat sich A oxydiert; damit hört die Red-Wirkung automatisch auf. Aber auch das System B kann nur so lange beeinflußt werden, wie es in Ox-Form vorliegt. Im Verhältnis 50 : 50 setzt es durch eigene Beschwerung der reduzierenden Wirkung von A einen Widerstand entgegen,

wenn dessen Verhältnis ungünstiger ist. So würde z. B. $\text{Cu}^+ : \text{Cu}^{2+}$ auf $\text{Fe}^{2+} : \text{Fe}^{3+}$ wirken, als Beispiele reinen Wertigkeits-Elektronenwechsels.

7. Ordnen wir nun mehrere Systeme hintereinander, so wird der Begriff der Relativität deutlicher (Abb. 4).

Sowohl über System A, wie unter B sind je ein neues System angeordnet. Hat nun der Prozeß wie in Abb. 3 stattgefunden, so ist A damit gleichzeitig zum Oxydationsmittel für C geworden; andererseits ist das reduzierte B zum Reduktionsmittel für D geworden. Wirkt nun C auf A, dann wird dieses wieder zum Red-Mittel usw.

Bleibt der Zustrom an Red-Energie von oben erhalten, so wird wohl praktisch stets ein Verhältnis von 50:50 gewährleistet sein. Aber wir haben dazu die folgenden Punkte zu berücksichtigen:

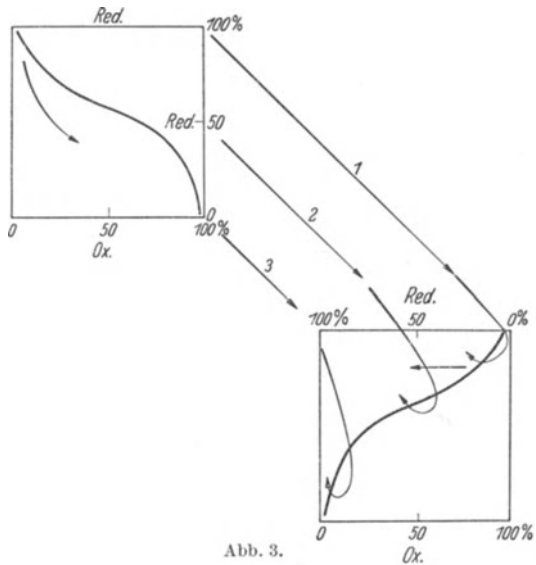


Abb. 3.

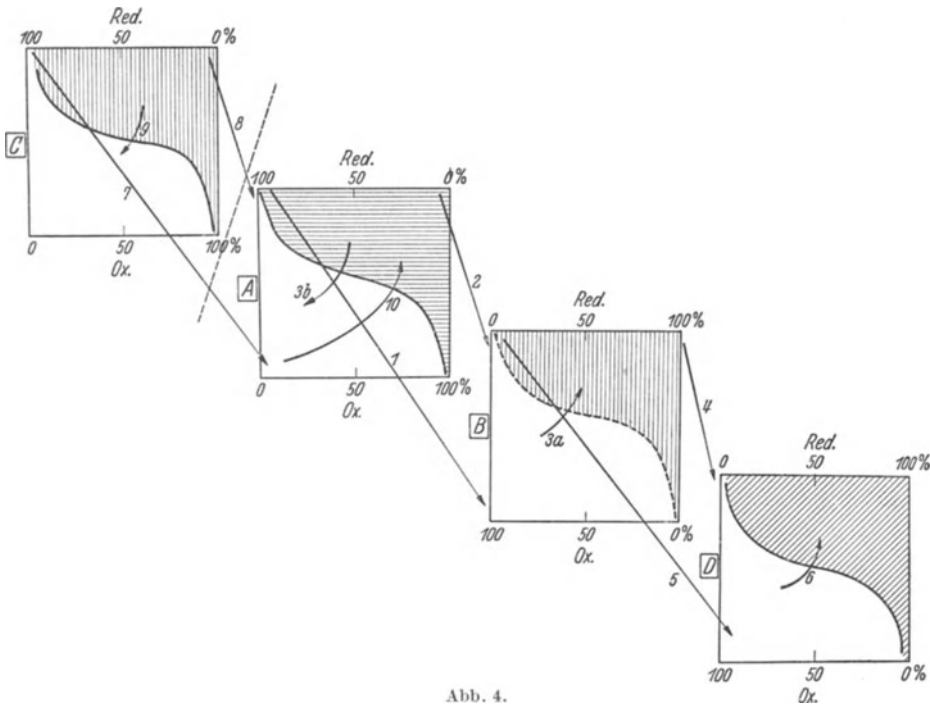


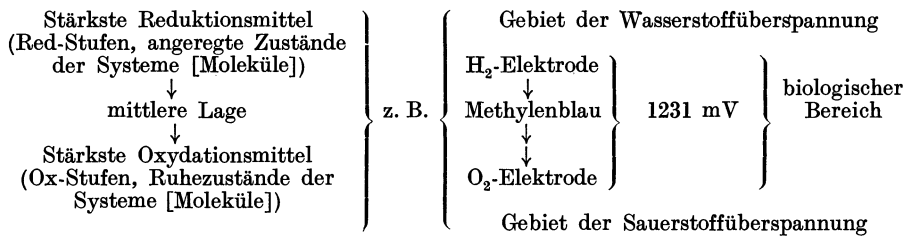
Abb. 4.

8. „Negativer“ und „positiver“ Pol. In der Elektrizitätslehre sind diese beiden Bezeichnungen bekanntlich vertauscht, insofern als „negativ“ der

elektronen-reichere (Kathode) und als „positiv“ der -ärmere Pol (Anode) bezeichnet wird. Der Strom geht aber stets vom reicheren zum ärmeren Pol. Diese „verkehrte Welt“ der Elektrizitätslehre ist maßgebend für alle weiteren Bezeichnungen geworden und hat auch optisch den Zustand hervorgerufen, daß in Kurven der positive Pol meist oben, der negative unten gezeichnet wird. Sagt man nun: eine Kurve fällt, so ist dies der Ausdruck der Richtung zu negativeren Potentialen und umgekehrt. Im Bereich der Redox-Potentiale stellt man entsprechend die Reduktionsmittel, die Energie abgeben, an den negativen Pol; umgekehrt aber die Oxydationsmittel an den positiven Pol. Daraus folgen die größten — optisch begründeten — Mißverständnisse für das eigentliche Geschehen. Wir wollen im folgenden stets den negativen Pol als Reduktionspol bezeichnen und oben hinstellen, umgekehrt den positiven als Oxydationspol unten. Wir können auch praktisch Wasserstoff- und Sauerstoffpol sagen.

Reduktionsmittel gehören nun zu den negativeren, Oxydationsmittel zu den positiveren Redox-Systemen. Diese Stellung wird durch die chemische Natur der Systeme bestimmt.

Daraus ergibt sich das *Schema der Wirkung*:



Das Gebiet zwischen Wasserstoff- und Sauerstoffelektrode umfaßt im wesentlichen das Gebiet der biologischen Vorgänge.

9. Finden sich nun verschiedene Systeme in einer homogenen Lösung und

wirkt ein starkes Red-Mittel ein, so wird stets das am meisten positive Mittel zunächst völlig reduziert, dann das weniger positive usw. Das bedeutet, daß die Red-Wirkung stets dem tiefst erreichbaren positiven Pol zustrebt. Daraus ergibt sich wiederum ein *Schema der homogenen Unordnung* (Abb. 5).

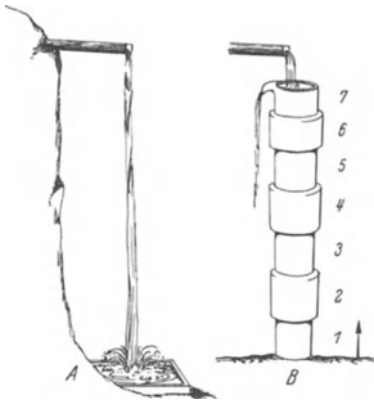


Abb. 5.

In A haben wir den direkten Fall der Energie dargestellt, wenn nur ein Tiefpunkt vorhanden ist. In B sind mehrere Systeme übereinander gezeichnet, die man sich etwa als siebartige Gefäße vorstellen könnte. Hier wird die Reduktion vom untersten System nach dem obersten stattfinden müssen.

Wenn wir ein Gewebe zerstören und auflösen, um dann in diesem z. B. Glutathion in der Gesamtmenge zu bestimmen, so haben wir aus der organischen Ordnung eine homogene Unordnung gemacht. Das Resultat ist demnach ungeeignet, uns etwas über die Verteilung des Glutathions innerhalb der Zellen und damit über die ordnende Grundlage seines Wirkens auszusagen. Hier treffen wir auf die

Grenze der chemischen Leistungsfähigkeit. Das biologisch-organische Denken muß hinzugezogen werden, am besten in der feinsten Form der Vitalbeobachtung, sowie der GERLACHSchen Aschenanalyse.

10. In der lebenden Substanz ist diese homogene Wirkungsordnung durch eine *zweckvolle Organisation* verändert. Und diese ist durch Trennung der Systemlokalisation so geordnet, daß *nicht sofort das tiefst stehende positive System erreicht wird, sondern daß immer nur das nächstfolgende, weniger negative System reduziert werden kann*. Es ergibt sich das *Schema des gehemmten, organisierten Abfalls*: Abb. 6.

Das „Gefälle“, das in diesen Reduktions-Oxydationssystemen herrscht, muß nun analysiert werden. Hier müssen wir unser Denken umstellen. EHRlich nimmt an, daß eine „Zugkraft“ des Zellinneren auf Sauerstoff besteht. Hier spielt immer noch die alte Vorstellung von seiner Lebenswichtigkeit mit. Nachdem wir aber wissen, daß fast alle Vitamine und Fermente vom Sauerstoff zerstört werden, muß seine Rolle anders beurteilt werden. Ich habe deshalb die Vorstellung entwickelt¹, daß der Sauerstoff erst spät seine biologische Rolle erhalten hat, und daß bereits lange vor seiner Anhäufung in der Atmosphäre anaerobes Leben möglich war. Der durch die Lebenstätigkeit grüner Pflanzen frei gewordene Sauerstoff wurde lebensfeindlich und konnte nur durch eine Organisation des Zellinneren dieser Gefährlichkeit beraubt und darüber hinaus nutzbringend verwertet werden. Demnach muß es eine Entwicklung von der Anaerobiose zur Aerobiose gegeben haben, auf deren heutigem Stand wir das Vorwiegen der letzteren finden und deshalb überbewerten. Das ältere Phänomen wäre die Anaerobiose.

Diese Annahme läßt die Folgerung zu, daß das Gefälle des Stoffwechsels von der Anaerobiose zur Aerobiose geht, daß die erstere vorzugsweise dem „negativen Pol“ näher steht, die letztere dem „positiven Pol“, also dem Sauerstoff. Und so würde die Zelle *keine Zugkraft* auf den Sauerstoff ausüben, sondern im Gegenteil einen *Gegendruck gegen den andringenden Sauerstoff* entwickeln müssen. Und dieser Gegendruck wäre *identisch mit der Reduktionskraft*, oder deren Folge. Es wird später auf diese Fragen noch zurückzukommen sein.

Hier ist gleichzeitig die getrennte Anordnung der Systeme berücksichtigt, und die ausschlaggebende *Bedeutung der lebenden Organisation* wird damit gekennzeichnet. Das ist besonders hervorzuheben, weil der vorhergehende Punkt 9 die Bedeutung der Redox-Potentiale für das Leben nicht erkennen läßt; es bedarf dieser Miteinfügung des Prinzips der Organisation. Und der Sinn dieser Organisation scheint der zu sein, daß *alle Redox-Prozesse langsam und gehemmt, und nicht plötzlich, sturzweise ablaufen*. Wir erkennen aber auch, welche Bedeutung ein Ausfall einer Stufe haben würde: es entstände ein *Redox-Kurzschluß* (s. Vitaminlehre).

11. *Die Mitwirkung der Wasserstoffionenkonzentration*. Besteht der Redox-Vorgang des Systems lediglich in einem Austausch von Elektronen, so bleibt das Potential vom p_H *unabhängig*, soweit natürlich bei dem betreffenden p_H die Ionen des Systems als solche keine Veränderungen erleiden; die E'_0/p_H -Kurve des Systems verläuft nun parallel, mit der Potentiallinie der Normalwasserstoffelektrode.

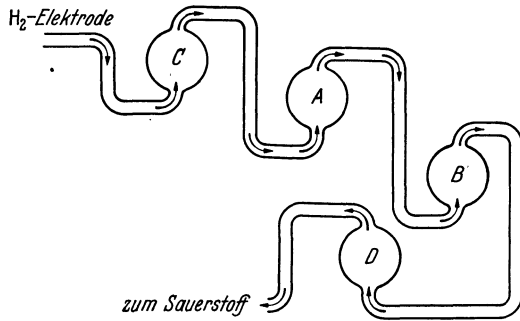


Abb. 6.

¹ KOLLATH, Grundlagen usw. S. 72.

Besteht der Redox-Vorgang andererseits in einer Übertragung von Wasserstoffionen, so ist deshalb das System vom p_H direkt abhängig. Das drückt sich darin aus, daß innerhalb eines Systems trotz gleichbleibenden Verhältnisses Red : Ox mit zunehmender Alkaleszenz das System negativer, mit zunehmender Säuerung positiver wird¹. Die Energietönung dieser Vorgänge scheint noch nicht untersucht zu sein.

12. Das Auftreten dieser Potentiale, ihre Beständigkeit usw. sind vom kolloidalen Zustand abhängig. Es gibt im lebenden Geschehen aber noch viele weitere elektrische Potentiale, so daß das Auffinden einer Spannung nicht identisch mit dem Nachweis von Redox-Potentiale ist. Im übrigen überdecken sich auch die Nachweismethoden der Redox-Potentiale und der Wasserstoffionenkonzentration², wenn man elektrometrisch mißt. Indikatorfarben vermögen Trennungen anzugeben.

Versuchen wir nun, das Geschehen in der lebenden Substanz und die Beeinflussbarkeit nach diesen Richtlinien zu ordnen, so ist das, was wir bestenfalls erreichen können, ein *Rahmengesetz*. Jeder Teilfall muß gesondert studiert werden.

Einen Überblick über die wahrscheinliche Bedeutung der Potentialfrage in Medizin und Biologie sollen uns zwei Beispiele geben: die Methode der *Vitalfärbung* insgesamt, sowie eine kurze Zusammenstellung der biologischen Teilbedeutung des meist benutzten Küpenfarbstoffes *Methylenblau*.

a) Vitalfärbung mit Redox-Farbstoffen.

EHRlich injizierte 1885 erstmalig reduzierbare Farbstoffe verschiedenen Tieren und studierte das Erhaltenbleiben der Farbe, bzw. deren Entfärbung. Da er verschieden stark reduzierbare, bzw. oxydierbare Stoffe benutzte (leicht reduzierbar Indophenol, mittlere Lage Methylenblau, schwer reduzierbar Alizarinblau), erhielt er einen Überblick über die Reduktionskraft der Tierorgane, sowie die Verschiedenheit der Tierarten. Aus dem viel zitierten Buch, „Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus“ (1885), das trotzdem wenig gelesen ist, seien einige der wichtigsten Ergebnisse zitiert:

Küpenfarbstoffe sind Farbstoffe, die bei Reduktion eine Entfärbung erfahren, die sich bei Anwesenheit von Sauerstoff wieder färben, die gefärbten Stufen sind die Ox-Stufen, die ungefärbten die Red-Stufen. Wo Sauerstoff anwesend ist, tritt Färbung auf. Aus den oben angeführten Gesetzen folgt aber, daß nicht nur Sauerstoff diese Oxydation eines stärker negativen Redox-Indicators bedingt, sondern auch ein positiveres, in Ox-Form vorliegendes System dazu dienen kann.

EHRlich fand nun, daß die Mehrzahl der lebenden Zellen die Farbstoffe reduziert. Er schloß daraus mit Recht auf Sauerstoffarmut bzw. -freiheit des Zellinneren und setzte der PFLÜGERSchen Lehre vom „sauerstoffgesättigten Zustand“ des Protoplasmas die Lehre von „sauerstoffungesättigten“ Zustände entgegen. Er glaubte, im Zellinneren drei Zonen unterscheiden zu müssen:

„Die erste von ihnen umfaßt die Orte der höchsten Sauerstoffaffinität; sie verharrt während der normalen Tätigkeit der Organe stets in gesättigtem Zustand und stellt damit, da sie im Notfall, wenn die Zelle unter Sauerstoffmangel existieren soll, verwandt wird, die Sauerstoffreserve des Protoplasmas dar.

Die zweite Gruppe enthält diejenigen Sauerstofforte, die während der normalen Tätigkeit der Zelle funktionieren, indem sie hierbei bald oxydiert, bald reduziert werden.

¹ KOLLATH, Grundlagen usw. S. 47.

² Die Chinhydronelektrode bedient sich der Ausnutzung eines Redox-Systems und seiner Empfindlichkeit gegen das p_H zur Bestimmung des letzteren.

Die *dritte* umfaßt diejenigen Gebiete, die auch während der normalen Tätigkeit der Zelle stets *unbesetzt* bleiben und die daher eine kontinuierliche ‚Zugkraft‘ auf den Blutsauerstoff ausüben.“

Demnach muß es ein „Gefälle“ vom sauerstofffreien Zellinneren zum sauerstoffreichen Blut geben. „Es folgt aus dieser Definition, daß das funktionierende Protoplasma gleichsam ein Janusgesicht besitzen muß, indem es einerseits durch Vermittlung seiner sauerstoffungesättigten Orte bestimmte Verbindungen oxydieren, und andere Verbindungen mit Hilfe der ungesättigten Gruppen reduzieren kann“ (S. 114/5, EHRlich). Damit haben wir ein Beispiel für Abb. 4.

Als Gewebe „mit hoher Sauerstoffsättigung nimmt EHRlich solche an, in denen Indophenolblau erhalten bleibt; eine schwächere Sauerstoffspannung zeigen solche, die zwar Indophenol-, aber nicht Alizarinblau reduzieren, und die dritte Stelle der höchsten Sauerstoffavidität wäre eine solche, die Alizarinweiß bildet“¹.

Zur ersten Gruppe rechnet er: Graue Nervensubstanz, Herz, bestimmte Abschnitte der Körpermuskulatur, Nierenrinde.

Zur zweiten das Gros der Körperparenchyme, dem die überwiegende Masse der Körpermuskulatur, die glatte Muskulatur, fast die Gesamtheit der Drüsenparenchyme, sowie des Bindegewebes zuzurechnen ist.

Zur dritten Gruppe gehören relativ wenig Organe: Lunge, Leber, die HARDERSche Drüse, das Fettgewebe, eventuell auch die Magenschleimhaut und Abschnitte der Darmmuskulatur. Hier liegen vor allem energische Reduktionsleistungen vor.

Ferner sei erwähnt: „Die Reduktion des Alizarinblaus tritt relativ schnell beim Kaninchen, weit langsamer bei der Katze, noch viel später bei der Taube ein und wohl hier erst nach Eintritt des lokalen Todes.“ Tierarten weisen also Unterschiede auf, ebenso wie die Organe.

Auch Befunde über die Funktionsänderungen der Organe finden sich².

Bei Doppelfärbungen mit einem Farbstoff, der als p_H -Indicator diene, sowie einem zweiten, der die Reduktionen erkennen ließ, konnte EHRlich mit großer Wahrscheinlichkeit zeigen, daß die *Verwendung des Sauerstoffes während der Phase der Säuerung* erfolgt (S. 135). Weitere Beobachtungen seien erwähnt:

Die Reduktionsleistungen sind an die Zellen selbst, nicht an die Interzellulärschubstanz gebunden. Namentlich die Lungenzellen besitzen eine besonders hohe Reduktionskraft, die als Schutz gegen die schädigenden Sauerstoffwirkungen aufgefaßt wird (S. 174), maximale Reduktionskraft kommt auch dem Fettgewebe zu; Bildung von freiem Fett dürfte demnach an die *Anwesenheit eines reduktionskräftigen Protoplasmas* gebunden sein. Beschränkte Sauerstoffaufnahme erhöhe deshalb die Neigung zu Fettbildung (S. 149). Entfettung müsse demnach durch Einleiten größerer Sauerstoffaufnahme herbeigeführt werden.

¹ Diese Reduktionsleistungen bzw. die Erhaltung der Ox-Formen darf nicht mit jenen Erscheinungen verwechselt werden, die auf die elektrostatischen Gesetze der Anfärbung zurückgehen. S. S. 322, Versuche von RIES.

² An einem sehr interessanten Beispiel versucht EHRlich zu zeigen, wie durch Zusatz von Indophenolblau zu schwefeliger Säure eine entsprechende Menge von H_2SO_4 gebildet wird, bis das Indophenolblau zu -weiß reduziert ist. Man kann die Lösung alkalisieren, dann regeneriert sich auf Kosten des Luftsauerstoffes Indophenolblau, das bei erneutem Ansäuern wiederum unter Bildung von H_2SO_4 reduziert wird, bis schließlich die gesamte Menge der H_2SO_3 in H_2SO_4 umgewandelt ist. „Wir finden also an diesem Beispiel, daß bei diesem Vorgang theoretisch eine geringe Menge Indophenol große Quantitäten H_2SO_3 oxydieren kann, und wir sehen, daß die Fixation des Luftsauerstoffes bei alkalischer, der Verbrauch bei saurer Lösung stattfindet. Nach diesem Schema können wir uns auch die alternierende Funktion der Oxydationsorte leicht zurechtlegen. Obwohl es sich im Effekt um eine wirkliche Sauerstoffaufnahme handelt, ist die Rolle des Indophenols doch eine andere, da dieses keinen Sauerstoff aufnimmt, sondern Wasserstoff abgibt . . .“ „Wir können ohne Schwierigkeiten annehmen, daß wir die *Schöpfung des Sauerstoffes in die Phase der Alkaleszenz, die des Verbrauches in die Phase der Säuerung bzw. Herabminderung der Alkaleszenz zu verlegen haben*“ (s. S. 132/3 EHRlich).

Die Einwirkung von *Narkoticis*, z. B. Chloral, führe dazu, daß Derivate einer Reduktionsstufe zur Ausscheidung gelangen.

Im Darminneren erfolge eine Reduktion vieler Stoffe. Die Beziehung zur bakteriellen Infektion erörtert EHRLICH zum Schluß. Mit Recht erwartet er, daß *Anaerobier* und *Aerobier* infolge ihrer verschiedenen Lebensbedürfnisse an verschiedenen Stellen der Zelle mit verschiedener Sauerstoffschädigung diese Bedürfnisse erfüllen werden usw.

Auf diese Arbeit ist immer wieder zurückgegriffen, ohne daß sie bisher vollständig ausgewertet wäre.

Es ist verlockend, die Arbeit vom Standpunkt der Redox-Potentiale neu zu lesen. Dann erkennen wir, daß bereits folgende Fragestellungen aufgeworfen werden:

Die Verschiedenheit der Reduktionsfähigkeit der Tierarten.

Die Verschiedenheit der Reduktionsfähigkeit der Organe.

Die starke Reduktionskraft des Darminnern (der Bakterien).

Der Einfluß von *Narkoticis*.

Die Bedeutung der Anaerobiose und Aerobiose.

Vor allem das Gefälle des Stoffwechsels vom Zellinnern zum Sauerstoff, also die Spannung der lebenden Substanz gegen das Unbelebte.

Wir sind, wie gesagt, berechtigt, den Vorgang der Reduktion im biologischen Milieu allgemein als Mechanismus der Synthese unter Energiebindung anzusprechen, umgekehrt den Vorgang der Oxydation als Abbau mit Energieentbindung (exotherm). Demnach werden die reduktionskräftigsten Organe die größte Synthesefähigkeit haben, umgekehrt die am schwächsten reduzierenden die geringste, dafür aber die höchste Abbauleistung. (Das gilt auch entsprechend für die verschiedenen Tierarten.) So gesehen, können wir die Organe nach ihrer Synthesefähigkeit ordnen: Lunge, Leber, HARDERSche Drüse, Fettgewebe, Magenschleimhaut und Abschnitte der Darmmuskulatur haben die größte Synthesefähigkeit, dagegen graue Nervensubstanz, Herz, einige Abschnitte der Körpermuskulatur und Nierenrinde die geringste. Hier fehlen aber noch unendlich viel Untersuchungen mit anderen Farbstoffen (s. Tabelle 1), so daß eine weitere Bearbeitung viel feinere Unterschiede erkennen lassen wird.

Vor allem überrascht hier die Rolle der Lunge, die noch eine andere Rolle haben dürfte, als lediglich den Gasaustausch zu ermöglichen. Vielleicht ist das Problem des anaphylaktischen Shocks von diesem Gesichtspunkt aus zu lösen; ich fand in einigen orientierenden Versuchen früher Verlust der Reduktionskraft.

Die Auswirkungen der EHRLICHschen Arbeit: Die Arbeit hat zahlreiche Teilbearbeitungen gefunden.

UNNA untersuchte Vitalfarbstoffe bei Hautkrankheiten usw. Er stellte die Begriffe der „Reduktions-“ und „Oxydations-Orte“ im Zellinneren auf.

Die Auffindung der „Dopa-Oxydase“ (BLOCH) und damit der *Melaninbildung* findet sich im Gefolge solcher Studien.

In Reagensglasversuchen baut THUNBERG die Reduktionsfähigkeit des Methylenblaus durch tierische Gewebe zur *Erforschung der Dehydrasen* aus und legt damit den Grund zur „*Fermentforschung*“ auf diesem Gebiete.

Damit werden wiederum ältere Versuche auf neue Weise erforschbar, die auf PASTEUR und BUCHNER zurückgehen: Das Gebiet der *anaeroben Gärung* neben der *aeroben Atmung*. Preßsäfte aus Hefe werden zum Forschungsobjekt, aus denen später von WARBURG das „rote Atmungsferment“, von KEILIN das „*Cytochrom*“, und ferner eine ganze Reihe anderer biologisch wichtiger Redox-Systeme dargestellt werden. Wir wissen heute, daß wir zahlreiche „negative“ und „positive“ Systeme zu beachten haben (s. Tabelle 1 u. 2).

Zu den oben genannten, bereits 1885 erkannten Problemen kommt also das Gebiet der *Zellfunktionen*, der *Pigmentbildung*, der *Atmungs-* und *Gärungsmechanismen*.

Hier hat bisher lediglich chemische Forschung stattgefunden. Wir haben aber oben gesehen, daß die Auswirkung der Redox-Potentiale im lebenden

Geschehen nur dann erkannt werden kann, wenn wir die Organisation der lebenden Zelle mit berücksichtigen. Das bedeutet, daß hier der Chemiker nicht das letzte Wort haben kann, sondern nur in Gemeinschaft mit dem Biologen. Vor allem werden nach Punkt 9 alle in Lösungen stattfindenden Vorgänge nur Einseitigkeiten darstellen müssen, da die Trennung der Teilsysteme in Lösungen aufgehoben ist. Dazu gehört die Berücksichtigung der Zelle und des Zellinneren.

b) Das Methylenblau in der Medizin.¹

Am Beispiel des Methylenblaus soll die Bedeutung eines Indicatorsystems für die Beurteilung biologischer Probleme geschildert werden. Gerade dieses System umfaßt die wichtigste mittlere Lage der Skala und hat daher seine große praktische Bedeutung gewonnen.

Daß Mbl. von den normalen Zellen reduziert wird, wurde oben gesagt. Umgekehrt wird Leuko-Mbl. von wenigen Stellen der Zelle oxydiert (Oxydationsorte). Gegenüber diesem Entfärben oder Färben beobachten wir bei direkter Vitalfärbung mit dem gefärbten Ox-Farbstoff, daß sich zahlreiche Zellbestandteile anfärben. Eine solche Anfärbung beruht auf *elektrostatischen* Gesetzen und gestattet keineswegs die Folgerung auf das Bestehen positiverer Potentiale. Erst wenn im Verlauf der Beobachtung ein *Farbwechsel* eintritt, ist ein Schluß auf das Streben nach einer Potentialverschiebung gestattet.

Neben dieser Schwierigkeit besteht die zweite, daß die Anfärbung des Zellinneren nach elektrostatischen Gesetzen den angefärbten Stellen das entsprechende positivere Potential erteilt, weil sich der „Beschwerungsfaktor“ des Mbl. gegenüber den in viel geringeren Mengen vorhandenen Zellsubstanzen mit Reduktionskraft auswirkt. Diese künstliche Potentialverschiebung kann durch die Zellsysteme ausgeglichen werden. Wir gelangen dann wieder zur Norm. Wird sie *nicht ausgeglichen*, so liegt eine *Schwäche* vor oder eine „*Giftwirkung*“ des Mbl.

Mit dem Ox-Farbstoff studiert man also das Verhalten der negativeren Zellsysteme; mit dem Red-Farbstoff das Verhalten der positiveren. Das ist für den Aufbau therapeutischer Gesichtspunkte wesentlich.

Eine technische Schwierigkeit liegt ferner darin, daß man z. B. bei Vitalfärbung durch Mikroinjektion in Zellen Luft mitinjiziert oder durch den Stich hineingelangen läßt; das kann auch zu Potentialverschiebungen nach der positiveren Seite führen.

In allen Fällen darf man annehmen, daß die Reaktion der Zellen auf die Verabfolgung von Indicatorfarbstoffen stets als Reaktion auf eine Schädigung aufgefaßt werden muß. Wir haben es also stets mit mehr oder weniger künstlich veränderten Zellen bei diesen Versuchen zu tun. Und deshalb ist nicht der Zustand bei der Färbung, sondern das *Geschehen nach der Färbung* zu beurteilen, wenn man die Fähigkeiten der Zelle beurteilen will.

Das hat man meist nicht berücksichtigt, namentlich wenn man das Verhalten der Zellen bei krankhaften Prozessen gegenüber Methylenblau studierte.

Wenn z. B. bei Blasenspülungen² Mbl. die *Stellen geringer Vitalität* anfärbt, während die völlig intakten Gewebe weniger stark angefärbt werden, so wird man elektrostatisch zwar die akute Anfärbung berücksichtigen können, vom Standpunkt der Potentiale aber längere Zeit beobachten müssen, was nun geschieht. Deshalb wird man den Grad der Entfärbung mit in Rechnung stellen müssen. Erst wenn die kranken Gewebe nicht völlig entfärbt würden, würden sie ein positiveres Potential aufweisen als die gesunden; in diesem Sinne würden die Angaben von BRÜGEL zu prüfen sein.

¹ Auch bezüglich anderer Redox-Indicatoren wie des Indigos, des Indophenols, der Benzidinreaktion usw. wäre eingehende Schilderung notwendig. Es darf die Hoffnung ausgesprochen werden, daß in absehbarer Zeit alle diese wichtigen Systeme monographische Darstellungen finden, damit das wertvolle Gut der alten Literatur auf diese Weise unter neuen Begriffen geordnet und nutzbar gemacht wird.

² Das Folgende zum Teil nach Mercks Jber. 1936, 185f.; 1937, 114f.

Die *Leprabehandlung mit Mbl.* ist diagnostisch dadurch gekennzeichnet, daß *lepröse Herde eine Blaufärbung* aufweisen. Wiederum kann es sich um eine elektrostatische Verschiebung handeln oder aber um die Unfähigkeit, zum negativen normalen Potential zurückzukehren. Ist das letztere der Fall, dann werden wir diese Lepraerde als positivere Herde kennzeichnen. Wir werden später sehen, daß auch die Depigmentierungsprozesse in den Lepraerden durch eine Potentialverschiebung erklärbar sind.

Wenn bei *Herpes zoster neuralgische Schmerzen durch Methylenblau* aufgehoben werden, so ist das nur eine Spezialangabe für viele ähnliche Befunde, wonach Mbl. schmerzstillend wirkt. In der tierärztlichen Praxis kennt man die Behandlung des *Ekzems bei Hunden* oder des *Kreuzverschlags bei Pferden* und ferner ausgedehnter Gewebsverletzungen mit starken Nekrosen. Auch in der menschlichen Praxis bewährte sich mir alkalisches Methylenblau bei *diabetischer Gangrän*, die sonst mit schmerzstillenden Mitteln nicht zu bekämpfen war, ausgezeichnet. Es trat Überhäutung ein. In diesen Fällen läßt sich beobachten, daß die schmerzstillende Wirkung nur so lange vorhanden ist, wie das kranke Gewebe noch blau gefärbt ist. Sobald es entfärbt ist, hört die schmerzstillende Wirkung auf. Das normale Gewebe entfärbt viel schneller, ist negativer. Aus dem Grade der zunehmenden Entfärbung kann man frühzeitig den Heilvorgang erkennen. Es ist infolgedessen das Problem zu lösen, ob *stärker negative Potentiale* als sie in den Nervenorganen der Redphase des Mbl. entsprechen, zu „Schmerzen“ führen können, und ob das *Verbringen in eine positivere Potentiallage* ausreicht, um *Schmerzstillung* herbeizuführen. Wir werden später wiederum sehen, daß sich Anhaltspunkte dafür ergeben, daß *Narkosewirkungen* zu diesen positiveren Potentiallagen zu führen vermögen, und daß infolgedessen möglicherweise das Problem der Schmerzstillung zum Teil ein Redox-Problem ist, während es zum anderen Teil ein elektrostatisches Problem sein kann. Da diese beiden Prozesse stets miteinander zusammenhängen, weil im biologischen Geschehen p_H und Redox-Potentiale sich beeinflussen, so ist das weiter kein Wunder.

Es gehört wohl auch in den Bereich der Potentialfragen, wenn bei *Leberfunktionsprüfungen* ein schnelleres Ausscheiden des Methylenblaus durch die Galle in Krankheitsprozessen erfolgt (KAPP). Darauf weist der Befund von REISS, SCHWARZ und FLEISCHMANN hin, daß Thyroxinvorbehandlung in der Leber erhöhtes anaerobes Dehydrierungsvermögen hervorruft. Ähnlich sollen sich Hungertiere und ermüdete Tiere verhalten.

Es sei weiter verwiesen bezüglich der therapeutischen Anwendung auf das Referat von PIOTROWSKI¹. Zwei Fälle der Therapie, die besonders interessant sind, seien erwähnt.

1. Die Behandlung der *Lungentuberkulose*. In den alten Versuchen der Gräfin VON LINDEN wurde gefunden, daß tuberkulöse Herde mit Methylenblau angefärbt werden. Die therapeutischen Versuche führten zu gewissen Resultaten, die sich aber auf Arsenverunreinigung des Mbls. zurückführen ließen. Neuerdings werden hin und wieder Versuche mit Methylenblau gemacht. Zink- und arsenfreie Handelssorten müssen verwendet werden. Es ist wahrscheinlich, daß die Anfärbung der tuberkulösen Herde mit dem lokalen Entstehen positiverer Potentiale in Zusammenhang steht. Es ist aber nicht sicher, ob diese positivere Lage durch eine lokale Entzündungsazidose hervorgerufen ist oder durch eine echte Red-Ox-Verschiebung. Ein Zusammenhang der Tuberkulose mit den Redox-Potentiale ist durch die Beziehung zur *Pigmentierungsfähigkeit* gegeben (S. 306).

2. Methylenblau kann unter bestimmten Bedingungen wie Sauerstoff wirken. Diese alten Versuche von HAHN haben später dazu geführt, daß es als Schutzmittel und zur Behandlung bei Blausäure- und Kohlenoxydvergiftungen benutzt wurde. Neben lebensrettenden Wirkungen finden sich völlige Versager dieser Therapie. Und EICHLER ist sogar dagegen, weil Methämoglobinbildung durch Mbl. erfolge. Das von vielen Forschern behandelte Problem ist noch

¹ PIOTROWSKI: Schweiz. med. Wschr. 1936 II, 1271.

nicht gelöst. Soviel ist wahrscheinlich, daß ein voller Ersatz des Luftsauerstoffes schon deshalb nicht stattfinden kann, weil das Mbl. nicht das positive Potential des Sauerstoffes aufweist, und weil demnach alle positiveren Potentiale als $+ 0,011$ ausfallen dürften, während sich die negativeren Potentiale allerdings auswirken könnten. Man müßte deshalb zur Beeinflussung der positiven Systeme wahrscheinlich *Methylenweiß* nehmen. Jedenfalls ist das Problem von der Redox-Seite her trotz EICHLERS Kritik viel wahrscheinlicher zu lösen als von der rein massenmäßigen Wirkung.

Thionin, das etwas positiver als Mbl. ist, vermag nach HAUSCHILD besser die Sauerstoffrolle zu übernehmen als Mbl. Man könnte daran denken, noch positivere Systeme zur Behandlung dieser genannten Vergiftungen zu benutzen. Negativere kommen sicher nicht in Betracht.

3. Auch dort, wo Mbl. *blutzuckersenkend* wirkt, müssen wir mit der Gegenwirkung gegen zu negative Potentiale rechnen.¹ Die Möglichkeit der Wirkung geht aus der oben angeführten Behandlung der diabetischen Gangrän hervor.

Damit sind einige der neueren Arbeiten bezüglich der medizinischen Bedeutung des Methylenblaus erwähnt. Auf die ausführliche monographische Bearbeitung von CLARK (VIII. Mitt.) sei ausdrücklich verwiesen; dort findet sich auch die ausgedehnteste Literaturangabe. Eine Monographie in deutscher Sprache wäre äußerst erwünscht.

Lichtwirkung und Methylenblau siehe S. 313 f.

Fassen wir die Eindrücke bezüglich des Mbl. zusammen, so werden wir wohl zu dem Urteil gelangen müssen, daß nichts abgeschlossen ist, daß aber äußerst wesentliche medizinische Probleme mit der Einwirkung des Methylenblaus zusammenhängen.

Mir scheint, als ob eine systematische Untersuchung und Beurteilung der Redox-Vorgänge in lebenden gesunden und kranken Zellen erst dann erfolgen kann, wenn man das Schema der geordneten Wirkung und die Richtung des Reduktionsgeschehens einheitlich annimmt. Um dies zu erleichtern, möchte ich eine nach dem von mir verfolgten Prinzip aufgestellte Tabelle der bisher bekannt gewordenen Messungen von Redox-Indicatoren angeben und daneben die wichtigsten biologischen Systeme anordnen. Will man diese Tabelle für die Forschung benutzen, so muß man beachten:

Die Red-Stufe dient stets als Agens gegenüber positiveren Systemen, die sich im Ox-Zustande befinden; die Ox-Stufe eines Indicators dient dagegen der Prüfung negativerer Systeme im Red-Zustand. Das wird meist nicht beachtet. Es ist vor allem auch nicht möglich, irgendeine Folgerung zu ziehen, wenn man nur einen Farbstoff verwendet; das widerspricht dem Wesen der Indicatorverfahren. Durch Lichtwirkung kann eine Verschiebung der Beeinflußbarkeit erfolgen.

2. Übersicht über die Indicatorsysteme.

In der Tabelle 1 sind die Systeme vom negativen zum positiven Pol entsprechend der oben entwickelten Vorstellung geordnet dargestellt. Wir nennen das Gebiet oberhalb der Wasserstoffelektrode das „Gebiet der Wasserstoffüberspannung“, und entsprechend das Gebiet unter der Sauerstoffelektrode das „Gebiet der Sauerstoffüberspannung“.

Die angegebenen Potentialwerte sind zum größten Teil als E'_0 -Werte die mittleren Verhältnisse Red:Ox bei neutraler Reaktion. Jedes einzelne System reicht aber stets um etwa 50 mV sowohl ins Positivere wie ins Negativere (s. Punkt 2, S. 373).

¹ Siehe Mercks Jb. 1936, 187.

Tabelle 1. Vergleichende Übersicht über Indicator- und biologische Redox-Systeme.

Indicatoren	E'_0 in Volt	Organische Redox-Potentiale ¹
Wasserstoffüberspannung:		
$\gamma\gamma'$ -Dipyridyl	-0,440	Hypoxanthinhydrat-Xanthin (-0,426) ?
H ₂ -Elektrode	-0,421	Thioglykolsäure -0,4
Neutralrot	-0,4	Glycyl -(0,300)
	-0,33	Xanthinhydrat-Harnsäure(-0,298) ? berechnet
Rosindulin	-0,281	Milchsäure-Brenztraubensäure (-0,266) ?
Phenosafranin	-0,252	Äthylalkohol-Acetaldehyd (-0,250) ? Prolin -(0,250) ?
Na-anthrachinon 2-sulfonat . .	-0,233	Isopropylalkohol-Aceton (-0,244) ? Biozucker
		Leberzellen -0,230
		Echinochrom -0,230
		Vitamin B ₂ -0,213
		Zucker -0,213 ?
Na ₂ -anthrachinon 2,6-bisulfonat	-0,192	Lactoflavin -0,185
K-indigosulfonat	-0,182	Lactat-Pyruvat -0,175 ?
Brillant-Alizarinblau	-0,173	Glutathion (-0,167) ?
Kresylviolett	-0,167	Lactat-Pyruvat -0,128 ? SZENT-GYÖRGYI
Gallophenin	-0,142	Chlororhaphin -0,120
K ₂ -indigosulfonat	-0,125	Alkohol-Acetaldehyd -0,090
Nilblau	-0,122	„Gelbes Atmungsferment“ -0,060 ?
	-0,1	Dialursäure-Alloxan (-0,058) ?
Indigotrisulfonat	-0,081	Toxoflavin -0,049 (STERN)
Äthylcapriblau	-0,060	Apfelsäure-Fumarsäure -0,036
		Pyocyanin -0,034
		Bernsteinsäure-Fumarsäure 0,000
Indigotetrasulfonat	-0,046	Murexid-Leuko-M + 0,020
	-0,0	„Roter Körper“ + 0,027 ?
Azur I, Toluidinblau	} +0,011	Ungesättigte Fettsäuren!
Methylenblau		Alloxan-Dialursäure + 0,060
Gallocyanin	+ 0,021	Vitamin C + 0,066
Kresylblau	+ 0,047	
Prune	+ 0,054	
Thionin	+ 0,062	
1,4-Naphthochinon	+ 0,070	
2 Cl-1,4-naphthochinon	+ 0,080	
	+ 0,1	
Toluylenblau	+ 0,115	
1-Naphthol-2 sulfonat-indo-2,6- dichlorphenol	+ 0,119	Hämoglobin/Methämoglobin + 0,12 ? (CONANT)

¹ Die Meßwerte sind den in der Arbeit mit STADLER veröffentlichten Literaturstellen entnommen. Bei Doppelangaben sind die Ergebnisse verschiedener Autoren angeführt.

Tabelle I (Fortsetzung).

Indicatoren	E'_0 in Volt	Organische Redox-Potentiale
1-Naphthol-2-SO ₄ -indophenol	+0,123	Cytochrom +0,123
1,2-Naphthochinon	+0,127	Hämoglobin-Methämoglobin +0,152
p-Xylochinon	+0,170	„Roter Körper“ +0,171?
2,6-di-Cl-3-methyl-indophenol	} +0,181	
o-Kresol-indophenol		
(Kresol-indophenol)	+0,194	
	+0,2	
2,6-di-Cl-indophenol	+0,217	
2,6 Dibromphenolindophenol	+0,217	
BINDSCHEDLERS Grün	+0,224	
Phenol-indo-phenol	+0,227	
o-Cl-indophenol	+0,233	
Phenol-m-sulfonat-indophenol	+0,250	Lactat-Pyruvat +0,248 V. BARRON s. HA- STINGS (+ Gonokokken)
p-Chinon	+0,271	
Phenol-m-sulfonat-indo-2,6-di- bromphenol	+0,250	Cytochrom +0,260 Homogentisinsäure-Benzochinonessigsäure +0,265 (FISHBERG und DOLIN)
p-Chinon	+0,271	
Phenol-m-sulfonat-indo-2,6-di- bromphenol	+0,273	
Chinon	+0,278	Pyrokatechin +0,360 Dioxyphenylalanin +0,360
	+0,3	Oxydiertes Adrenalin +0,390 Pyrogallol?
K ₃ Fe(CN) ₄	+0,430	Phenylhydrazinsulfonat-Benzoldiazosulfonat +0,443 (HOLST) Hämocyanin-Methämocyanin +0,540
	+0,5	Blaues Porphyrindin +0,565
	+0,6	<i>Thiochrom</i> +0,6?
	+0,7	Rotes Porphyrexid (+0,725)
Luftelektrode	+0,800	
O ₂ -Elektrode	+0,810	Katalase Peroxydase Superoxyde Chlor
Sauerstoffüberspannung		

3. Eine Ordnung der Systeme nach ihren biologischen Aufgaben.

Die in Kolumne 3 der Tabelle 1 angeführten Systeme werden im folgenden nach gewissen Richtlinien geordnet:

1. Negativste Systeme bis zum E'_0 -Wert von etwa $-0,150$. 2. Gärungsprodukte. 3. Vitamine. 4. Positive Systeme.

Eine solche Ordnung hat zunächst etwas Künstliches und dürfte vielleicht noch mancher Änderung zugänglich sein. Sie hat aber, wenn wir nun die

nachgewiesenen Leistungen der Gruppen betrachten, einen erheblichen heuristischen Wert.

Tabelle 2.

Skala	Negativste Systeme	Gärungsprodukte	Vitamine	Positive Systeme
H ₂ -Elektrode	Bac. coli (Hefen) Thioglykolsäure Zucker (Leberzellen)	Xanthin ? Xanthinhydrat- Harnsäure Lactat-Pyruvat ? Isopropylalkohol- Aceton		
— 0,150	Glutathion (Kathepsin)	Lactat-Pyruvat ? Alkohol-Acetalde- hyd	Vitamin B ₂ Lactoflavin	
— 0,1	(Papain)	Bernsteinsäure- Fumarsäure	Gelbes At- mungsferment (Toxoflavin) (Vit. B ₁ als Co-Ferment der Carboxylase) <i>Vitamin C</i> (Vit. D und A) geschützt durch Vit. C)	Alloxan-Dialursäure
± 0,0				Hämoglobin-Met- hämoglobin „Roter Körper“ Cytochrom Homogentisinsäure- Benzochinonessig- säure Dioxyphenylalanin Oxyd. Adrenalin „Rotes Atmungs- ferment“ Thiochrom
O ₂ -Elektrode				Katalase Peroxydase

In diese Tabelle sind unter anderen folgende Stoffe nicht eingeordnet: Chlororhaphin, Hermidin, Pyocyanin, Hallachrom, Murexid, Echinochrom, Catechol, Pyrogallol, Pyrocatechin, Hämocyanin-Methämocyanin, Blaues Porphyrindin, Rotes Porphyrexid. Es handelt sich im wesentlichen um Systeme bei niederen Tieren bzw. Bakterien. Deren Stellung s. Tabelle 1.

Die größte Schwierigkeit für die biologische Ordnung aller dieser Erscheinungen liegt darin, daß die Systeme von den verschiedenen Forschern unter verschiedenen Bedingungen gemessen sind, und daß die Systeme zum großen Teil chemisch noch nicht rein sind. Es dürfte der Arbeit eines internationalen Kongresses wert sein, auf diesem Gesamtgebiet Richtlinien für einheitliche Meßmethoden aufzustellen.

Die Beziehungen der Potentialhöhen zu Stoffwechselbegriffen.

Wir gelangen zu einer Teilung in 5 Gruppen, die in der Tabelle 3 entsprechend dem Schema der Wirkung (S. 7) zusammengefaßt sind:

Tabelle 3. Schema der Stoffwechsel-Potentiale.

		E'_0 *	Beispiele
a. Gebiet der Wasserstoffüberspannung		Reduktionsrichtung ↓ 1231 mV ↓ Atmung ← Gärung	stärkste Reduktionsmittel
b. Anaerobe Verhältnisse	H ₂ -Elektrode		Zucker
c. Zwischengebiet	Biologisches Hauptgebiet		Sulphydrilverbindungen Vitamine
d. Aerobe Verhältnisse	O ₂ -Elektrode		Gefärbte, positive Systeme
e. Gebiet der Sauerstoffüberspannung			Oxydierende Desinfektionsmittel

* Diese Spalte ist mit Tabelle 1 und 2 ausgefüllt zu denken.

a) Das Gebiet der Wasserstoffüberspannung.

Wir kennen auf diesem Gebiet weder Systeme, die in der lebenden Zelle nachweisbar wären, noch anorganische, die eine Förderung auf das Leben auszuüben vermöchten. Es handelt sich samt und sonders um starke Reduktionsmittel. Deren Wirkung auf Lebensvorgänge kann nur darin beruhen, daß sie die Reduktionsleistungen der organischen Gewebe aufheben, weil sie sie immer reduziert halten. Der Erfolg muß etwas sein, was man am besten als „Erstickung“ bezeichnen könnte. Wir können sogar allgemeiner definieren: Diese Systeme hemmen die biologischen Funktionen. Sie könnten, unter bestimmten Bedingungen, ausgezeichnete Desinfektionsmittel sein.

Es ist aber die Frage zu erwägen, ob sich nicht auch Lebewesen finden könnten, die in einem solchen Potentialbereich zu leben vermöchten. Man ist versucht, an das invisible Virus zu denken, das wir bisher nicht unter bekannten Bedingungen zu züchten vermögen, sondern nur im Inneren lebender Zellen, also solcher Zellen, die Polarität aufweisen (s. unten Versuche von RIES, S. 322). Positivere Zellen, z. B. abgestorbene, gewähren keine Züchtungsmöglichkeit. Ließe sich diese Annahme einmal experimentell bestätigen, so würden wir eine ungeahnte Eigenschaft lebender Zellen damit annehmen müssen: Stärkere negative Potentiale als man bisher anzunehmen pflegte, die vielleicht durch unsere bisherige Versuchstechnik verdeckt werden. Jedenfalls ist es gerechtfertigt, die Existenz solcher „ultraanaerober“ Lebensformen zu erwägen.

Als einziger organischer Indicator auf diesem Gebiet ist das $\gamma\gamma'$ -Dipyridyl gemessen (Tabelle 1).

b) Das Gebiet der Anaerobiose.

Zucker. Wir finden hier wahrscheinlich Gemische von irreversiblen und reversiblen Systemen, deren endgültige Potentiallagen noch nicht festgelegt sind. Die Einstellung reversibler Potentiale soll nur in alkalischer Lösung erfolgen. Es liegt die Annahme nahe, daß die verschiedenen Zucker verschiedene Potentiale aufweisen. Messungen fehlen.

Die Schwierigkeit der Messung von reversiblen Systemen ist hier besonders bedauerlich. Denn es fehlt uns so ein genaues Wissen über die wahrscheinlichen Zusammenhänge, nach denen reversible und irreversible Systeme aufeinander zu wirken vermögen. Nach dem zweiten Hauptsatz muß auch hier eine Ordnung zu erwarten sein, die etwa der Anordnung der Systeme in Tabelle 1 entspricht; der Unterschied beträfe den Mengen- und den Zeitfaktor, aber nicht die Beeinflussungsmöglichkeit.

Auch fehlen auf diesem Gebiet noch die Untersuchungen der Steuerung der Potentiale durch den Organismus. Da man bisher die Anaerobiose mehr als eine weniger wichtige Tatsache betrachtet, ist sie experimentell zu kurz gekommen. Wahrscheinlich ist es, daß die in Betracht kommenden Systeme nur unter ganz besonderen Bedingungen reversibel sind, und daß deshalb die Steuerung die ausschlaggebende Regulationsform des Organismus ist.

Leberzellen. Eine Messung liegt bei etwa $-0,2$ Volt. Das entspricht den starken Reduktionsfähigkeiten.

Wahrscheinlich reversible Systeme. Schwefelverbindungen: *Glutathion*, Cystein-Cystin, Ergothionein, Thiasin; Selenverbindungen.

Anorganisch gebundenen Schwefel finden wir schon im Gebiet der Wasserstoffüberspannung. In geeigneter Form kann er wachstumsfördernd auf Bakterien wirken (Diphtherie). Auch vermehrte Toxinbildung kann stattfinden. Es besteht die Möglichkeit, daß einer „unspezifischen Therapie“ mit organischen Verbindungen durch die stärker negativen entgegengewirkt werden kann. Vermutlich wichtiger sind die organischen Schwefelverbindungen.

Einen sicheren Beweis für deren ideale Reversibilität hat man noch nicht finden können. Auch hier müssen besondere Milieubedingungen hinzukommen. Praktisch aber wirken sie wie ideale Systeme. Da aber stärkerer Verbrauch vorhanden ist, ist Neubildung aus zugeführten Rohstoffen immer notwendig. Cystein selbst ist vielleicht nur ein Kunstprodukt des chemischen Eiweißabbaus; es muß aber in der Nahrung vorhanden sein, damit Glutathion gebildet wird (LACLAN und MARCUCCI). Als „Normalwert“ der Red-Menge im Blut werden 36 mg-% angegeben.

Die üblichen Bestimmungsmethoden vernachlässigen die Mitbestimmung des Ox-Anteils; dadurch werden die Messungen für die Redox-Potentialbeurteilung wertlos. KÜHNAUS Methode scheint richtiger zu sein. Auf die Mengenbestimmung kommt es bezüglich der physiologischen Wirkung weit weniger an als auf die Verhältniswerte Red:Ox.

Entsprechend der verschiedenen Reinheit der Präparate, der uneinheitlichen Methodik usw. sind die angegebenen Meßwerte unterschiedlich: Nach FRUTON und CLARK wird für Gl. angegeben -230 mV; nach GOSH, RAYCHANDHURI und GANGULI, sowie GREEN -329 mV. Für Cystein/Cystin nach BORSOOK, ELLIS und HUFFMAN -390 mV, nach GOSH und GANGULI -390 mV. Da Gl. aber die Indicatorfarben bis Kresylviolett entfärbt ($-0,167$ V), muß es negativer sein.

Messungen über *Selenverbindungen* liegen nicht vor.

Infolge der unzureichenden Ergebnisse der exakten Messung sind die biologischen Auswertungen hypothetischer Natur. Gerade das wird von chemischer Seite mit Recht gegen eine Erklärung physiologischer Vorgänge durch Sulfhydrilverbindungen eingewendet. Aus denselben Gründen müssen aber die Erfordernisse und vorliegenden Schwierigkeiten nebst den bestehenden Ausichten zusammengefaßt werden. Vor allem ist gegen die wahllose SH-Bestimmung Front zu machen, die alles, was reduzierte, seinerzeit als SH-Nachweis bezeichnete, wie später als Vitamin C-Nachweis.

Die Wirkung des Glutathions. 1. *Kohlehydratabbau:* TAKAHASHI nimmt Förderung des Abbaus an. GIRŠAVIČIUS und HEYFETZ bezeichnen Gl. direkt als Co-Ferment der Glyoxalase bei der Umwandlung des Methylglyoxals in Milchsäure (Tabelle 1). Thioglykolsäure und Cystein steigern nach BARRENSCHEEN und BENESCHOWSKY die Umsetzung von Brenztraubensäure in Milchsäure (s. dazu Vitamin B₁, S. 291); die Möglichkeit einer Verunreinigung liegt vor.

Nach BASU und MUCKERJEE soll Gl. die Oxydation von Acetaldehyd und Salicylaldehyd durch Milchsäuredehydrodrase beschleunigen.

Auf Insulin soll es hemmend wirken (DU VIGNEAUD, FITSCH, PEKAREK und LOCKWOOD).

BORSOOK und JEFFREYS nehmen eine Red-Wirkung auf Vitamin C-Ox an. Aus gleichem Grunde macht man zu Vitamin C-Präparaten einen Glutathionzusatz.

2. *Eiweißabbau.* Vielfach wird eine indirekte Einwirkung derart angenommen, daß Zellfermente durch Gl. aktiviert werden.

Kathepsin, das eiweißabbauende Ferment des Zellinnern erfährt durch Gl. wie durch Blausäure eine Aktivierung. Die Erklärung dieses oft beobachteten verschiedenen Verhaltens folgt aus der Redox-Skala. Ist eine bestimmte

negative Potentiallage für die Funktion des Kathepsins notwendig, so kann diese auf zwei Weisen gefestigt werden: 1. Zufügung größerer Gl.-Mengen und 2. Ausschalten eines störenden, positiveren Systems. Als dieses könnten die eisenhaltigen positiveren Systeme in Betracht kommen, die durch Komplexbildung mit Blausäure unwirksam werden. *Entgegengesetzte Eingriffe in die Redox-Skala können zum gleichen Endeffekt führen.* Dies Beispiel läßt sich durch viele andere ähnliche vervollkommen. Wir finden etwas Ähnliches im biologischen Geschehen bei der Anaerobenzüchtung.

BERSIN und LOGEMANN stellten fest, daß das durch Oxydation inaktivierte Enzym durch Dehydrasen in Gegenwart von H-Donatoren aktivierbar ist.

Papain. Nach BERSIN sollen im Papain SH-Gruppen vorhanden sein, und die Aktivität soll mit dem Red-Gehalt parallel gehen. Bei Übergang in die Ox-Form soll das P. inaktiv werden. Rückreduktion sei möglich. Ist das Ferment ein Redox-System?

Urease und Arginase. Die erstere soll eine reversible SH-Gruppe enthalten; bei der letzteren ist durch LOHMANN, JOWETT und QUASTEL ein aktivierender Einfluß des Gl. sichergestellt.

3. *Fett- und Lipoidspaltung.* TAIT und KING fanden unter anaeroben Bedingungen eine wesentlich schnellere Dehydrierung von Phosphatiden (Lecithin, Cephalin), als von freien Fetten und Fettsäuren (s. dazu Vitamin C, S. 294).

Wirkungen dieser Leistungen. Es ist wahrscheinlich, daß diese ziemlich umfassende Leistungsfähigkeit der SH-Systeme eine erhebliche Bedeutung für normale Lebensvorgänge hat. Daß *Wachstumsförderung* aus ihr folgen kann, ist verständlich.

Vor allem wird es begreiflich, wenn im Sinne WEICHARDTs diese Fähigkeiten zu „unspezifischen Leistungssteigerungen“ therapeutisch benutzt werden, möge es in Verbindung mit artfremdem Eiweiß oder in gereinigter Form geschehen, z. B. im Detoxin. Auf diese Leistungssteigerungen müßten nun die von ihnen ausgehenden Abwehrmaßnahmen zurückzuführen sein. In Betracht kommen:

Entgiftungen von Arsen, Gold, Kupfer (VOEGLIN); von Diphtherietoxin (z. B. LOTZE und THADDEA); von Methylenblau, HCN, Strychnin, Nicotin, Phosphor (KEESER); von Kobra- und Tetanustoxin.

Diese Entgiftungsmechanismen bedürfen sämtlich noch einer Aufklärung durch die Verbindungen zu den Redox-Potentialen. Denn ebenso wie eine „Förderung“ eines physiologischen Vorganges von zwei verschiedenen Seiten herkommen kann (s. oben bei Kathepsin), vermag man sich eine Schädigung (Vergiftung), sowie deren Beseitigung (Entgiftung) in entgegengesetzter Richtung angreifend vorzustellen. Die Verschiedenheit der genannten Gifte weist auf eine sehr verschiedene Angriffsfläche der einzelnen, und damit auf recht verschiedenartige Entgiftungsmechanismen hin.

Indirekt bestehen bessernde Einflüsse bei Krankheiten wie Anämien, Diabetes, Tuberkulose, Ikterus, Lebercirrhose, Gicht, Fettleibigkeit, Urämie; auch Addison wird genannt (s. S. 328). Ferner finden wir Anwendungen bei Infektionen aller Art, namentlich chronischen Prozessen, bei Allergien; auch bessere Antikörperbildung, sowie allgemein Förderung von Immunitätslagen werden hervorgehoben.

Die Beziehungen zum Vitamin C S. 294 und zum Vitamin A S. 303.

Umgekehrt soll *Äthylurethan* (Narkoticum) die Reduktionskraft hemmen. Man kann folgende Mechanismen annehmen:

1. Die SH-Verbindungen sind oxydiert durch zu starke Oxydationsmittel. Zufuhr von Glut-Red wird sofort helfen können. Die zweite Möglichkeit ist Beseitigung der zu starken Ox-Mittel, bei gleichzeitiger Zufuhr von Red-SH.

2. Die SH-Verbindungen sind durch zu starke Red-Mittel in ihrer Red-Kraft gebremst. Beseitigung der Ursache kann zweifach sein: Ausschalten des zu starken Reduktionsmittels, oder Zwischenschaltung eines positiveren Systems, als es das Gl. ist, damit der Reduktionsfall dieses unbeeinflusst läßt. Ein negativeres würde gerade die Hemmung stärker hervortreten lassen.

Es sind noch mehrere Fälle denkbar, doch dürften diese Beispiele für die Kennzeichnung der komplizierten Vorgänge ausreichen.

Systeme des anaeroben Abbaus. 1. *Glucose-Diphosphorsäureester* (THUNBERG): Ein Zwischenprodukt des Kohlehydratabbaus, reduziert bei neutraler Reaktion unter Mitwirkung einer spezifischen Dehydrogenase Methylenblau. Genauer Meßpunkt fehlt.

2. *Lactat-Pyruvat* (Milchsäure-Brenztraubensäure). Die genaue Lage ist nicht bekannt (s. Tabelle 1).

Bei Zusatz einer Dehydrogenase aus Gonokokken, sowie weiterem Zusatz von Pyocyanin und Kresylviolett soll ein positives Potential von + 0,248 V (BARRON und HASTINGS) entstehen. Die Lage ist also ungeklärt.

Bei der Brenztraubensäure gelangen wir zu einem besonders wichtigen intermediären Abbauprodukt des Kohlehydrat-, des Eiweiß- und vielleicht auch des Fettabbaus, so daß es sich hier gewissermaßen um einen Knotenpunkt handelt. Die Lebenswichtigkeit ergibt sich aus der Beziehung zum Vitamin B₁ (S. 291).

3. *Bernsteinsäure-Fumarsäure*. Die Ox-Bildung der B- zu F-Säure wird durch die Succinodehydrase katalysiert (THUNBERG). LEHMANN bestimmte das Potential in Gegenwart von Thionin und Mbl. zu $\pm 0,000$ V. Ohne Indicator entwickelte sich kein konstantes Potential. Über die Möglichkeit einer Mitwirkung von Licht, s. S. 313.

Nach REMESOW soll *Cholesterin* in Hydrosolen genügender Konzentration reduzierende Eigenschaften aufweisen und im THUNBERGSchen Versuch die Bernsteinsäure ersetzen können. Es könnte also Wasserstoffdonator sein. Die Möglichkeit von Verunreinigungen ist nicht auszuschließen.

c) Das Gebiet der Vitamine.

Während die bisher genannten Systeme bei Sauerstoffanwesenheit zwar oxydiert werden, aber bei Abwesenheit doch mit größter Wahrscheinlichkeit fast völlig reduziert werden können, gelangen wir hier zu einer Gruppe von Stoffen, die bei Sauerstoffanwesenheit zum größten Teil irreversibel oxydieren und damit unwirksam werden. Diese Stoffe entstammen im allgemeinen dem Bakterien- oder dem Pflanzenreich und haben im letzteren physiologische Aufgaben, die sicher weit verschieden von denen sind, die sie im tierischen Körper haben, denn eine Pflanze bekommt keinen Skorbut und keine Blutungen. Die Erforschung der physiologischen Aufgaben im Pflanzenreich¹ sowie auch im Bakterienreich steht noch aus. Wenn wir allgemein nur Wachstumsförderung feststellen, so ist das keine ausreichende Definition einer spezifischen physiologischen

¹ Nach WEST und NEY soll z. B. Vitamin C die Zuckersynthese aus Formaldehyd katalysieren. Hier müßte dann wohl die Ox-Form der grünen Blätter wesentlich sein. Dient Vitamin C dann als Acceptor zur Energieentbindung, die zur Synthese ausgenutzt wird? Die Aufklärung ist wesentlich für die künstliche Zuckersynthese.

Fähigkeit, sondern der Ausdruck eines unspezifischen, komplizierten Gesamtgeschehens.

Wir gelangen gleichzeitig mit diesen Systemen in das Grenzgebiet zwischen Anaerobiose und Aerobiose und wollen nunmehr mit Rücksicht auf die Redoxpotentiale und die indirekten Wirkungen auf Redox-Systeme die Vitamine besprechen.

a) **Vitamin B₂**. Lactoflavin und seine Dehydroverbindung sind ein reversibles Redox-System mit einem Potential von $-0,185$ V (KUHN und BOULANGER). Sein Ausfall führt zu unspezifischer Wachstumstörung.

Nach HOEHN und OEHME erzeugt B₂-Mangel Nebennierenhypertrophie und wirkt somit ähnlich wie die experimentelle Hyperthyreose. Nach VERZÁR soll eine Einwirkung auf Phosphorylierungsvorgänge im Darm bestehen. B₂ fluoresciert, eine zur Messung benutzte Eigenschaft (v. EULER).

„**Gelbes Atmungsferment**.“ Das „Ferment“¹ ist ein Redoxsystem mit einem positiveren Potential als das Lactoflavin allein: $-0,06$ V. Es besteht aus Lactoflavin und einem hochmolekularen Eiweißbestandteil. Bezüglich Einzelheiten sei auf die chemische Spezialliteratur verwiesen.

Physiologische Aufgaben. Die Grenze zur Aerobiose. Man wird heute noch gut tun, das Vitamin B₂ und das „gelbe Atmungsferment“ an dieser Stelle zusammenfassend zu behandeln.

Dehydrierbar (negativere Donatoren von H₂) sind:

ROBINSON-Ester, NEUBERG-Ester, Alkohol-Glucose-Äpfelsäure-Milchsäure (Muskel), Zitronensäure-Hexosediphosphorsäure (Hefe, Muskel) (nach THEORELL), ferner Glycerinphosphorsäure, Glycerinaldehydphosphorsäure, besonders Bernsteinsäure und Propylaldehyd (in Gegenwart von Leberbrei)² (WAGNER-JAUREGG, WARBURG).

Das gelbe Ferment *wirkt nicht* bei Milchsäuredehydrogenase der Hefe und der Colibacillen, bei der Succinodehydrogenase des Muskels und der Xanthinoxidase der Milch (s. SHARDINGER-Reaktion). Demnach dürften alle diese Vorgänge „positivere“ Potentiale als die Ox-Stufe des gelben Ferments umfassen.

Im Muskel ist Flavinatmung festgestellt, Fumar- und Äpfelsäure hemmen.

Der Übergang des Lactoflavins ins gelbe Ferment ist notwendig, um diese *wenig* spezifischen Leistungen herbeizuführen, während die Dehydrasen, die den Wasserstoff der organischen Zellsubstanz aktivieren, spezifisch sind.

Das Vitamin B₁ [auch Aneurin genannt (C₁₂H₁₆ON₄S)]. Der Zusammenhang mit dem Kohlehydratstoffwechsel ist seit SCHAUMANN vermutet. Hoher Blutzucker bei Beriberitauen, Insulinüberempfindlichkeit sprachen dafür. Mit der Zunahme der Kohlehydratmengen steigt der B₁-Bedarf. Bekannt ist der Fall von STEPP, der Beriberi bei einem Sportler entstehen sah, der jeden Tag 2 kg Dextropur (Traubenzucker) aß. Auch die reaktive Vergrößerung des Inselapparats als „Selbstheilungsversuch des Körpers mit untauglichen Mitteln“ (KOLLATH) wies in diese Richtung, ferner die Erhöhung des Glykogengehaltes der Leber als „Rückstauung“ (ABDERHALDEN und WERTHEIMER).

In neuerer Zeit sind zahlreiche Tierversuche und klinische Beobachtungen über Zusammenhänge von Vitamin B₁ und C einerseits und der Insulinproduktion, der Beeinflussung der LANGERHANSschen Inseln und der Nebennierenrinde andererseits beschrieben worden. Es besteht scheinbar ein gewisser Antagonismus zwischen B₁ und C derart, daß die

¹ „Diese Flavin-Proteinverbindung, wenn auch thermolabil, fügt sich in einen Fermentbegriff ebensowenig, wie Glutathion usw. Solche Wasserstoffacceptoren bewirken nämlich nirgends eine Aktivierung des Substratmoleküls, sondern bedürfen an sich selbst öfters einer Aktivierung durch Katalysatoren, um reversibel reduziert und oxydiert zu werden“ (SHIBATA). Diese Kritik gilt auch für die weiteren, ähnlich zusammengesetzten „Fermente“.

² RAUEN u. MÖLLER: Z. physiol. Chem. **224**, 67.

blutzuckersteigernde Wirkung von B_1 durch C aufgehoben werden kann. Nach MOSONI und ASZODI sollen große Dosen beider Vitamine bei mittelschwerem Diabetes Insulin zeitweise ersetzen können. Man wird weitere klinische Beobachtungen abwarten müssen. Daß die Kohlehydrattoleranz des Diabetikers durch B_1 gesteigert wird, ist durch die Aufklärung der physiologischen Wirkung verständlich geworden.

JOHNSON fand die 4fach höhere Menge Brenztraubensäure in Beriberiblut wie in der Norm. PETERS und THOMPSON fanden, daß sich Brenztraubensäure in Gegenwart von Jodacetat, aber nicht von Fluorid anreichere.

Schließlich wurde nachgewiesen, daß das B_1 in seiner Di-(pyro-)phosphorverbindung als Co-Ferment der Carboxylase zu betrachten ist. Dadurch greift es also in den Decarboxylierungsprozeß der Brenztraubensäure ein (LOHMANN und SCHUSTER). v. EULER und VESTIN stellten die Co-Carboxylase synthetisch aus Aneurin und Phosphat her (Na-Adenotriphosphat: das Carboxylaseferment wurde aktiviert, CO_2 wurde abgespalten).

Der Zusammenhang mit den Redox-Potentialen ergab sich zuerst aus den Beobachtungen von KOLLATH. Bei Vitalfärbungsversuchen mit alkalischem Methylenblau reduzierten normale Tauben die gleiche Menge in etwa 1 Stunde. Hungertauben in 6—7 Min., Beriberitauben unvollständig in 24 Stunden. Beriberitauben hatten also ein positiveres Potential entwickelt. Eine rein elektrostatische Anfärbung konnte durch den Nachweis partieller Reduktion ausgeschlossen werden. Es fand sich ferner, daß Ultrarot bei Beriberi keine Reduktionssteigerung herbeiführte, während umgekehrt Blaulicht bei Hunger nicht zur Rückoxydation führte. Von diesen Versuchen ging ich seinerzeit bei meinen Vitaminuntersuchungen aus. Sie waren mit der üblichen Vitaminlehre nicht zu erklären, lassen sich aber in die hier vorgetragene Systematik zwanglos einordnen. Eine entsprechende Beobachtung machte YAOI und auch MATTHÄI, eine Glutathionverschiebung gegenüber der Norm wurde aber nicht nachgewiesen.

Betrachten wir nun das Vitamin B_1 als maßgebenden Faktor bei der Decarboxylierung der Brenztraubensäure, so könnte sich das derartig auswirken, daß durch das B_1 die Ox-Stufe des Lactatpyruvatsystems immer wieder beseitigt wird, und infolgedessen das System zwangsläufig immer wieder negativer durch Zurückbleiben der Red-Stufe werden muß. Fällt nun diese Beseitigung aus, ist die Verschiebung ins Positive die naheliegende Folge. Hier ist die experimentelle Aufklärung und ein Vergleich des Hefe-Stoffwechsels mit dem Abbau im tierischen Organismus notwendig.

Wir haben also durch das Fehlen des B_1 mit einem zu positiven Potential zu rechnen, und dessen Folgen können wir nun indirekt daraus entnehmen, daß wir das therapeutische Gebiet des B_1 kurz erwähnen.

Hypovitaminosen B_1 . Relativer B_1 -Mangel umfaßt etwa folgende Komplexe: Neuritiden verschiedenster Ursache, Ischias, Trigeminusneuralgien, Neuritiden des Plexus brachialis, Tabes, funikuläre Myelose, myotrophische Lateralsklerose, multiple Sklerose, postdiphtherische Lähmungen (nach HASSELBACH), chronische Gastroenteritis (FELIX KOCH), reizbare Schwäche, Appetitlosigkeit, Durchfälle. Ferner findet man Schädigungen der Schleimhaut und Muskulatur des Magendarmsystems, Magenstörungen¹, Fermentstörungen, Sekretionsstörungen. Bei relativem B_1 -Mangel findet man ferner Ulcerationen, allgemeine Muskelschwäche, Parästhesien, Störungen des Wasserhaushaltes, Lipämie.

¹ Nach MAHLO und MULLI wird B_1 bei saurer und alkalischer Reaktion im Magen zerstört, wenn Blutungen oder ähnliche Schäden vorhanden sind. Vitamin C soll nur bei alkalischer Reaktion verstärkt werden (Dtsch. med. Wschr. 1938 I, 496).

Bei Lungen- und Darmtuberkulose steigt der B_1 -Bedarf.

Bei Vögeln kommt noch die Kropflähmung hinzu.

Vor allem lernen wir, daß durch „Gifte“ Schäden hervorgerufen werden können, die ähnlich dem Nahrungsmangel wirken:

Die Alkoholwirkung. JOLLIFFE erwähnt vor allem *Polyneuritiden bei Alkoholikern*, ferner bei toxischer, kachektischer, metabolischer und infektiöser Ursache.

JOLLIFFE, COLBERT und JOFFE zeigten, daß 1. die Diäten der Alkoholiker *mit* Polyneuritis über eine wesentliche Zeitspanne einen bedeutenden Vitamin B_1 -Mangel im Vergleich zum berechneten Bedarf aufwiesen, daß 2. die Diäten der Alkoholiker *ohne* Polyneuritis, obwohl diese schon seit langem tranken, entsprechende Mengen Vitamin B_1 enthielten, daß 3. keine Person mit einem überreichlichen Vitamin B_1 -Kal.-Verhältnis Polyneuritis hatte, und daß 4. mehrere Personen *ohne* Polyneuritis genügend Alkohol während einer genügend langen Zeitspanne zu sich genommen hatten, um periphere Nervenstörungen hervorzurufen, wenn der Alkohol als solcher allein einen direkten Faktor der Erzeugung von Polyneuritis darstellte.

Bei rel. Mangel kann durch andauerndes Fieber, Hyperthyreoidismus und Schwangerschaft ein absoluter Mangel eintreten (Schwangerschaftsneuritis). B_1 -Zufuhr wirkte heilend bei Alkoholneuritiden. Man muß die Heilung in einem Stadium vornehmen, in dem Änderungen noch reversibel sind, und keine anderen Mangelerscheinungen vorliegen.

Die weitere Aufklärung der Schädigung durch Alkohol dürfte wohl von dem Studium der Narkose und dem B_1 -Bedarf auszugehen haben. Man muß berücksichtigen, daß einerseits Ganglienzellen ein besonders positives Potential haben, das deshalb vielleicht besonders leicht geschädigt werden kann, daß Narkotica ferner Potentialverschiebungen ins Positivere machen konnten.

Das Herz und Aneurin: Die Veränderungen des Beriberiherzens sind nicht lediglich auf Stauungen zurückzuführen, sondern hängen mit Muskelstoffwechselstörungen zusammen. WEISS und WILKINS berichten über die Wirkung des B_1 bei der Entstehung gewisser Arten des *kongestiven Herzversagens*. Dysfunktionen des kardiovaskulären Systems können sich demnach auf dem Boden einer unausgeglichene Diät entwickeln; betroffen sind Alkoholiker, Schwangere, Arbeitslose, Unterernährte, Diabetiker, Patienten mit gastrointestinalen Leiden. Hier hilft Bettruhe mit gerade ausreichend Aneurin; dann kommt Digitalis zur Wirkung.

Ferner sei erwähnt, daß nach KOCH B_1 -Mangel chronischer Gastroenteritis zugrunde liegen soll, und daß ferner bei Appetitlosigkeit und Durchfällen sowie bei reizbarer Nervenschwäche B_1 -Zufuhr günstig wirken soll.

Diese Angaben bringen nur einen kleinen Ausschnitt aus der Pathologie des Vitamins B_1 . Unerwartet reichhaltig ist die Bedeutung dieses von ihm katalysierten Redox-Vorganges. Es ist kein Wunder, daß mit gewöhnlichen älteren Stoffwechseluntersuchungen hier keine Aufklärung erreicht werden konnte.

Aussichtsreich ist die Ausdehnung der Untersuchungen auf folgende Fälle:

a) Die Einwirkung von Co-Ferment bzw. B_1 bei *Epilepsie*. Das Auslösen der Krämpfe durch Hyperventilation könnte Potentialverschiebungen zur Folge haben, denen entgegengewirkt werden muß. Auch als Gegenmittel gegen Narkotica wäre es vielleicht zu verwenden.

b) Es liegt nahe, auch eine gewohnheitsmäßig zu starke Kohlehydrataufnahme, wie sie z. B. bei Bäckern und Konditoren stattfindet, als Ursache für einen relativen B_1 -Mangel anzusehen. Die neueren chemischen Nachweismethoden des B_1 werden voraussichtlich bald eine Klärung dieser Zusammenhänge erbringen.

Die Ursache der Lebenswichtigkeit des B_1 . Sie wird verständlich angesichts der physiologischen Angriffsstelle des B_1 ; scheinbar besitzen keine anderen Vitamine die Fähigkeit, an einem Stoffwechselzwischenprodukt (der Brenztraubensäure) anzugreifen, das gewissermaßen den Knotenpunkt des Kohlehydrat-, des Eiweiß- und des Fettstoffwechsels darzustellen scheint. Wir hätten

also eine indirekte Beeinflussung eines lebenswichtigen Redox-Systems durch das B_1 anzunehmen.

Die Lebenswichtigkeit des Vitamins B_1 wird besonders hervorgehoben durch die Versuchsergebnisse von KOLLATH, der Ratten mit *isolierter B_1 -Kaliumphosphat-Ernährung* ohne alle anderen Vitamine über 2 Jahre am Leben halten konnte¹. Diese Versuche ergaben, daß einseitige Vitamin B_1 -Ernährung bei relativem Mangel an anderen Vitaminen als Ursache bei der Entstehung von Altersveränderungen beteiligt sein kann. Man könnte B_1 als *Vitamin der Lebenserhaltung* bezeichnen.

Der chemische Nachweis des B_1 nach JANSEN führt zu einem Oxydationsprodukt, dem *Thiochrom*. Dieses Thiochrom soll selbst ein Redox-System sein und ein Potential von + 0,6? aufweisen. Der Vitamincharakter ist ihm verloren gegangen. Es wird mit Recht als unwahrscheinlich angegeben, daß die Vitamin B_1 -Wirkung auf das Redox-Verhalten des Thiochroms zurückzuführen ist.

Weitere Beziehungen des B_1 bzw. des Pyruvats zu Mangelkrankheiten:

B_1 und Pellagra. B_1 muß vorhanden sein, wenn Pellagra entstehen soll. *Indirekt* besteht also auch zu dieser Krankheit eine Beziehung. Die Frage, ob das Pellagra-Vitamin (Nicotinsäureamid) auch ein Redox-System ist, ist noch unbeantwortet.

Auf die komplizierte Entstehung von Pellagra weisen auch die Ausführungen von MELLANBY hin. Große Mengen von Cerealien sollen bei Hunden bei Vitamin A- und D-Mangel die der Pellagra entsprechenden Erscheinungen aufheben. Die ähnliche Krankheit, der Lathyrismus (Genuß von Lathyruserbsen) soll nur bei Vitamin A-Mangel auftreten, und andererseits soll Vitamin A den Ergotismus (Mutterkornvergiftung aus Roggen) heilen. Schädliche Einflüsse sollen nur dann auftreten, wenn andere schützende Mechanismen vorher zusammengebrochen sind.

Darminneres und die genannten Vitamine. Es spricht viel dafür, daß der erste Angriffspunkt, bzw. das erste Fehlgeschehen bei Fehlen der genannten Vitamine im Darmlumen liegt (Fettstühle usw.). Dadurch schiebt sich in diese an sich schon so komplizierten Dinge noch das Wirken der Darmbakterien und Darmfermente ein.

Schließlich ist darauf hinzuweisen, daß K- und Mg-Ionen eine wesentliche Rolle spielen.

Vitamin B_1 und Bakterien. Wir haben einerseits mit der Produktion von Vitamin B_1 durch Bakterien zu rechnen, und andererseits mit wachstumsfördernder Wirkung auf Bakterien durch B_1 . So soll nach NILSSON, BJÄLFE und BURSTRÖM das B_1 als Wachstumsfaktor für *Bac. radicola* in Mengen von 0,006 γ wirksam sein und durch einen ätherlöslichen Extrakt noch in der Wirkung verstärkt werden. Eine direkte Mitwirkung wird neuerdings auch beim Pflanzenwachstum angenommen.

Beziehungen zum Vitamin B_6 (Adermin) sind noch ungeklärt.

Das Vitamin C. Bei diesem wissen wir über seine Stellung im Redox-Potential-System wesentlich besser Bescheid; trotzdem kennen wir noch nicht seine physiologische Aufgabe². Da es in relativ größter Menge vom Körper benötigt wird, muß es an einer zentralen Stelle eingreifen.

Vitamin C ist ein reversibles bzw. partiell reversibles Redoxsystem: Ascorbinsäure-Dehydroascorbinsäure mit einem Potential von + 0,066 V. Es steht im Zentrum zahlreicher vitaler Vorgänge.

¹ NAUNYN-SCHMIEDEBERG's Archiv, z. Z. im Druck.

² Nach PANTSCHENKO-JUREWICZ und KRAUT ist Vitamin C mit einem hochmolekularen Eiweißbestandteil ein fettabbauendes „Ferment“ (s. SCHOLZ, Dtsch. med. Wschr. 1938, Nr. 11).

Vitamin C und andere Krankheiten. Erst durch die Bestimmungsmethode des Vitamin C und die Belastungsprobe haben wir gelernt, daß das Vitamin C ebenso wie das B₁ nicht nur die Mangelkrankheiten verhütet, sondern auch eine weit umfassendere Bedeutung hat. Es sei zunächst auf diese Bestimmungsmethode eingegangen.

Bestimmungsmethoden. Bereits die älteste Bestimmungsform von TILLMANS mit 2,6-Phenol-indo-Phenol war eine Ausnutzung der Redox-Potentiale. Sie war damit unspezifisch, weil sie alle anderen, reduzierenden Stoffe negativerer Lage mitumfaßte. Besser ist die folgende:

Die C-Bestimmungsmethode von MARTINI. C reduzierte Silberverbindungen zu metallischem Silber, Jod zu Jodwasserstoff. Die Bestimmung der Reduktionsvorgänge in der Milch bedurften der „sensibilisierenden“ *Versetzung mit Methylenblau, um gelbes Licht wirksam zu machen.* Auch andere fluoreszierende Farbstoffe vermochten das: Eosin, Benzoflavin, Neutralrot. Das nichtfluoreszierende Indigocarmin wirkte nicht.

Mit Eosin ergab es aber viel negativere Potentiale; mit Benzoflavin ging die Negativität nur bis + 0,010 V. Ähnlich wirkte Neutralrot. Fluoreszierendes Chinin bzw. Äsculin wirkten nicht. Als Erklärung sagt MARTINI: „Die Wirkung des Lichtes erleichtert die Trennung der Elektronen, und daher vergrößert sich die Negativität des Potentials einer indifferenten Elektrode, die in Ascorbinsäure eingetaucht wird. Die fluoreszierende Substanz vermehrt die Lichtwirkung.“

Gemeinsam mit v. SZENT-GYÖRGYI nimmt MARTINI an, daß die Lichtbeeinflussbarkeit des Vitamins C für die Pflanzenphysiologie bedeutsam sei. Für die Synthesen komme es vielleicht in Betracht. „Auch Substanzen, welche kein definitives Redox-Potential geben, können reduziert oder oxydiert werden gemäß dem mittleren Redox-Potential.“ CONANT definierte als „scheinbares Potential“ einer organischen Substanz, die von sich aus nicht das Redox-Potential beeinflusst, jenes eines reversiblen Systems, welches imstande ist, in 5 Min. 20–30% der genannten Substanz zu oxydieren. FIESER nannte dann das „kritische Potential“ das Potential, welches so „hoch“ ist, daß es nicht mehr merklich eine Substanz oxydiert, welche für sich als Redox-Potential indifferent ist. *Unter Lichteinfluß erwirbt also die Ascorbinsäure die Fähigkeit zur Reduktion von Systemen, die sie ohne Licht nicht zu reduzieren vermag.* Darauf ist zurückzuführen, daß die Ascorbinsäure trotz ihrer positiveren Lage reduzierend auf das negativere Methylenblau wirken kann.

Es möge ausdrücklich darauf verwiesen werden, daß es sich wahrscheinlich noch um wesentlich kompliziertere Prozesse photochemischer Natur handelt (PLOTNIKOW).

Es erhellt aus der Tabelle 1, daß Vitamin C positiver ist als Methylenblau, das in der Reaktion von MARTINI und BONSIGNORI zur Titration benutzt wird. Infolgedessen muß man annehmen, daß hier durch die Lichtmitwirkung ein Potentialhub des Vitamins C herbeigeführt wird, oder eine Senkung beim Methylenblau. Da die Trennung von Elektronen angenommen wird, dürfte das letztere in Betracht kommen.

Daraus ergibt sich, daß diese Bestimmungsmethode in ihrem Mechanismus nicht geklärt ist, und daß die Befunde entsprechend vorsichtig zu bewerten sind.

Wir haben bei allen diesen Vorgängen mit zwar lebenswichtigen, aber unspezifischen Prozessen zu rechnen, die sich nun maßgebend in zahlreichen Fällen bemerkbar machen.

Das Vorkommen des Vitamins C in Pflanze und Tier. Nach FUJITA und EBIHARA soll es in Pflanzen vorzugsweise in der Ox-Form vorkommen, während es im tierischen Körper nur in der Red-Form seine biologische Wirkung entfaltet. Demnach dürften seine Aufgaben ganz verschieden sein: *in der Pflanze dürfte es Acceptor, in dem tierischen Körper hingegen Donator von Wasserstoff sein.* Damit ist seine Eignung und Aufgabe als Umschaltstelle deutlich gekennzeichnet.

Die bereits von EHRlich erkannte Verschiedenheit der Organe tritt auch hier hervor: In den meisten tierischen Geweben soll es zu 80% in der Red-Form vorkommen; im Blut, in Milz, Placenta, Knochenmark, Skelettmuskel und Herzmuskel hingegen zu 94% in Ox-Form (Muskel und C-Gehalt s. WACHHOLDER).

Die Erhaltung der Ox-Phase in Pflanzen wird wohl durch Peroxydasen bewirkt, die in vielen Pflanzen nachgewiesen sind: Kohl, Blumenkohl, Gurken, Kürbis-Peroxydasen oxydieren Katechol und C¹. Resorcin wirkt hemmend. Wenn Katechol und C vorhanden sind, so wird erst C, dann Katechol oxydiert². Äpfel, Birnen, Bananen, Kartoffeln, Rüben, enthalten solche Oxydasen (das Rohkostproblem dürfte von dieser Seite zu bearbeiten sein).

Wir werden demnach damit zu rechnen haben, daß sich das C zum Teil erst im tierischen Organismus in die wirksamen Red-Formen umwandelt. Dafür sprechen Versuche von PERETTI, der in Dünndarm und Leber Zunahmen der Red-Phasen um 3,5 bzw. 20,7% beschrieb. Milz blieb fast unverändert. Andersartige, vielleicht bakterielle, negative Systeme müssen hier wohl eine Rolle spielen.

C und Darmbakterien. Genau wie bei den B-Vitaminen ist auch hier die erste Phase des Geschehens zu suchen. STEPP und SCHROEDER zeigten die Zerstörung des C durch „hämolytische Colibacillen“. Über Red-Bildung liegen noch keine Versuche vor. Wie wäre es mit dem Bac. bifidus, dem obligaten Anaerobier?

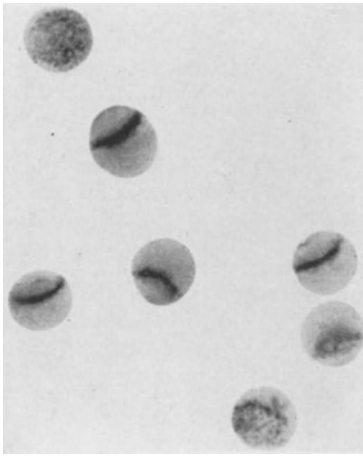


Abb. 7. Aplysia.
Vitamin C-Reaktion. (Nach RIES.)

Durch Peroxydasen soll Vitamin C in achylischem Magensaft irreversibel zerstört werden, während Katalase dieser Zerstörung entgegenwirkt. Siehe dazu S. 308. Peroxydasen finden sich u. a. in Kürbis und in manchen Pflanzen.

Vitamin C und Glutathion (negativere Systeme). Stärker negative Systeme in Red-Form müssen wohl auf das Vitamin schützend wirken, insofern sie seiner Oxydation entgegenwirken. Wenn GABBE z. B. derartige Schutzsubstanzen annimmt, so dürften sie nur hier zu suchen sein. Deshalb ist es nicht verwunderlich, wenn sich Beziehungen zum Glutathion gefunden haben. Auf die Arbeit

von BORSOOK und JEFFREYS (durch Red-Glutathion wird die reversible Ox-Form des Vitamins C reduziert) wurde verwiesen³.

Die Aktivierung des Kathepsins soll durch C geregelt werden (PURR); KARRER und ZEHENDER nehmen direkten Einfluß an als Kathepsinaktivierung durch C; ebenso MASCHMANN und HELMERT.

Papain hingegen würde durch C gehemmt und diese Hemmung würde durch Cystein aufgehoben.

Eisen soll die Aktivierung des Papains herbeiführen, vielleicht durch Oxydation des C und die dadurch erfolgende Ausschaltung der Hemmung.

Gegensätzliche Redox-Systeme vermögen also auch hier die gleichen Wirkungen zu entfalten. Mengenmäßige Unterschiede und Red : Ox-Verhältnisse sind dabei beteiligt. Eingehende Messungen vergleichender Natur zwischen chemischer Wirkung und Potentialveränderungen fehlen.

Auswirkungen des C finden sich auch bei Arginase (Aktivierung) und Urease (Hemmung) (EDLBACHER und LEUTHARDT). Nach PURR wird tierische Amylase vom β -Typ aktiviert, die gleiche Pflanzenamylase aber gehemmt. Sind hier p_H -Veränderungen beteiligt?

¹ RICHTER: Biochemic. J. 28, 901 (1934).

² SÜTTER: Erg. Enzymforsch. 5, 273 (1936).

³ Nach KERTESZ schwächt Gl. das C nicht bei $p_H = 6,0$, aber bei 7,4 [Biochemic. J. 32, (1938)].

Die physiologische Aufgabe des Vitamins C im Abbaustoffwechsel könnte nach HOLTZ die sein, daß das *Vitamin C ein Oxydationskatalysator für ungesättigte Fettsäuren* ist. Demnach müssen diese negativer sein als das C (s. Tabelle 1). Auch QUASTEL und WEATHLEY berichten über Oxydationsförderung auf Fettsäuren, z. B. Butter- und Crotonsäure. Die Autoxydation des Leinöls würde gefördert (HOLTZ). Der Mechanismus ist aber nicht klar, da die Oxydation durch

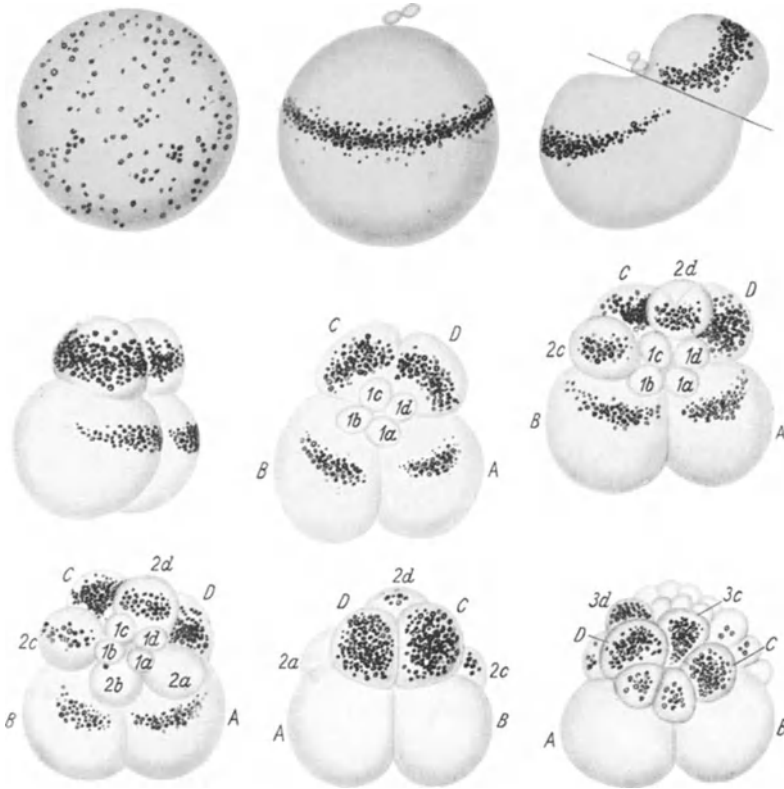


Abb. 8. Vitamin C während der frühen Furchung von *Aplysia*.

A. Unreifes Ei kurz nach der Ablage. Vitamin C-Granula im peripheren Plasma über das ganze Ei verteilt. B. Reifes Ei mit vollendeter Plasmasonderung, etwa 3–4 Stunden nach der Ablage. Ringförmige Anordnung der Vitamin C-Granula. C. Kurz vor der 1. Furchungsteilung, von der Seite gesehen. Furchungsebene durch Strich markiert. D. Vierzellenstadium schräg von der Seite gesehen. E. Auf dem folgenden Teilungsschritt wurden die Vitamin C-freien Mikromeren 1c, 1d, 1b und 1a abgeschnürt. Aufsicht auf den animalen Pol. F, C und D haben eine nicht ganz so große und Vitamin C-reiche Tochterzelle 2c und 2d abgegeben. G. Zwölfzellenstadium vom animalen Pol aus gesehen. A und B haben je eine vitaminfreie Zelle 2a und 2b abgeschnürt. H. Dasselbe Stadium von der „Rückseite“. I. Etwas weiter fortgeschrittenes Furchungsstadium in derselben Orientierung wie H. Besonders reich an Vitamin sind C und D sowie 3d und 3c. (Nach RIES.)

Beteiligung von Sauerstoff erfolgt. Ein Zwischensystem ist anzunehmen, das vielleicht in den Fettfarbstoffen zu finden ist.

Mit diesem Befund werden meine früheren Beobachtungen vielleicht erklärlich, nach denen Blutungen zur Vervollständigung des Skorbutbildes nur eintreten, wenn ungesättigte Fettsäuren in der Kost vorhanden sind. Die dreifach ungesättigte Linolensäure wirkte am stärksten. (s. Grundlagen S. 112.)

Die Frage wird aber durch die Untersuchungen von KATHER kompliziert. Nach ihm kann auch bestrahltes Eiweiß gegenüber ungesättigten Fettsäuren wie Vitamin C wirken:

Die katalytische Oxydation ungesättigter Fettsäuren durch den in Kupfersulfat enthaltender Eiklarlösung gebildeten Komplex wird durch Bestrahlung mit UV 5—10fach gesteigert. Die komplexbildenden Faktoren sind wahrscheinlich photochemisch aus Eiweiß freigmachte Sulphydrilgruppen. Ich möchte annehmen, daß es sich um Aldehydwirkungen handelt. Die Wahrscheinlichkeit dieser engen Zusammenhänge geht auch aus meinen früheren Versuchen hervor, die die Definition des X-Faktors für Influenza-Züchtung betrafen.

Die Lokalisation des Vitamins C in der Zelle. RIES¹ konnte in Eiern von *Aplysia* durch Silbernitrat scharf definierte Granula nachweisen, von denen er eine spezifische Reduktionswirkung durch Vitamin C annimmt. Diese Granula wurden in spezifischer Weise bei den Furchungsteilungen weitergegeben. Ich möchte bemerken, daß von hier aus die Spirochätenversilberung zu untersuchen ist.

Ascorbinsäure und Hormone. KREITMAIR gibt an, daß Ascorbinsäure die Wirkung von Adrenalin, Cholin, Thyreoidin und des Leberfaktors steigert.

Nach ALTENBURGER wird der Glykoseabbau in der Leber durch Thyroxin bei Ascorbinsäureanwesenheit gehemmt; Ascorbinsäure habe eine blutzuckersenkende Wirkung.

Bei Hyperthyreosen bzw. Verabreichung von Thyreoidin wird durch Ascorbinsäure der Glykogenschwund in der Leber aufgehoben (wir haben eine ähnliche Wirkung wie beim Vitamin A; es ist deshalb nicht mit einer direkten, sondern indirekten Wirkung zu rechnen).

BAENA berichtet über Einwirkung des C auf Ermüdung und Muskeltätigkeit, die Erscheinungen seien in Kombination mit Rindenhormonen geringer.

Ascorbinsäure und Pigmentbildung. SCHROEDER und EINHAUSER beschrieben die *Hemmung der Dopa-Reaktion* durch C in Gewebsschnitten. „An Körperstellen, wo Melanin vorhanden ist, oder wo Vorstufen oder Abbaustufen des Melanins zu vermuten sind, ist eine energische Reduktion von Silbernitrat zu beobachten.“ Nach BLOCH soll Melanin bzw. dessen Vorstufe, Silber reduzieren.

Dieser klinischen Beobachtung, die auch zu Depigmentierungsversuchen führte, folgten mehrere Untersuchungen. Aus diesen erwähnen wir die Arbeit von VERSARI: Die natürliche Bildung soll derart erfolgen, daß zuerst aus der Eiweißmolekel cyclische Komplexe, vielleicht unter Mitwirkung autolytischer Fermente, abgespalten werden, die dann oxydativ in Melanine übergehen. Diese Oxydation erfolgt über ein Zwischenprodukt, das als „roter Körper“ bekannt ist (s. positive Redox-Systeme).

Über den Mechanismus der zweiten oxydativen Phase sind durch RAPER genauere Vorstellungen gewonnen: Nach früheren Untersuchungen von BACH sollte Tyrosin unter Abspaltung von CO₂ und NH₃ in p-Oxyphenol-Acetaldehyd übergehen, der unter weiterer Oxydation Kondensation zu Melanin erfahre. RAPER zeigte, daß keine Desaminierung eintritt; die Tyrosinase greife vielmehr das Tyrosin am Kern an, unter Ausbildung eines rot gefärbten o-chinoiden Zwischenproduktes, wahrscheinlich 5,6-Chinon der Dihydroindol-2-Carbonsäure, das dann in Melanin übergehe. Analog verlaufe der Prozeß beim Dioxyphenylalanin, das vielleicht das erste Oxydationsprodukt des Tyrosins darstellt.

Die Ascorbinsäure hat die Fähigkeit, *in vitro* die Bildung dieser ersten Oxydationsstufe weitgehend zu verhindern, p_H-Pufferung auf 6,93 begünstigt.

C und Addisonsehe Krankheit. Bei der ADDISONschen Krankheit handelt es sich um eine Melaninbildung aus Adrenalin. Die Haut des Kranken zeigt erhöhte Bereitschaft zur Pigmentbildung, vielleicht infolge Anhäufung einer Pigmentvorstufe, die sich vom Tyrosin herleitet und die unter normalen Verhältnissen im Nebennierenmark in Adrenalin übergeht, von dort in Haut bzw. Schleimhäute gelangt, wo die Melaninbildung erfolgt.

Nach MORAWITZ zeigen ADDISON-Kranke oft bei peroraler Behandlung mit Nebennierenrinde einen auffallenden Rückgang der Pigmentation, während die übrigen klinischen Erscheinungen nicht oder doch nicht sicher gebessert werden, eine Cortinwirkung also nicht deutlich ist.

¹ RIES: Publ. Staz. zool. Napoli 16, H. 3, 369 (1937).

Dieselbe Erscheinung, nämlich Verschwinden einer chloasmaartigen Melanose sah Verf. bei einer Kranken mit chronischer Enterocolitis, die Skorbut bekommen hatte, während der Darreichung von Apfelsinen und Citronensaft.

Wir wissen nun, daß die Ascorbinsäure gerade in den Nebennieren besonders reich in Red-Form vertreten ist, während die Atonie der ADDISON-Kranken auf schwere Nebennierenschäden schließen läßt¹. Man kann heute bereits mit Sicherheit erwarten, daß die ADDISONsche Krankheit von der Seite der Redoxpotentiale her aufgeklärt werden wird. Ob Heilungsmöglichkeiten bestehen, muß man dahingestellt sein lassen. Wichtiger aber ist vielleicht, daß mit der Aufklärung dieses Melaninvorganges ein Mechanismus aufgeklärt werden könnte, der viel allgemeinere Bedeutung hat: der der tuberkulösen Infektion der Nebennieren, die ja fast immer die Ursache der ADDISONschen Krankheit ist.

Das Pigmentierungsproblem hängt aber nicht nur, wie oben gesagt, mit dem Tuberkuloseproblem zusammen, sondern auch mit dem Lepraproblem. Man denke an die Pigmentlosigkeit der Lepraflücken! Auch sonst bestehen viele Parallelen. Bei der Beziehung zur Tuberkulose sei auf die hohe Empfindlichkeit der Albinos für miliare Tuberkulose, sowie die angeblich gesteigerte Empfindlichkeit der Rothaarigen für Visceraltuberkulose verwiesen.

Ausdrücklich verweisen wir auf die Ausführungen S. 306 über den „roten Körper“.

ABDERHALDEN berichtet über Beobachtungen über den Einfluß von Ascorbinsäure, Cystein, Red-Glutathion und Glykokoll auf Lösungen von 1-Adrenalin und 1, 3, 4-Dioxyphenolalanin. Auch er findet, daß die Rotfärbung bei C-Anwesenheit ausbleibt; es scheint aber die Bildung von Dopa stattzufinden. Auch dessen weitere Oxydation in Braun bleibt bei C-Anwesenheit aus. Cystein und Glutathion wirken gleichartig, ebenso Glykokoll. Mit Glykokoll versetzte Adrenalin- bzw. Dopa-Lösungen bleiben wochenlang farblos. Glykokoll kann also auch als Oxydationsschutz dienen, muß also eine Beziehung zu negativen REDOX-Systemen aufweisen. Welche Funktion mag es im Organismus haben?

HOLTZ und TRIEM fanden, daß Ascorbinsäure mit Sauerstoff auf Histidin zur Bildung von Histamin führt; gleichzeitig tritt eine tiefbraune Verfärbung auf, es wird NH_3 abgespalten. Die Ascorbinsäure besitze wesentliche Eigenschaften eines Fermentmodells der Histidase.

Vitamin C-Bestimmung im Harn. Die Bestimmung im Harn weist viele Fehlerquellen auf, notwendig ist die Zerstörung anderer reduzierender Stoffe durch „besondere Oxydasen“. Man muß beachten, daß im Harn auch sog. „Schutzsubstanzen“ für C vorkommen sollen (negativere Systeme? Katalase?). So zahlreich in der Klinik gerade diese Urinuntersuchungen gemacht werden, so bedenklich erscheint uns die wahllose Durchführung. Die Potentialmessungen scheinen uns hier unbedingt notwendig zu sein (Alkaleszenz! 37° usw., NEUWEILER!²).

MEDES beschreibt eine einfache Bestimmungsmethode mit Phosphorwolframsäure, unter weiterem Säurezusatz.

WACHOLDER und Mitarbeiter haben eingehende Studien auch unter Einwirkung bestimmter Diäten angestellt.

GABBE zeigt, daß im Urin normalerweise keine Schutzsubstanzen auftreten; diese werden aber von LUND und LIECK angenommen als Harnsäure und Kreatinin. Ihr biologischer Wert erscheint sehr zweifelhaft.

¹ Es ist nicht zweckmäßig, von „Pigmentierungsvitamin“ zu reden.

² Man könnte sich vorstellen, daß die Ausscheidung auch im Harn noch lebenswichtig ist, um in diesem schädliche Oxydationsvorgänge zu verhüten. Wie verhält sich der C-Gehalt, wenn im Harn das Alloxan ausgeschieden wird? Der Ausscheidungsvorgang ist noch in Beziehung zu dem starken Oxydationsvermögen der Nierenrinde zu bringen.

WIDENBAUER machte vergleichende Untersuchungen bei konstitutionellen und physiologischen Stoffwechselveränderungen, bei Verabreichung von Tyrosin, Vitamin A und B (Levuriose), bei entzündlichen Krankheiten, bei Tuberkulose und Rheumatismus. Der Vitamin C-Verbrauch ist entsprechend der Senkungsbeschleunigung der Blutkörperchen erhöht. Das klinische Bild ist bedeutungsvoll. Die bei der HEUBNER-HERTERSchen Krankheit und bei Achylien verschlechterte C-Verwertung ist auf pathologische Darmvorgänge zurückzuführen, nicht auf Peroxydasen des Magensaftes; siehe Arbeiten von STEPP und SCHROEDER.

In einer weiteren Arbeit machte WIDENBAUER Bestimmungen bei Säuglingen. Die Abhängigkeit von dem C-Gehalt der Milch wird untersucht.

Diuretische Wirkung des C wird von v. ABBASY beschrieben.

NEUWEILER untersuchte den Gehalt der Placenta. Für das Schicksal des Embryo ist dieser sicher entscheidend. Die Ernährung der Mutter ist ausschlaggebend. Neben den Indicatormethoden benutzte er die *Fermentmethode*, die $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{5}$ niedrigere Werte ergab.

Nach KÜTZLEB besteht erhöhter Bedarf in der Schwangerschaft, erkenntlich an der Gingivitis gravidarum.

HOPKINS und SLATER bestimmten das Verhältnis bei Ratten, in Abhängigkeit vom Futter. Vergleichende Untersuchungen zwischen Darmgehalt und Lebergehalt.

MARTINI und BONSIGNORI bestimmten den C-Gehalt hungernder Meerschweinchen in Vergleich zu Skorbut: Das Verhältnis Red: Ox bewegt sich gegensätzlich.

Praktisch hat die Bestimmung des C-Umsatzes trotz der notwendigen Kritik der Befunde zu dem gleichen Ergebnis geführt, wie bei der Untersuchung des relativen B₁-Mangels: ein *relativer C-Mangel ist in unserer Durchschnittskost viel häufiger als man gedacht hat*. Der menschliche Körper kann sich eben in einem gewissen Umfange auch an den relativen Mangel anpassen. Wenn aber diese Mangelmenschen belastet werden (Anstrengungen, Giftwirkungen, Nicotin, Alkohol, Infektionen usw.), dann tritt eine weit schnellere Erschöpfung des geringen Depots ein. Und demnach machen sich nun die „schwächeren Konstitutionen“ bemerkbar. Denn jede derartige Krankheit ist eine Funktionsprüfung.

Beim Menschen macht man praktisch „Belastungsproben“. Nach YOUMANS gibt man 600 mg synthetische Ascorbinsäure peroral. Ein normaler Gehalt soll vorliegen, wenn innerhalb von 24 Stunden 30%, also 180 mg wieder ausgeschieden sind. Es muß auf die Arbeit bezüglich der weiteren Einzelheiten verwiesen werden.

Bei *alten* Leuten (über 50 Jahre) fanden GANDER und NIEDERBERGER sehr verbreiteten C-Mangel. Mit ihm hängt angeblich gestörtes Allgemeinbefinden, Verminderung der Vitalität, gesteigerte Infektionsbereitschaft zusammen. Frühzeitiges Altern der Gewebe (Arteriosklerose) werden genannt. Folgende Zahlen können ungefähr einen Anhalt zur Beurteilung geben.

Defizit bis	800 mg	ohne krankhafte Erscheinungen.
„	„	1200 mg Zahnstörungen.
„	„	2200 mg Verminderung der Vitalität, Blutstörungen.
„	„	3300 mg Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Bereitschaft für Infektionen.
„	über 3300 mg	Erste Skorbuterscheinungen.

Diese Werte können natürlich nur einen ganz rohen Anhalt geben. Für die Zahnheilkunde ist wichtig, daß die Zahnstörungen als erste in Erscheinung treten.

Nach GRIEBEL findet man eine Hypovitaminose bei Greisen und bei der Frühjahrs-müdigkeit.

Nach ABDERHALDEN haben die zahmen Meerschweinchen einen höheren C-Bedarf als wilde Meerschweinchen. Sie sind „nicht völlig gesund“. Diese Beobachtungen führen zu dem Problem der Konstitutionserscheinungen.

Nach SEYDERHELM findet sich ferner ein Defizit bei chronischen Krankheiten, die zu Kachexie führen. Auch chronischer Gelenkrheumatismus wird mit einem Mangel an Vitamin B, C, D zusammengebracht. Fieber, und namentlich Pneumokokken-Pneumonien zeigen erheblich gesteigerten Bedarf. Inwiefern das letztere mit der Superoxydproduktion von Pneumokokken zusammenhängt, ist noch zu klären. Weiter wird erhöhter Bedarf angenommen bei gestörter Magenfunktion, Infektionen aller Art, so daß wir bei allen

unspezifischen, exothermen Reaktionen mit erhöhtem C-Bedarf zu rechnen haben. Auch bei Rachitis, Dystrophie und Spasmophilie (WEIDENHAUER) besteht dieser C-Bedarf, was mit meiner Auffassung von Rachitis als Syndrom übereinstimmt (Grundlagen, S. 117).

Nach HASSELBACH besteht ein starkes Vitamin C-Defizit bei Lungentuberkulose. Siehe S. 328. Nach MELTZER und NUSS soll C-Defizit gleichsinnig mit der Temperaturerhöhung, der Blutbildveränderung, der Blutsenkung sein.

JENEY, GAGYI und BARANYI glauben, daß C die Widerstandskraft gegen Diphtherietoxin erhöht, man müßte sagen: erhält, während Skorbutdiät sie sinken läßt. Als Vergleich diene Skorbutdiät.

WEIDENHAUER und SARETZ zeigten entgiftende Wirkung am Schick-positiven Menschen.

C-Wirkungen sollten verstärkt werden durch fluoreszierende Farbstoffe (Flavine aus Milch und Eiklar) durch Methylenblau, Glucose, Eosin.

Andersartig zu beurteilen sind die Verhältnisse des *Vitamins C* zu *Immunisierungsmaßnahmen*¹. Die Immunitätsreaktionen stehen nur indirekt mit der Bildung der Antikörper in Zusammenhang. Nach JUSATZ wird allerdings bei Immunisierung C bis zur Erschöpfung des Vitaminvorrats in der Nebenniere verbraucht. Steigerungen der Blutbactericidie bei C-Zufuhr sind nur vorübergehend. Die Gesamtwirkung ist eine unspezifische Stoffwechsellleistung.

Erwähnt sei die Vorstellung von MARSH, nach der Ascorbinsäure als Vorstufe des Serumkomplements angesehen wird, weil Schwund und Bildung mit der C-Verabreichung parallel gehen sollen. Hierher gehört die Beobachtung von KÜHNAU über den Zusammenhang von Vitamin C und Blutgerinnung. Nach KÜHNAU beschleunigt bei schwach alkalischer Reaktion die Ascorbinsäure die Gerinnung von menschlichem Oxalatplasma. Spuren von Eisen und Kupfer verstärken diese Wirkung; d-Ascorbinsäure, Araboascorbinsäure und Gluco-Ascorbinsäure wirken ebenso wie die l-Ascorbinsäure. Ferner wirken Dialursäure, Glutathion und Ergothionein entsprechend. Mit dem Vitamincharakter hat das also nichts zu tun. KÜHNAU nimmt Aktivierung des Thrombins an, ähnlich der Aktivierung anderer proteolytischer Fermente durch Redox-Systeme und Schwermetalle.

Vitamin C und anaphylaktischer Shock. HOCHWALD untersuchte die Rolle der reduzierenden Substanzen bei der hyperergischen Reaktion. Der anaphylaktische Shock der Meerschweinchen wird durch Ascorbinsäure gehemmt. Ebenso wirken Glutathion, Cystein, Na-thiosulfat. Diese Wirkung betrifft nur die Manifestation des Shocks, nicht die Antigen-Antikörperreaktion oder eine Hemmungswirkung auf die Sensibilisierung oder den Histaminshock. HOCHWALD nimmt an, daß durch die Redox-Systeme die Histaminbildung gehemmt sei, was aber in Gegensatz zu der Beobachtung von HOLTZ und TRIEM steht.

DIEHL zeigte in Tierversuchen, daß Ascorbinsäure den anaphylaktischen Shock schwächt bzw. verhütet. Deshalb wurden Kranke mit Asthma bronchiale intravenös mit 300 mg Ascorbinsäure (als Cebion) behandelt. Neben glatten Versagern gab es eindeutige Erfolge. Diese traten aber nur ein, wo ein C-Defizit festgestellt war. Das bedeutete gleichzeitig Glykogenmangel in der Leber. Der Glykogengehalt der Leber wird als Gradmesser des Funktionszustandes angesehen und die Zusammenhänge bei allergischen Krankheiten besprochen².

Überzufuhr von Vitamin C. Geringe Gaben bei einzelnen vegetativ stigmatisierten Erwachsenen hatten nach WIDENBAUER zeitweise toxische Wirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Hitzegefühl, heiße Wallungen, Rötung des Gesichts, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Durchfälle mit wässerigen Stühlen, Pulsverlangsamung um 6—10 Schläge pro Minute, gesteigerte Diurese. Der Autor hält

¹ Die ausführliche Bearbeitung dieser Fragen, unter anderem auch die Arbeiten von PFANNENSTIEL, ist einem weiteren Referat vorbehalten.

² Die Bemerkung hat die *Periodik der Überfunktion* (FORSGREEN) zu berücksichtigen.

das für eine besondere Überempfindlichkeit, nicht für Hyperwirkung. Enteral bzw. parenteral traten die Wirkungen nicht auf. Eine Dauerschädigung wurde nicht gefunden.

Von größtem Interesse ist aber die Annahme, nach der die Überzufuhr von Vitamin C vom Körper mit einer verstärkten Zerstörung beantwortet werden soll, die auf eine Vermehrung von Katalase zurückzuführen sei. Bei Ausbleiben der Katalasezunahme sollen sich die von WIDENBAUER obengenannten Symptome einstellen. (Siehe die Arbeiten von TÖRÖK.) Auf die Einwirkung dieser

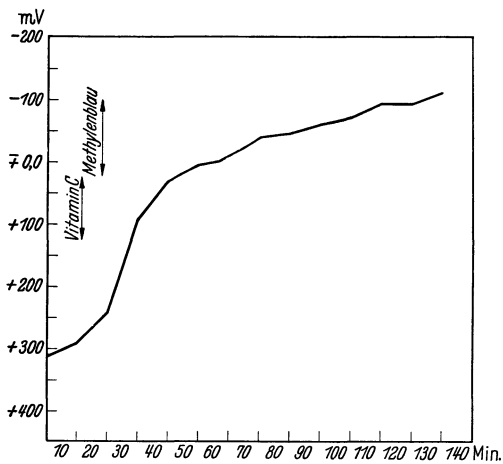


Abb. 9. Verlauf der Potentialkurve der SHARDINGER-Reaktion in Kuhmilch.

Katalase des Vitamins C wird weiter unten eingegangen bei der Sauerstoffüberspannung, S. 308. Wenn diese Angaben das bestätigen, würde darin eine außerordentlich merkwürdige Gegenreaktion zu erblicken sein.

Große Dosen verabfolgte DEMOLE an Versuchstiere. Er konnte keine Schädigungen herbeiführen.

Vitamin C und produktive Prozesse. *Vitamin C und Blutbildung.* Nach ASZODI stimmt das Blutbild des schweren Skorbuts mit dem KOCHERSchen Blutbild bei Basedow überein. C-Überschuß bewirkt gerade das Gegenteil dieses Bildes: Zunahme der roten Blutkörperchen, Leukopenie, Neutrophilie, Zunahme

der Eosinophilen. (Bei den Eosinophilen muß man an Wirkungen von Darmparasiten denken!)

Nach BÖGER und SCHRÖDER findet bei C-Zugabe besonders intensive Blutgeneration statt.

Nach WINKLER findet sich ein Defizit bei Melaena neonatorum.

Vitamin C und Skelettsystem. HANKE berichtet über die Beziehungen zwischen C und Schilddrüse bezüglich Knochenregeneration, FRISCH und HARRIS über die Zahnbeeinflussungen beim Meerschweinchen. Es handelt sich um Komplexreaktionen, bei denen C als Redox-System nur an einer kleinen, aber wichtigen Stelle in das Gesamtgeschehen eingreift.

Vitamin C und Muskulatur. Es sei auf die Untersuchungen von WACHHOLDER und Mitarbeitern verwiesen, über die an anderer Stelle eingehend referiert worden ist.

Die SHARDINGER-Reaktion der Milch. Eine alte, praktisch bedeutsame Reaktion ist die Fähigkeit der ungekochten Kuhmilch, Methylenblau bei alkalischer Reaktion und in Gegenwart von Formaldehyd zu reduzieren. Erst die Untersuchungen von CLARK haben erkennen lassen, daß ein komplizierter Redox-Prozeß vorliegt. Von einer ziemlich positiven Lage (gegen 0,3 V) verläuft bei 37° C die Kurve zu negativen Potentialen um etwa — 0,2 Volt, also über einen großen Bereich. Es handelt sich um eine komplizierte Reaktion, bei der der Aldehyd unbedingt notwendig ist. Nach unseren Messungen (mit STADLER) verläuft die unkomplizierte Reaktion wie in Abb. 9. Reichliche Beimischung mit *Bact. coli* führt zwar auch zur Negativität in gekochter Milch, aber wesentlich anders. Eine ansaure Milch erreicht weniger negative Potentiale, bleibt positiver.

Da die Reaktion wohl ein Kunstprodukt ist, insofern sie ohne Formaldehyd nicht verläuft, ist ihre etwaige physiologische Bedeutung noch ungeklärt.

Nach CLARK handelt es sich um die Reaktion der Systeme „Xanthinoxydase“-Hypoxanthin-Methylenblau. Zahlreiche Schwierigkeiten bei der theoretischen Erklärung wie bei der praktischen Messung bestehen. Insbesondere ist die verschiedene Fütterung der Kühe noch niemals eingehend berücksichtigt worden.

Die SCHARDINGER-Reaktion ist wahrscheinlich als eine Rückkehr zum negativen Pol aufzufassen, nachdem die Milch vorher bei der Entnahme durch Sauerstoff gesättigt ist. Es ist sehr wahrscheinlich, daß dabei durch Oxydation Verluste eintreten, die bei direkter Verabfolgung beim Saugen fast vollkommen ausgeschlossen sind.

Fettlösliche Vitamine und Redox-Potentiale. Die Beziehungen sind indirekter Natur.

Vitamin A. Es handelt sich um den gelbroten Farbstoff Carotin, der aus der Provitaminstufe in der Leber in das „Vitamin A“ umgewandelt wird. Auch Kryptoxanthin kann „Provitamin“ sein. In Pflanzen scheint immer nur das Provitamin, nicht das fertige A vorzukommen.

Infolge der großen Sauerstoffempfindlichkeit des Vitamins ist seine Haltbarkeit an Sauerstoffmangel gebunden. Wir können mit Recht annehmen, daß erstens negative Potentiallagen notwendig sind. Die zweite Beziehung zu Redox-Systemen beruht darin, daß zu große Vitamin A-Mengen zerstörend auf Vitamin C (Ascorbinsäure, s. S. 294) wirken¹. Eine dritte Beziehung ergibt sich zum Glutathion.

GIROUD glaubt, daß Glutathion in gewisser Beziehung zu den Mitochondrien steht, also zu Strukturbestandteilen des Protoplasmas, die man etwa als „Organellen“ ansieht. Mit Nitroprussidnatrium² konnte er eine positive Reaktion erreichen. Die einzelnen Organe verhalten sich aber wohl verschieden. Da Epithelien und Muskelfasern auch nach der Extraktion des Glutathion noch die Reaktion gaben, nimmt er an, daß im geformten Protoplasma sich auch schwerlösliche Eiweißkörper mit SH-Gruppen neben dem löslichen Glutathion finden.

Hierher gehören auch die Untersuchungen von JOYET-LAVERGNE, in denen er die Verteilung von Glutathion neben Vitamin A in den Zellen untersucht. JOYET-LAVERGNE nimmt an, daß bei Pflanzen und Tieren der Ort der Oxydation in wechselndem, funktionellem Zustande die Umgebung des Chondriosoms sei; dieses enthalte aber nicht nur Glutathion, sondern auch Vitamin A; letzteres könne demnach vielleicht der unbekanntete Acceptor bei der Oxydation des Glutathions sein. „Glutathion verhindere durch eigene Oxydation die Zerstörung des A durch Sauerstoff“. Diese Deutung dürfte etwas modifiziert werden. Wird die Zellstruktur zerstört, so wird auch der Red-Anteil geschädigt. JOYET-LAVERGNE nimmt Störungen des Zellstoffwechsels in sehr aktivem, Vitamin A-reichem Gewebe bei Mangelkrankheiten an.

Weiter sind zu erwähnen die Befunde von MATTEI und DULZETTO, die ihre Untersuchungen an Ratten und Hühnern durchführten und in allen Organen Glutathion, wenn auch in sehr verschiedenen Mengen, nachweisen konnten.

Es ist zu erwarten, daß diese Stellen mit den „Reduktions“-Orten UNNAS identisch sein werden.

Auf die andersartigen Verhältnisse in den Eiern von *Aplysia* sei verwiesen (Versuche von RIES, S. 323), ebenso auf die Verteilung des Vitamins C (Silberreduktion) nach dem gleichen Autor (S. 296).

¹ In einem amerikanischen Kinderkrankenhaus bekamen die Kinder ein Präparat aus Citronensaft und Lebertran. Sie erkrankten an Skorbut, weil der zu große A-Überschuß eine Zerstörung (Oxydation) des C herbeigeführt hatte.

² Histochemischer Nachweis: Vorbehandlung der Organe mit 20% Trichloressigsäure, dann Behandlung der Gefrierschnitte mit Nitroprussidnatrium und Einwirkung von NH₃-Dämpfen.

Eine weitere Verbindung besteht zur Oxydation der ungesättigten Fettsäuren (Linolsäure), die durch A gehemmt werden soll, während C sie fördert.

Stoffwechselhemmung und Vitamin A. Beziehungen zur „Mastwirkung“ des A könnten auf solche Hemmungen zurückgehen.

WENDT berichtet, daß bei Basedowpatienten Gewichtsansatz durch Vitamin A erfolgte mit Heruntergehen des Grundumsatzes. Es schränke die Fettverbrennung ein. DIETRICH fand bei 4 von 6 Patienten guten Erfolg, bei zweien nicht. Bei A-Zufuhr Steigerung des Glucosegehalts um 50% (ABELIN). Es spricht manche Erfahrung dafür, daß die Unschädlichmachung des Thyroxins eine Funktion von Kupfer bzw. anderen Schwermetallverbindungen ist.

Interessant wäre es, ob man die Oxydationsförderung des oxydierten gelben Carotins so weit ausnutzen könnte, daß es zu einem physiologischen Entfettungsmittel umgestaltet werden könnte. Es muß dabei daran gedacht werden, daß durch negativere beständigere Systeme eine Oxydationshemmung des gelben Carotins selbst bewirkt werden müßte. Man muß an die Untersuchungen über den Farbstoffgehalt des menschlichen Fetts denken und möchte anregen, daß vergleichende Untersuchungen am Fett magerer und dicker Menschen gemacht werden¹.

Zusammenfassende Besprechung der Vitaminpotentiale.

Da wir die Vitamine zuerst als krankheitsverhütende Stoffe kennengelernt haben, ist mit der vorhergehenden Zusammenstellung zwangsläufig der Weg zu dem Problem: *Krankheit und Redox-Potentiale* eingeschlagen.

Da andererseits die Vitamine sich zum Teil als direkte Redox-Systeme, zum Teil als indirekt wirksame Beeinflusser von Redox-Systemen des Abbaustoffwechsels erwiesen haben, folgt daraus ihre physiologische Aufgabe: *Regelung des Abbaustoffwechsels an bestimmten Stellen.*

Fehlen die Vitamine, so kommt es zum Ausfall dieser normalen Stoffwechselphase und abnorme Produkte treten auf. Diese selbst sind bereits „krankhafte Symptome“, und sie können ihrerseits Ursache für weitere „Symptome“ werden.

In allen diesen Fällen ist „Krankheit“ durch den Verlust an Teileigenschaften entstanden, der zeitweise mit dem Bestand des Lebens vereinbar ist. Mit anderen Worten: *das krankhafte Symptom ist nicht einer neuerworbenen Fähigkeit zu verdanken, sondern einem Verlust ererbter Fähigkeiten.*

„Krankheit“ ist aber kaum jemals der Ausdruck eines abnormen Geschehens, sondern stets ein *Syndrom*. Im Bereich der Vitaminlehre geht das deutlich daraus hervor, daß mehrere Vitamine bei dem gleichen Krankheitsprozeß heilungsfördernd wirken müssen, und ebenso gehören zum normalen Ablauf bestimmter Organleistungen mehrere, meist alle Vitamine.

Der Korrelationsbegriff.

In meinen Versuchen habe ich ihn stets gefunden und trotz mancher Widersprüche hat sich jetzt diese meine Auffassung durchgesetzt.

So läßt zuviel Vitamin D die Symptome des A-Mangels hervortreten, zuviel A den D-Mangel manifest werden. Ausschließliche Vigantolbehandlung kann also leicht zu A-Mangelercheinungen führen (Infektionsgefahr!). Zuviel Lebertran kann zu C-Mangel führen (Knochenschmerzen, Blutungen). Gleichzeitige Verordnung von A- und D-Präparaten ist zu vermeiden, da zu zahlreiche A-Zufuhr die Heilung der Rachitis verhindert. „Die Überzufuhr von D kann sich nun auch als B₁-Mangel auswirken und wird durch B₁-Gaben abgeschwächt. Hefe enthält beides in abgestimmtem Verhältnis.“ „Diese Vielheit führt in extremerer Form zu dem Vorkommen scheinbar typischer Avitaminosen, die durch

¹ Zur Kenntnis des Lipochroms höherer Tiere und Menschen. ZECHMEISTER und TUZSON, Naturw. 40, 630 (1935).

Zufuhr des zugehörigen Vitamins überhaupt nicht beeinflußt werden können, wie z. B. die sog. „unheilbare“ Rachitis“ (KÜHNAU).

Gerade diese Frage der Rachitisverhütung ist durch einen Aufsatz von OPITZ ganz akut geworden. OPITZ sagt, daß die Entdeckung des D-Vitamins zu der Erwartung geführt hat, daß die englische Krankheit verschwinden würde. „Heute wissen wir, daß das nicht der Fall ist. Die Rachitis hat zahlenmäßig keineswegs abgenommen, nur die schweren, mit Verunstaltung des Skelettsystems einhergehenden Formen sind seltener geworden“. Ohne auf die den Kinderkliniker angehenden Vorschläge von OPITZ hier näher einzugehen, möchte ich darauf hinweisen, daß die Auffassung der Rachitis als eines reinen D- oder Phosphormangels dem Komplexgebilde dieser Krankheit absolut nicht gerecht wird, sondern¹ daß der Gesamtumfang nur dann erfaßt werden kann, wenn man die Mitwirkung relativen A-Mangels, C-Mangels oder überschüssigen Vitamins B₁ mit Kalium zusammen usw. in Betracht zieht für die Verhütung und Heilungsmaßnahmen. Hinzu kommt, daß die unspezifische Wirkung des D-Vitamins den Gesamtkalkhaushalt (Erhöhung des Blut- und Gewebekalks) betrifft. Diese Wirkung wird aber auch von gewissen unwirksamen Sterin-Bestrahlungsprodukten ausgeübt und erweist sich damit als unabhängig von der Vitaminqualität.

Eine Tabelle von KÜHNAU möge die Korrelation deutlicher machen:

Tabelle 4.

Es sind notwendig für	
Aufrechterhaltung der natürlichen Resistenz gegenüber Infektionen	A, B ₁ , B ₂ , C, D, H, J
Anämieverhütung	A, B ₁ , B ₂ , C, D
Verhütung von Blutungen	B ₂ , C, D, K, P
Normale Knochenbildung	A, B ₁ , C, D
Normale Magen-Darmfunktion	A, B ₁ , B ₂ , B ₇ , C, D, E
Steuerung der Schilddrüsenfunktion	A, B ₁ , B ₂ , B ₆ , C
Steuerung der Nebennierenrindentätigkeit	A, B ₁ , B ₂ , B ₆ , C

Da wir nun aber ebenfalls erfahrungsgemäß wissen, daß eine große Zahl von Erkrankungen ganz anderer als der Mangelätiologie, auf die Gabe größerer Vitaminmengen günstig ansprechen, ist es sehr wahrscheinlich, daß wir bei diesen mit einer zeitweiligen lokalen Störung der Redox-Vitaminsysteme zu rechnen haben. Damit wird das Gebiet aber ganz unübersehbar vergrößert; denn eine große Zahl von Infektionskrankheiten erhält nun eine Verbindung mit diesem Problem, ferner zahlreiche Vergiftungen.

Da wir ferner wissen, daß zum Zustandekommen beider „Konstitutions“-Bedingungen notwendig sind, wird die Beziehung dieser „Funktionsvorgänge“ ebenfalls zu berücksichtigen sein. Es dürfte praktisch kein Gebiet der Medizin geben, das von diesen Tatsachen unberührt bleibt. Auch ist zu erwarten, daß jene Vorgänge erfaßt werden, die wir als „Pathofunktion“ mit anderen Nachweismitteln noch nicht bestimmen konnten.

d) Aerobiose.

Positive Redox-Systeme. Rechnen wir die „positiveren“ Systeme etwa von + 0,1 V ab, so finden wir ausgesprochene Sauerstoffkatalysatoren, beginnend mit Hämoglobin-Methämoglobin, dessen Lage nicht ganz sicher ist; dem ebenfalls noch ungenau bestimmten Cytochrom; dem Hämocyanin-Methämocyanin der niederen Tiere. Ferner finden sich Oxydationsprodukte, die ihrerseits Redox-Systeme sind: „Roter Körper“, Homogentisinsäure-Benzochinonessigsäure usw.

In diesem Bereich müssen wir die bei den verschiedenen Tieren wohl etwas verschiedenen positiven Endstadien des Atmungsprozesses ansetzen, ohne daß

¹ KOLLATH: Grundlagen, S. 117f.

es heute bereits möglich wäre, spezifische Leistungen mit besonderen Potentiallagen zu verbinden, etwa wie in dem Vitamingebiet. Wir werden aber aus gleichen Gründen heraus erwarten können, daß ein Ausfall der Systeme nicht stattfindet, da die Bildung durch die lebenden Zellen erfolgt. „Mangelkrankheiten“ sind nicht zu erwarten, hingegen werden wir finden, daß die Funktion der Systeme durch „Gifte“ verändert werden kann (Blausäure, CO, usw.).

1. *Hämoglobin-Methämoglobin*. Nach CONANT liegt das Potential bei + 0,12 V. „Die im Blut kreisenden Phenolsysteme können im Sinne einer Methämoglobinbildung wirken.“ Ebenso kann auch die Methämoglobinbildung durch *Anilin* erklärt werden, die in vitro nach einer Latenzperiode von mehreren Stunden langsam verläuft. Im Organismus entstehen vielleicht positivere Systeme als Hämoglobin-Methämoglobin. Auch die *Chlorwirkung* gehört hierher. Ein zu starkes +-System verhütet die Rückreduktion einer Ox-Stufe.

2. *Cytochrom*. Das KEILINSche eisenfreie System.

Die Potentiallage ist nicht ganz sicher. COOLIDGE gibt + 0,260, STONE und COULTER + 0,280 V. An einem reineren Präparat konnte GREEN + 0,123 V messen. Die Reduktionsbanden des Cytochroms fanden BAUMBERGER, FAHLEN, SKOW und BARDWELL bei + 0,200 V.

Nach FISHERG und DOLIN treten stark positive Redox-Systeme beim Eiweißabbau der cyclischen Aminosäuren in pathologischen Fällen vermehrt auf. Dazu gehört z. B.

3. *Homogentisinsäure-Benzochinonessigsäure*: + 0,260 V.

4. „*Roter Körper*“. Er ist ein Zwischenprodukt der Melaninbildung aus Tyrosin und Dioxyphenylalanin. Er ist durch Cystein oder H₂ in Gegenwart von kolloidalem Pd reversibel zu einem Leukokörper (III) reduzierbar. Wir werden also im Oxydationsprozeß und bei der Melaninbildung nach der Bedeutung dieses „akzessorischen Atmungsferments“ zu suchen haben.

Es besteht wohl Beziehung zu dem Befund von GREEN und RICHTER: „Adrenalin induziert eine starke Sauerstoffaufnahme, wenn es in geringerer Konzentration zu dem wieder aufgebauten Milchsäure- und Äpfelsäure-Dehydrasensystem vom Herzmuskel zugegeben wird. Diese Wirkung wurde analysiert und es wurde gefunden, daß sie auf die Bildung eines rotgefärbten Oxydationsproduktes, Adenochrom, zurückzuführen ist, das als Atmungskatalysator wirken kann. Bei der Bildung ist ein CN-unempfindliches System und Cytochrom beteiligt.“

Wir haben also in diesem Gebiet immer mit Wechselbeziehungen zwischen verschiedenen negativen Systemen und einem positiven Acceptorsystem zu rechnen. In welcher Weise das durch die Verteilung im Zellinneren gesteigert wird, können wir noch nicht sagen.

Beziehungen zu Krankheitsvorgängen bei den positiven Systemen sind längst nicht so deutlich und sicher wie in dem Gebiet der Vitamine. Folgende Möglichkeiten liegen vor:

A. *Komplexbildung der Schwermetalle mit „Atmungsgiften“*.

B. *Giftwirkungen von Phenolsystemen* und Stoffen wie Anilin, Benzol usw. Hierher gehören wahrscheinlich auch die übrigen *carcinogenen Stoffe*. Es wurde oben gesagt, daß zu stark positive Systeme nach der Annahme von CONANT entstehen könnten. In dem Kapitel Tumorfragen kommen wir auf dieses Gebiet zurück.

FISHERG nimmt an, daß Gifte wie Acetanilin, Benzin, Phenol dem Ox-Vorgang in den positiveren Systemen entgegenwirken; das Potential des normalen Hämoglobinsystems betrage beim p_H des Blutes + 0,15 V, das der positiveren Systeme sei aber positiver als + 0,25 V. Die genannten Stoffe führten zu Störungen im Hämoglobin-Methämoglobin-gleichgewicht, und das Potential würde zur Methämoglobinseite verschoben.

Nach CONANT erkläre sich auch die Anilinwirkung derartig. Das Hämoglobin-Methämoglobin habe einen Wert von + 0,12 V, kreisende Phenolsysteme wirkten darauf wie Methämoglobin.

In den positiven Potentialbereich verweist FISHBERG auch die Alkaptonurien; gemeinsam mit DOLIN untersuchte er das Auftreten positiverer Abbaustufen der Aminosäuren Tyrosin und Phenylalanin. Beim vermehrten Auftreten dieser Stufen bestimmten sie das System Homogentisinsäure-Benzochinonessigsäure zu + 0,266 V.

Die Gebiete der Co- sowie HCN-Vergiftung und der Komplexbildung mit Schwermetallen sind noch nicht gemessen.

Antioxydative Prozesse. Sie gehören zu diesem Redox-Gebiet, und zwar wahrscheinlich in negativere Potentiallagen. MOUREU und Mitarbeiter fanden, daß oxydable Substanzen durch andere dysoxydabel werden. „So ist *Acrolein* autooxydabel, wird hingegen in Abwesenheit von Sauerstoff haltbar. Körper mit mehreren Phenolhydroxylen sind in diesem Fall die besten Stabilisierungsmittel (Ausnahme: m-Stellung der Phenolgruppe). 1 Teil Hydrochinon kann 20000 Teile Acrolein haltbar machen. Das gilt auch für ungesättigte Fettsäuren. In Pflanzenzellen könnte Tannin diese Aufgabe haben.“

Das *Darminnere* bietet ebenso wahrscheinlich einen großen Spielraum für Prozesse, die in diese Gebiete gehören.

Nach MAWSON verhindern geringe Mengen tierischen Gewebes die C-Oxydation, ebenso Cystein, Glutathion, Cystin, Schwefelwasserstoff. Das soll aber den Gewebsschutz nicht erklären. Denn auch erhitzte Extrakte sind schützend wirksam. Dialysierte Extrakte behalten die Eigenschaft. Kupfer und Eisen wirken katalytisch oxydierend.

C. Die Angriffspunkte von Fluor und anderen Zellgiften müssen hier noch bearbeitet werden.

Die physiologische Aufgabe der Systeme ist die Umschaltung zur Sauerstoffübertragung. Die Systeme selbst werden, wenn alle anderen Indicatorenpotentiale vorhanden sind und das Ausgangsmaterial ebenfalls vorhanden ist, im Gegensatz zu den Vitaminen vom tierischen Körper gebildet. Daß die Sauerstoffabdrosselung zu einer alsbald erfolgenden Stilllegung dieses ganzen Gefalles führt, ist selbstverständlich. Andererseits kann aber auch die starke Sauerstoffanreicherung zu einer zu hohen Sättigung der Zellen mit Sauerstoff führen und einen zu starken Oxydationsprozeß in Gang bringen. Es wird die Frage zu erörtern sein, ob Erscheinungen der Hyperventilation, wie sie mit der Epilepsie in Beziehung stehen, oder auch die des Cardiazolshocks usw. in dieses Gebiet gehören. Hier soll auf diese Möglichkeit verwiesen werden.

D. *Strahlenwirkung* kann ähnlich sein wie „Vergiftung“.

e) Sauerstoffüberspannung.

1. Katalase. Chemisch unbekannt, ohne bestimmte Messung der Potentiallage. Es hat in der aerob atmenden Zelle den zum Schluß des Abbaus entstehenden H_2O_2 zu zerlegen, und dadurch seiner schädlichen Zellwirkung zu berauben. Der von der Katalase in Freiheit gesetzte Sauerstoff hat keine „Aktivität“ für Oxydationen mehr.

Nach THEORELL ist es gelungen, Leberkatalase in ein Hämin (Protohämin) und einen hochmolekularen Bestandteil zu zerlegen. Nur die Vereinigung war wirksam.

2. Peroxydase. Dieses Ferment setzt umgekehrt den Sauerstoff in sehr aktiver Form in Freiheit.

Katalase und Peroxydase fehlen bei anaeroben Bakterien und auch bei Eingeweidewürmern. Mikroorganismen ohne diese Fermente sind gleichzeitig unempfindlich gegen Blausäurevergiftung.

3. Verbindungen, die freies Chlor abspalten, sind die positivsten Redox-Systeme (anorganischer Natur).

Im anorganischen Gebiet finden wir als positivste Systeme Chlorverbindungen. Deren starke desinfizierende Kraft muß wohl oder übel mit dieser stark positiven Lage zusammenhängen. Messungen fehlen.

Zu 1. Biologische Bedeutung der Katalase (nach TÖRÖK). Sie geht aus folgender Versuchsreihe hervor: es war

1. Ascorbinsäure und H_2O_2 : nach einer Stunde unoxydiert,
2. Ascorbinsäure, Katalase: nach einer Stunde unoxydiert,
3. Ascorbinsäure und Peroxydase: nach einer Stunde unoxydiert.

Hingegen wurde nach gleichzeitigem Zusatz von H_2O_2

4. Ascorbinsäure, H_2O_2 und Peroxydase: nach 5. Min. oxydiert,
5. Ascorbinsäure, H_2O_2 , Peroxydase und Katalase: keine Oxydation,

da die Katalase den H_2O_2 völlig zersetzte. Voraussetzung ist die Verwendung geeigneter Konzentrationen.

Demnach schützt Katalase das C vor der zerstörenden Wirkung des „aktiven“ Sauerstoffs, der durch Peroxydasen frei wird.

Nach TÖRÖK bestehen weitere Beziehungen des Katalasegehalts des Blutes zum Vitamin C-Defizit: Belastung mit 50 mg Ascorbinsäure soll Erhöhung der Blutkatalasen herbeiführen. Nach Entfernung von Schilddrüse und Nebenniere aber tritt verstärktes Sinken ein. (Versuche an vitaminarm ernährten Kaninchen, Beobachtungen bei Säuglingen und Kleinkindern.) Nach Nebennierenentfernung ist die Katalase vorübergehend erhöht, nach C-Zufuhr stark vermindert. Man kann den Ausführungen nur zustimmen, daß „es unsinnig ist, den einen oder anderen physiologisch-wichtigen Wirkstoff gesondert zu betrachten, falls man biologische Vorgänge aufklären will, sondern daß es wohl immer angezeigt werden wird, möglichst viel Zusammenhänge zwischen dem biologischen Katalysatorenkomplex der Fermente, Vitamine und Hormone aufzudecken“.

In „Theorie und Praxis“ finden wir noch folgende Ausführungen: Es schein, als ob H_2O_2 -Bildung eintrete, wenn eine Zerlegung des C notwendig sei. Es handle sich um ein ungelöstes Problem. Wenn z. B. in einer französischen Lungenheilstätte Lichtbehandlung zur Erhöhung der Katalasewerte führt, so soll das günstig sein. Trete diese Wirkung aber nicht ein, so finde man *Kopfschmerz*, *Müdigkeit*, *Schüttelfrost* (s. Hypervitaminose). In solchen Fällen müßte der C-Umsatz bestimmt werden. Man könnte daran denken, daß der C-Mangel mit einer Neigung zur Katalaseerhöhung einhergeht, damit die stärkeren Oxydationsgefahren durch ein stärker positives System aufgehoben werden. Man muß hier überall polar denken, ähnlich wie bei dem anscheinenden Antagonismus der Cysteinwirkung auf Papain und der Aufhebung durch Eisen.

„Unregelmäßigkeiten in der Katalasebildung konnten vor allem bei Erkrankungen von Organen beobachtet werden, die für den Redox-Stoffwechsel wichtig sind (Schilddrüse, Nebenniere). Es ist immerhin bemerkenswert, daß bei einer Krankheit, in deren Vordergrund die offensichtliche Störung des Oxydationsstoffwechsels steht, nämlich bei der *Basedowschen* Krankheit, stets mit Erfolg Präparate verabreicht werden, die Katalasevorstufen enthalten (Blutpräparate, gewisse Organpräparate). Kataphor wurde bisher angewendet bei Basedow, Diphtherie, Tuberkulose und Nebenniereninsuffizienz“.

Wie dem auch sei, die Anregung, systematisch in der Klinik Katalasebestimmungen des Blutes zu machen, dürfte gerechtfertigt sein.

Nach TÖRÖK heben nun Histamin-Vorinjektionen die Katalaseerhöhung durch Ascorbinsäure ebenso auf, wie wenn man Barbitursäurepräparate verabreicht, die die Tätigkeit des Zwischenhirns für kurze Zeit ausschalten. TÖRÖK nimmt deshalb eine Wirkung über das vegetative Nervensystem an.

Für die Peroxydase kennen wir entsprechende quantitative Bewertungen noch nicht. Es sei aber an die Peroxydasereaktion im lebenden Gewebe (Benzidinfrage usw.) erinnert, die mit diesen Sauerstoffüberspannungen im engsten Zusammenhang steht.

Die chemische Natur beider Fermente ist bisher unbekannt. Fe- und Cu-Verbindungen, auch Mn, können beteiligt sein. Ultraviolett, aber auch Aldehyd vermögen wohl bei der Bildung mitzuwirken. Messungen auf diesem Gebiet fehlen noch vollkommen.

Weitere Redox-Systeme in Pflanzen und Tieren. Es handelt sich oft um gelegentliche Nachweise bei Bakterien, Pflanzen und niederen Tieren. Da sie gefärbt sind, lassen sie sich ihrer Farbe und damit der Lichtabsorption nach einteilen:

- A. Grüne Systeme: Als Redox-Systeme unbekannt.
- B. Blaue Systeme: Pyocyanin, Hämocyanin, Cyanohermidin, Pigment von *Chromodoris zebra*.
- C. Rote Systeme: Hallochrom, Anthocyane, „Roter Körper“, Cytochrom, „rotes Atmungsferment“, Methämoglobin-Hämoglobin.
- D. Gelbe Systeme: Flavine, „gelbes Atmungsferment“.

Da Beziehungen zu krankhaften Prozessen nicht bekannt sind, sei nur folgendes erwähnt:

Pyocyanin. Der blaue Farbstoff des *Bac. pyocyaneus* hat ein Potential von $-0,034$. Er ist biologisch ein Wasserstoffacceptor. Als Donator dient Lactat, also die Red-Stufe des Lactat-Pyrurat. Kohlehydrate wurden von Acetobakterien nicht mehr gespalten, ebensowenig Aminosäuren, organische Säuren verschiedener Art, Glycerin, Lecithin. Auf kernlose Blutkörperchen und Pneumokokken wirkt es atmungssteigernd, die Atmung tierischer Gewebe mit aerober Glykolyse wird herabgesetzt. Es bildet sich Methämoglobin.

Hämocyanin, Cyanohermidin, Pigment aus *Chromodoris zebra*: Drei positive Systeme, gefunden in niederen Tierarten. Potentiale siehe Tabelle 1.

Anthocyane. Die roten Blütenfarbstoffe.

Hallochrom, Echinochrom. Zwei positive Systeme aus niederen Tieren.

Schema der Einordnung der Lebensvorgänge. Unter bezug auf das Stoffwechselschema S. 287 können wir nun ein neues Schema aufstellen, in dem die Lebensvorgänge nach ihren Erscheinungsformen geordnet sind. Wir gelangen zur Aufstellung folgender Ordnung:

Tabelle 5.

Wasserstoffüberspannung	Stärkste Reduktionsmittel heben die energetischen Funktionen auf	
Stark negative Potentiale (Hydrierung, Dehydrierung) Übergangsfunktionen	Anaerobier, Gärung	↓ (Symbionten) (Parasiten) Verlustfunktion ↓ (Parasiten)
	Fakultative Aerobier	
	Fakultative Anaerobier	
Positive Potentiale	Aerobier	
Sauerstoffüberspannung	Oxidierende Wirkungen führen zur Zerstörung der organischen Substanz	

Es dürfte aussichtsreich sein, die Frage der Symbionten und Parasiten in bezug auf dies Schema zu prüfen. Man darf annehmen, daß die Symbionten eine selbständige Stoffwechselfähigkeit haben, die Parasiten aber nicht. Demnach dürften die Symbionten von den negativsten bis zu den positivsten Systemen Gebrauch machen, während Parasiten nur Teilgebiete benötigen dürften. Da z. B. die Eingeweidewürmer zwar ein Sauerstoffstadium in der Entwicklung

haben, aber später Anaerobier werden, haben wir mit einem Verlust der positiveren Systeme zu rechnen; umgekehrt aber kann man sich sehr wohl Parasiten vorstellen, die die Wirkung negativerer Systeme verloren haben, so daß sie der Mitarbeit dieser Funktionen seitens des Wirts bedürfen. Selbst hätten sie dann nur positivere Systeme aufzuweisen. Diese Frage dürfte wesentliche Teilprobleme der Chemotherapie bei Plasmodien, Trypanosomen usw. berühren. In einer späteren Arbeit über die Bedeutung der Redox-Potentiale in der Mikrobiologie wird man darauf zurückkommen.

Optisch könnte man die Vorstellung des parasitären Stoffwechsels und der Symbionten folgendermaßen darstellen.

In Abb. 10a ist der Stoffwechsel als eine Säule eingetragen, die den ganzen Umfang vom Wasserstoff- bis zum Sauerstoffpol umfaßt.

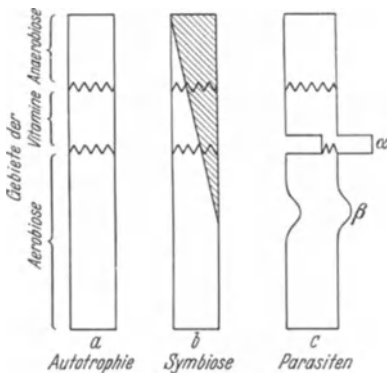


Abb. 10.

In Abb. 10b ist ein Anaerobier mit einem Aerobier kombiniert zu einer vollen Einheit, so daß daraus der Begriff der *Symbiose* entstehen würde.

In Abb. 10c ist angenommen, daß in einem bestimmten Bereich ein fremdes Lebewesen von dem Stoffwechsel eines anderen lebt (α und β). Das führt zu einer Lücke in diesem letzteren und zu einer Schädigung. Wir würden hier mit *Parasiten* zu tun haben.

Diese Vorstellung ist weiter zu bearbeiten, insbesondere in bezug auf chemotherapeutische Maßnahmen. Es ist nicht notwendig, daß chemotherapeutisch wirksame Stoffe selbst Redox-Systeme sind. Es genügt, wenn sie Acceptoren oder Donatoren für Systeme der organischen Substanz sein können. Das Wesentliche ist es, hier zunächst eine theo-

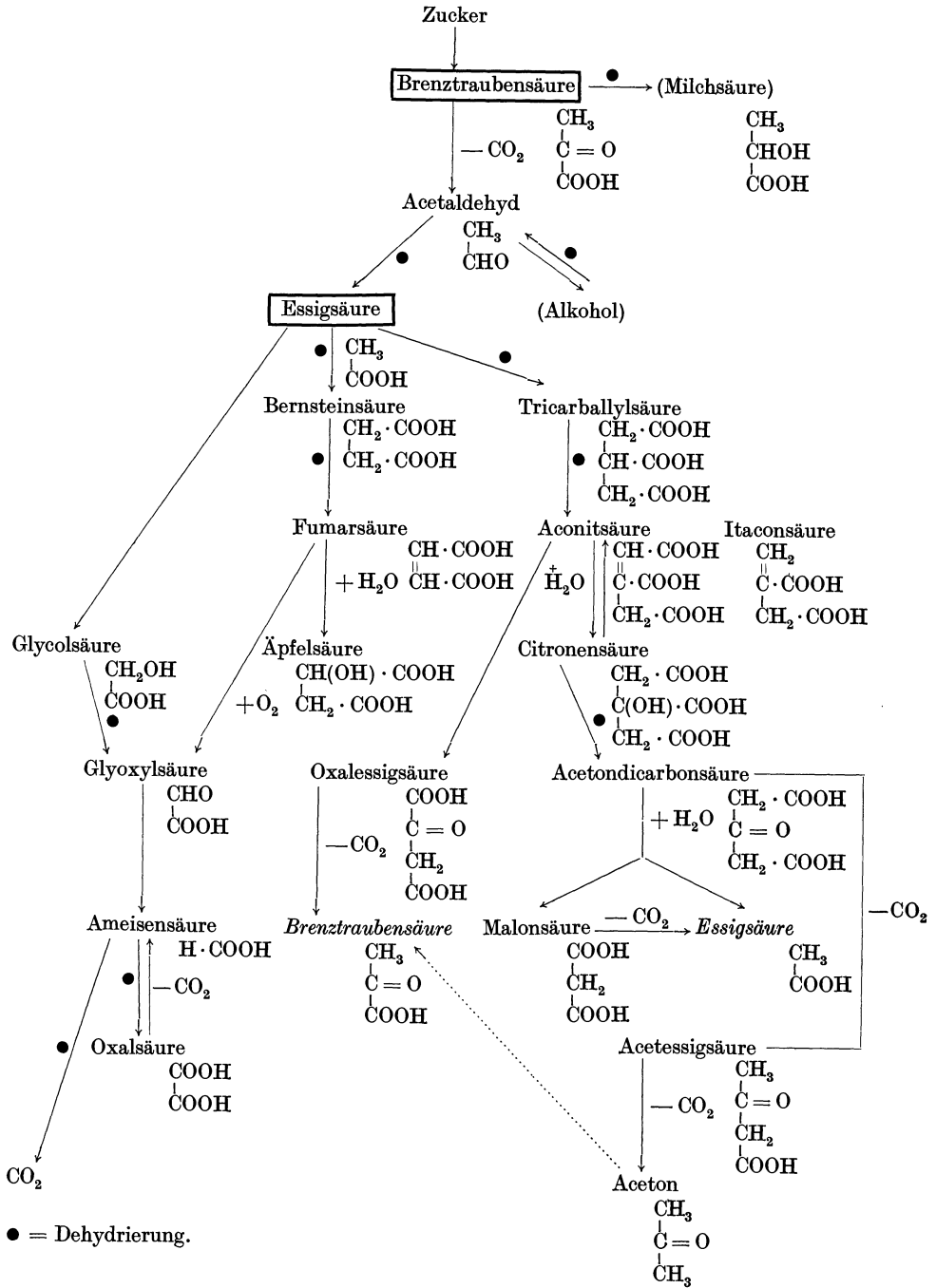
retische Vorstellung über die Möglichkeiten solcher Wirkungen zu entwickeln, da die Experimente so zahllose Variationen ergeben können, daß ohne eine Arbeitshypothese eine Übersicht kaum zu erwarten sein dürfte.

Redox-Potentiale und chemische Wirkungen im Abbau. In der erwähnten Arbeit mit STADLER, die sich mit den physikalischen und chemischen Grundlagen der Redox-Potentiale beschäftigt, wurde versucht, die sicheren oder wahrscheinlichen Phasen im Stoffwechsel zu kennzeichnen, an denen Redox-Systeme eingreifen. Aus dieser Arbeit seien zwei Tabellen wiederholt.

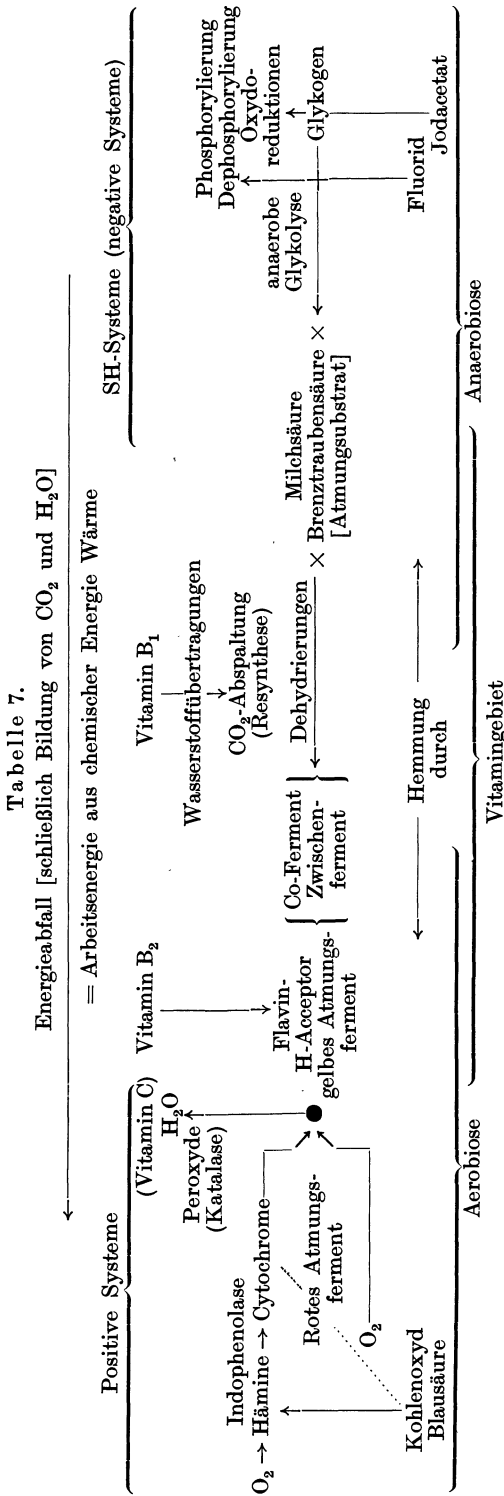
In Tabelle 6 ist das Schema des Zuckerabbaus nach BERNHAUER wiedergegeben, und es ist ersichtlich, daß nur ein Teil der Reaktionen zu dem Begriff der Reduktionen und Oxydationen gehört, und daß von diesen die reversiblen Prozesse auch wiederum nur einen Teil von diesen darstellen. Es ist also zu erwarten, daß nur an ganz wenigen Stellen in diesem komplizierten Vorgang Redox-Potentiale eingreifen. Das scheint dort der Fall zu sein, wo der chemischen Verwandtschaft und den sonstigen Milieuverhältnissen nach ohne ein solches Redox-Potential ein anderer chemischer Abbauvorgang leichter einsetzen würde, der zu einer stärkeren Energieabgabe führt. Und die Redox-Systeme scheinen in diesem Fall die Aufgabe zu haben, einem solchen natürlich-chemischen Geschehen entgegenzuwirken und den Abbau ins natürlich-biologische Geschehen zu leiten.

Das würde mit der Vorstellung übereinstimmen, daß die chemisch-energetischen Prozesse in der lebenden Zelle insgesamt so verlaufen, daß die *Spannung der lebenden Zelle möglichst lange erhalten bleibt, und daß dem Ruhestadium möglichst spät und langsam zugestrebt wird.* Im unbelebten Geschehen hingegen strebt jeder Prozeß so schnell wie möglich einem solchen Ruhepunkt

Tabelle 6.



Nach BERNHAUER (Erg. Enzymf. III).



zu¹. Als solche Ruhepunkte sind im chemischen Geschehen die Ox-Phasen anzusehen. Es wird von größtem Interesse sein, diese Fragen durch Messungen und durch Beachtung der irreversiblen Prozesse und der rückläufig synthetischen Prozesse beim Abbau einer eingehenden Berechnung zu unterziehen. Hier fehlen Messungen mit Berücksichtigung der Redox-Lage noch vollkommen.

Bezüglich des *Eiweißabbaus* ergibt die vergleichende Untersuchung, daß Redox-Systeme auf ihn kaum einwirken, daß aber bei dem Abbau eine Anzahl Redox-Systeme entstehen können. Und für den *Fettabbau* sind bisher nur indirekte Beziehungen aufgefunden, die bei der Besprechung des Vitamins A und D und des Cholesterins erwähnt wurden.

Der Abbau und die Vitamine. In der Tabelle 7 ist die Beziehung zu den Vitaminen geschildert. Von rechts nach links ist der heute angenommene Gang des Abbaus eingetragen, also von der Anaerobiose über das Vitamingegebiet zur Aerobiose. Sulfhydrylverbindungen finden sich rechts, es folgen Vitamin B₁ und B₂. Den Angriffspunkt des C kennen wir nicht². Er ist im Übergang zu der Aerobiose angenommen.

Es erscheint möglich, aus diesen Zusammenhängen sehr interessante Beziehungen zu Krankheitserscheinungen und dem Auftreten von abnormen Stoffwechselprodukten herzuleiten. Hier sollte nur gezeigt werden, auf welche Weise sich die theoretische Stoffwechselforschung wahrscheinlich mit der Erforschung von Krankheitsvorgängen verbinden läßt.

¹ KOLLATH: Grundlagen, S. 62.
² S. Anmerkung, S. 294.

II. Redox-Potentiale und physikalische Einwirkungen.

Strahlende Energie.

Es sind zahlreiche Reagensglasversuche bekannt, in denen wir photochemische Umwandlungen unter Lichteinfluß nachweisen können. Unter diesen finden sich auch einige, in denen Redox-Indicatoren unter Lichteinfluß entfärbt oder die Red-Stufen gefärbt wurden. Die chemischen Tatsachen finden sich in der Photochemie von PLOTNIKOW gesammelt. Die Anwendung auf biologische Probleme steht erst im Anfang der Forschung.

1929 fand ich, daß überlebende Epithelzellen aus den Luftsäcken von Tauben nach Vitalfärbung mit alkalischem Methylenblau durch langwelliges Licht bestimmter Wellenlängen wesentlich schneller als in der Norm entfärbt wurden, während umgekehrt das reduzierte M weiß durch blaues Licht wieder zur Oxydation gebracht werden konnte.

Das alkalische Methylenblau wurde reduziert von
Normaltauben in etwa 1 Stunde,
Hungertauben in 6–7 Minuten,
Beriberitauben *unvollständig* in 24 Stunden!

Während also bei Hunger nur schnellere Reduktion vorhanden war, war diese Reaktion bei Beriberi positiver als normal geworden. In diesen Versuchen war zum erstenmal der Zusammenhang von Vitaminwirkungen mit Redox-Potentiale bewiesen worden. Aus dieser Beobachtung folgte die weitere Entwicklung der von uns vertretenen Vitaminuntersuchungen.

Da sich weiter zeigen ließ, daß bei Beriberi das langwellige Licht seine Wirkung verlor, bei Hunger hingegen das Blaulicht, war damit ein Komplex erschlossen, der noch unbearbeitet ist. In einer nächsten Arbeit sollen die Beziehungen der Redox-Potentiale zu krankhaften Vorgängen, zu therapeutischen Wirkungen, namentlich für die Strahlentherapie eingehender behandelt werden. Neuerdings ist die Entfärbung unter Lichteinfluß zur Bestimmungsmethode des Vitamins C geworden. Die Analyse dieses Vorganges ergab, daß die Absorption mit einer Absorptionsbande des Mbls. in Verbindung steht, während die Oxydation mit der Absorptionsbande des roten Atmungsferments verbunden war. Es handelte sich also um die Aufdeckung eines Antagonismus in der Zelle, bei dem zwei verschiedene Redox-Systeme nacheinander unter Lichtwirkung gerieten¹.

Dies ist eine bekannte photochemische Erscheinung, die von GUSTAF HOLST von physikalisch-chemischer Seite her eingehend studiert ist. Das Spektrum des Mbls. ist nach HOLST wiedergegeben in Abb. 11. HOLST² hat die Photochemie dieses Prozesses dann eingehend studiert, und zwar in Zusammenhang mit Phenylhydracinsulfonat und Benzoldiazosulfonat. Er findet auch hier einen Strahlenantagonismus ähnlich dem von mir in der lebenden Zelle beobachteten, nur sind andere Wellenlängen beteiligt. Insbesondere steht hier das Methylenweiß auch unter UV-Einfluß (S. 181). Das System Phenylhydrazinsulfonat (Red) : Benzoldiazosulfonat (Ox) hat ein Potential von + 0,443 V bei 18°, und von + 0,429 bei 37°. Die Tendenz zur Ausbildung eines Potentials ist

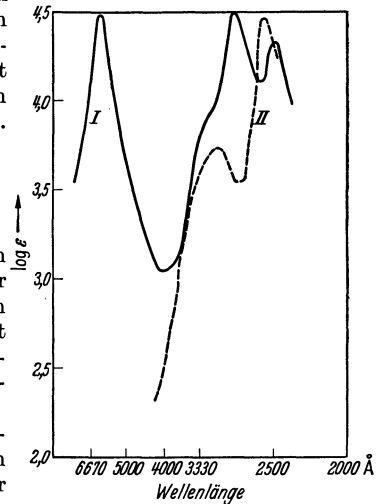


Abb. 11. Absorptionsspektren von Methylenblau und Leukomethylenblau in 0,1 normaler HCl-Lösung. I Methylenblau, II Leukomethylenblau. Nach HOLST. Zu Photochemie der reversiblen Redox-Prozesse. Lund, 1938. Berlingska Boktryckeriet.

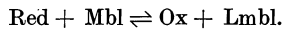
¹ KOLLATH: Grundlagen, S. 74 und 170f.

² HOLST, G.: Redox-Prozesse I. Z. phys. Chem. 179 176 (1937).

sehr klein und wird durch den Zusatz des Mbls. sowie die Lichtwirkung verstärkt.

„Das Methylenblau-Leukomethylenblau-System unterlag bei der Bestrahlung keiner deutlichen Veränderung, was auch nach den Erfahrungen von CLARK und Mitarbeitern kaum zu erwarten war. Diese Forscher haben nämlich festgestellt, daß Lmb in Citratpufferlösung erst bei der Bestrahlung mit ultraviolettem Licht ($\lambda < 400 \text{ m}\mu$) einer reversiblen Oxydation zum Mb unterliegt und haben das wirksame Spektralgebiet ($\lambda = 330$ bis $410 \text{ m}\mu$) in großen Zügen festgelegt. Sie fanden ferner die maximale Wirkung für $\lambda = 380 \text{ m}\mu$ und sagen, daß die Einwirkung des Tageslichtes auf die LmbL-Lösung in Quarzgefäßen viel größer als in Glasgefäßen ist und daß auch intensive Bestrahlung mit monochromatischem Licht des sichtbaren Spektrumgebiets (z. B. gelb oder grün) wirkungslos ist.

Kommen wir so zu dem gekoppelten Redox-Gleichgewicht



so finden wir hier folgende Tatsachen: Bei der Bestrahlung der die Gleichgewichtslösung enthaltenden Cuvette mit gelbem Licht (Tartrazinfilter) findet eine photochemische Reduktion des Methylenblaus („Ausbleichung“) durch das Hydrazinsulfonat statt und die Extinktion sinkt, um nach Aufhören der Bestrahlung wieder mit gut meßbarer Geschwindigkeit seine ursprüngliche Größe anzunehmen. Bei der Bestrahlung mit blauem Licht (CuSO_4 -Filter) spielt sich eine photochemische Oxydation des Leukomethylenblaus durch das Diazosulfonat ab, und die Extinktion steigt, um auch hier nach beendetem Versuch allmählich auf den Ursprungswert zurückzugehen.“ (HOLST, II, S. 117.)

Nach v. EULER, HELLSTRÖM und BRANDT besteht auch ein photochemisches Redox-Gleichgewicht von Methylenblau-Alkohollösungen. Dieses kann als Modellsystem betrachtet werden, namentlich für Vorgänge an den fluoreszierenden und reduzierbaren Farbstoffen Flavin und Chlorophyll.

Redox-Potentiale und Röntgenstrahlen. Kürzlich ist durch die Arbeiten von SEITZ auch hier ein Zusammenhang nachgewiesen worden.

Er benutzte THUNBERG-Röhrchen, die nach Evakuieren den Röntgenstrahlen ausgesetzt wurden. Es konnte in fast allen Fällen Entfärbung, also Reduktion festgestellt werden. Die negativsten Indicatoren wie Rosindulin und Neutralrot wurden allerdings in 4 Stunden nur in Anwesenheit von Palladiumasbest oder (Rosindulin) in $n/20$ NaOH entfärbt. Kresylviolett, Brillant-Alizarinblau, Janusgrün, Phenosafranin wurden noch entfärbt, aber langsamer. Die Hauptwirkung lag also bei den positiveren und mittleren Potentiallagen. Cationen und KCl-Ionen verlangsamten die Entfärbung, Kupfer hemmte ebenfalls die Reduktion von Mbl. Eine Hemmung wurde ferner durch Albumin, Glucose, Tannin ausgeübt. Zunehmende Alkaleszenz beschleunigte, Säuerung hemmte. Es werden aber bei Reoxydation nicht alle reduzierten Farbstoffe wieder oxydiert, weil ein Teil irreversibel reduzierbar ist. Niemals gelang es, den Leukofarbstoff durch Röntgenstrahlung zur Oxydation zu bringen, und infolgedessen muß eine *primäre Reduktionswirkung in diesem Falle den Röntgenstrahlen* zugewiesen werden.

Bisher wurde, wie gesagt, eine Oxydation angenommen. Es läßt sich vorläufig nicht ausschließen, daß auch diese, aber bei andern Stoffen eintreten kann, es ist sogar wahrscheinlich, weil ja den nachgewiesenen Reduktionen durchaus ein anderer Oxydationsprozeß entsprechen könnte. Da aber hier direkte Energiezufuhr (Quanten) erfolgt, ist eine solche Annahme nicht unbedingt notwendig.

Die biologische Röntgenwirkung. Um sie völlig zu verstehen, müssen wir der Verschiedenheit der Strahlungen gedenken. Letzten Endes ist dies Gebiet nur von seiten der Atomphysik zu lösen, da ja die Strahlung ein Ausdruck inneratomaren Geschehens ist. Hier bestehen engste Beziehungen zum Wertigkeitswechsel. Eine „Empfänglichkeit“ des Atoms ist wahrscheinlich die gemeinsame Eigenschaft, die je nach der Ursache zur chemischen oder physikalischen Reaktionsfähigkeit führt.

SEITZ sieht in einer Steigerung des Elektronendrucks die Ursache der Röntgenwirkungen. „Der Ox-Farbstoff nimmt Elektronen auf, mit dieser, dann negativen Ladung zieht er ein

bzw. zwei Wasserstoffatome an, und hydriert sich unter Entladung.“ Die reduzierend wirkenden Elektronen stammen aus dem Lösungsmittel durch Atomstörungen in kernnahen Bahnen. „Die Losreißung der Elektronen erfolgt rein zufallsmäßig in dem Sinne, wie etwa ein Schrotschuß eine Scheibe trifft. Das getroffene Atom verliert also vollkommen passiv, gleichsam von einer höheren Gewalt getroffen, ein Elektron ... die beraubten, dadurch ionisierten Atome nehmen das Elektron auf ... der Verlust der Elektronen erfolgt nach einem statischen Treffergesetz. Die Reduktion erfolgt nach der Affinität“ ...

Diese Beobachtungen und Erklärungen scheinen mir aufs beste mit der kürzlich von JORDAN vertretenen rechnerisch gefundenen Erklärung zusammenzustimmen: Als Angriffspunkte werden die Zellkerne angenommen, in denen einzelne Formelemente, die vielleicht mit den Genen identisch sind, unabhängig von den Wellenlängen der harten Strahlen verändert werden. Das erscheine vom physikalischen Standpunkt aus notwendig. Erst bei zunehmender Wellenlänge entstehe Abhängigkeit durch Absorption. Hier gelangen wir in den Bereich der Grenzstrahlung sowie des Ultravioletts usw.

Zu einer ganz ähnlichen Folgerung gelangten LANGENDORF und SOMMERMEYER experimentell.

Die hiermit eröffnete Diskussion kann nur angedeutet werden. Das, was bei dieser Röntgenbestrahlung geschieht, ist nun wahrscheinlich eine Reduktion, nicht, wie man bisher glaubte, eine Oxydation. Die direkte Strahlungszufuhr ermöglicht ja auch die direkte Zufuhr von Lichtquanten. Nach den Gesetzen der Redox-Potential-Systeme kann aber eine zu starke Reduktion eine vollkommene Hemmung der positiveren Systeme zur Folge haben. Die Sekundärwirkung wird sich zwangsläufig dahin auswirken müssen. Auch WATERMANN und LIMBURG, sowie STENTSTROM und LOHMANN (zit. nach SEITZ) beobachteten Reduktion durch Röntgenstrahlung, die ersteren in dem Doppelsystem Chinon-Methylenblau (nach Bestrahlung erfolgte wieder Positivwerden), die andern in wässrigen Methylenblaulösungen.

Sollte es sich bestätigen, daß tatsächlich die Redox-Systeme durch die Röntgenstrahlen angegriffen werden, so würden viele negative Befunde älterer Zeit verständlich. Denn diese „pathofunktionellen“ Vorgänge sind mit anderen Mitteln nicht zu demonstrieren.

Das *Ultraviolett*¹, das den Röntgenstrahlen folgt, vermag nun nur dann zu wirken, wenn es absorbiert wird. Hier liegen zahlreiche Studien vor, die zum photochemischen Arbeitsgebiet im Sinne PLOTNIKOWS gehören. Die erstmaligen sorgfältigen Untersuchungen von HOLST über das Doppelsystem Phenylhydrazin-Red-Mbl.-Benzoldiazosulfonat-Ox-Mbl. wurden erwähnt auf S. 313. Hier war besonders bemerkenswert, daß die Tendenz zur Ausbildung der Potentiale ebenso schwer war wie bei biologisch wichtigen Systemen, deren „elektromotorische Tätigkeit nur durch eine spezifische enzymatische Aktivierung hervorgerufen wird“ (l. c. S. 100).

UV kann je nach Milieu und chemischer Konstitution reduzierend und oxydierend wirken. Es gibt zweifellos im biologischen Milieu Substanzen, die hier absorbierend wirken und dann photochemische Umwandlungen erfahren, oder veranlassen. v. EULER und KLUSMANN fanden, daß Lichtwirkung (Quecksilberdampflampe, also UV) die Entfärbung von Methylenblau in der Mischung Hefeextrakt, Alkohol und Mbl. erheblich beschleunigt. Die Entfärbungszeit betrug

	unbelichtet	belichtet
Versuch I	210 Minuten	45 Minuten
Versuch II	270 Minuten	30 Minuten
Versuch III	300 Minuten	60 Minuten

¹ Nach HOLST und BECKER bewirken Röntgenstrahlen bei Glucose dieselbe Veränderung wie UV.

WELS und JOKISCH fanden, daß bei UV-Wirkung in Eiweißlösungen ein *reversibel oxydierbarer Körper* entsteht (bei O_2 -Ausschluß), der durch Mbl. leicht oxydierbar ist und in dieser Form wiederum die Leukobase des Rosindulins ($E'_0 = -281$ mV) oxydiert. Da bei der Bildung dieses Körpers die Nitroprussidnatriumreaktion auftritt, wird die *Entstehung von Sulphydrilverbindungen* angenommen. Das könnte auch in der bestrahlten Haut auftreten, da wir mit einer partiellen Anaerobiose in den lebenden Zellen zu rechnen haben. Beim Schwefelreichtum der Haut bestehen sogar noch besonders leichte Bildungsbedingungen. Die entstandenen Sulphydrilverbindungen lassen sich nicht vom kolloidalen Eiweiß trennen (LAMPERT und WELS).

Die Reduktionswirkung besteht auch gegenüber pflanzlichen Atmungsfermenten (zu Leuko-Verbindungen); dreiwertiges Eisen wird zweiwertig, Schwefel zu Schwefelwasserstoff. Die Autoren vergleichen die Entstehung mit der Bildung des Vitamins D bzw. des Histamins aus Histidin durch UV-Licht.

Bei Bestrahlung in Sauerstoff nimmt die Reduktionsfähigkeit gegenüber Mbl. zwar ab, erlischt aber nicht. „Nur, wenn die Bestrahlung bei maximaler Sauerstoffversorgung geschieht, wird Mbl. durch bestrahltes Eiweiß nicht mehr entfärbt. Das bestrahlte Eiweiß verhält sich dann von vornherein wie das in Stickstoff bestrahlte Eiweiß nach der Oxydation durch Mbl: es oxydiert Leukorosindulin.“

Nach HOLTZ erfahren *Zucker* Umbildung zu stark negativen Systemen, die sich ähnlich wie Ascorbinsäure verhalten: Verzögerung der Autooxydation des Cysteins, Schutz für Adrenalin, Beschleunigung der Oxydation ungesättigter Fettsäuren.

Nach LIEBEN und MOLNAR wird Cystin durch diffuses Tageslicht nur im alkalischen Milieu abgebaut, Cystein aber nur im sauren, da im alkalischen auch ohne Belichtung Oxydation auftritt. Lichtsensibilisatoren verstärken das (z. B. Hämatoporphyrin).

Das sichtbare Licht muß eine erhebliche Bedeutung haben, die bereits aus der gefärbten Natur vieler biologischer Redox-Systeme zu vermuten ist. Auf die Entwicklung unseres terrestrischen Spektrums und die davon abhängige Beeinflussungsmöglichkeit der Redox-Systeme habe ich an anderer Stelle verwiesen (Grundlagen, S. 155).

Die *Wärmestrahlung* ist am wenigsten erforscht. Die Schwierigkeit der Messung von Absorptionsspektren spielt dabei mit.

Die *elektrischen Wellen* sind noch unerforscht. Vielleicht erreicht man bei Einwirkung der sog. „Ultrakurzwellen“ auf Redox-Indikatoren bzw. vital angefärbte lebende Zellen Einblicke in die noch immer umstrittene Wirkungsart.

Insgesamt dürfen wir mit größter Wahrscheinlichkeit annehmen, daß Redox-Systeme und strahlende Energie in engen Beziehungen stehen; ganz besonders wird hier die Abhängigkeit oder Unabhängigkeit von Wellenlängen interessieren. Bestimmend ist überall letzten Endes nicht die Strahlung, sondern die Reaktionsfähigkeit der Zelle. Deren „polare Struktur“ ist Ursache des sog. Strahlenantagonismus.

Ich verweise hier auf die zweite Auflage der Photochemie von PLOTNIKOW, in der eine große Zahl der bisher besprochenen Reaktionen und Stoffe eingehend behandelt ist. Eine spätere Arbeit soll diesen Fragen vorbehalten werden. Insbesondere ist auf die von PLOTNIKOW betonte neutrale Zwischenzone des gelben Lichtes hinzuweisen¹.

Man sollte versuchen, die Vorstellungen von Red und Ox bis in die letzten Folgerungen zu durchdenken. Danach müßte man wohl zu der Überzeugung kommen, daß auch im Gebiet der Strahlung Vorgänge stattfinden, die dem Red-Ox-Geschehen entsprechen. Absorption wäre z. B. gleich Red, Aussenden der Strahlung gleich Ox zu denken. Auch

¹ PLOTNIKOW: S. 59, II. Aufl.

hier müßte man zu einer Ordnung im Sinne eines Gefälles gelangen. Eine solche Vorstellung muß so gestaltet werden, daß der Übergang der Strahlenwirkungen auf andere chemische oder physikalische Wirkungen eindeutig klar wird, so daß es verständlich wird, weshalb gelegentlich diese Dinge sich gegenseitig zu vertreten vermögen. Auf diese Weise würde schließlich das gesamte energetische Geschehen einseitig im Sinne eines Entwicklungsgedankens zusammengefaßt werden¹.

III. Das Tumorproblem.

Vielleicht ist dies Gebiet neben der Vitaminlehre das bedeutsamste medizinische Redox-Gebiet, obwohl erst wenige experimentelle Befunde dazu vorliegen. Es bestehen so zahlreiche Beziehungsmöglichkeiten, daß sie hier nur gestreift werden können: Entstehung und Zerstörung von Tumoren durch Strahlung, ferner die stärkere Glykolyse des Tumorgewebes gegenüber einem Vergleich mit Normalgewebe (WARBURG).

Ferner bestehen sichere Veränderungen des Tumorstoffwechsels durch Stoffe, die auf Redox-Systeme wirken im Unterschiede gegenüber Normalgewebe. Nach SCHARLES, BAKER und SALTER unterscheiden sich Muskel und Tumorstoffwechsel in folgenden Punkten:

Tumorextrakt bleibt durch Fluorid unangegriffen in bezug auf seine Fähigkeit, aus Hexosephosphorsäureestern Milchsäure zu bilden, oder Phosphat frei zu machen. Auch ist er viel weniger empfindlich gegen die Hemmung durch Jodacetat. Er kann Phosphat mit Hexosemonophosphat nicht verestern und bildet aus Hexosemonophosphat Milchsäure trotz fehlenden Co-Enzyms. Der Kohlehydratabbau verläuft also auf verschiedenen Wegen. (Muskelgewebe ist dem Wachstum des Tuberkelbacillus nicht günstig! Bestehen hier umgekehrte Beziehungen?) Es sei auf die weiteren Arbeiten verwiesen, z. B. BOYLAND und BOYLAND, BOYLAND und GREVILLE, BOYLAND und MAWSON; ferner ELLIOTT, BENOY und BAKER, ELLIOTT und SCHROEDER.

Direkte Redox-Studien stammen von ISHIKAWA, der „*stark negative Potentiale in der lebhaft wachsenden Zone der Tumoren fand, ein positives hingegen in der autolytischen Zone und ein stark positives in dem Nekroseherd*“. Die Verhältnisse bei Entzündungsherden sollen ähnliche sein. Wir haben demnach mit *unspezifischen Zellvorgängen* zu rechnen.

Auch DREW berichtet über vergleichende Untersuchungen in normalem und bösartigem Gewebe mit Mbl.-Färbungen.

Alle diese Untersuchungen sind nur als erste Anfänge zu werten. Es ist notwendig, die ganze Skala der Indikatoren durchzuprüfen sowie die Beziehungen zwischen Ursache und Wirkung zu klären. Und wenn auch eine Potentialverschiebung als eine wirkliche Eigenschaft der pathogenen Tumoren erkannt werden würde, so wäre damit das Wesen der Zellvermehrung noch nicht erkannt, denn die Potentiale sind Bestandteile der Abbauvorgänge, nicht des Aufbaus, vor allem nicht der schrankenlosen Zellvermehrung. Indirekt vermögen sie natürlich auch hier wirksam zu sein.

Deshalb wird auch die Untersuchung der Redox-Potentiale in *Gewebskulturen* heute nur als Anfang beurteilt werden können. HAVARD und KENDAL stellten negative Potentiale im Kulturmedium (Serum und Embryoextrakt) bei Durchleiten von Stickstoff fest. Durch Sauerstoffzugabe konnte eine Zwischenstellung zwischen -100 und $+300$ mV erreicht werden. Je negativer das Potential war, desto geringer war das Wachstum von Herzzellen. Alle Mitosen hörten zwischen $E_H = +20$ mV und -30 mV auf; die Zellwanderungen auch bei -30 mV. (Ich verweise auf das positive Potential des Herzens nach EHRlich.)

¹ KOLLATH: Grundlagen, S. 15, Tab. 4.

AREND: Atombildung und Erdgestaltung, Enke, Stuttgart, 1936, S. 30.

LASER fand, daß Bindegewebskulturen durch Zusatz von Laktoflavin die Wirksamkeit der Atmung auf die Gärung zu steigern vermag, teils mit, teils ohne absolute Erhöhung der Atmung.

YAOI, HIDETAKE und NAKAHARA bestimmten im ROUX-Sarkom den *Glutathiongehalt*. Sie fanden bei den Tumorarten Unterschiede. Quantitative Gl-Bestimmungen nach TUNNICLIFFE ergaben für ROUX-Sarkom 0,012—0,020 Red-Gl. In Säugetiertumoren fanden sich 0,15—0,22%. Normale Hühnerorgane zeigten 0,05, Skelettmuskel bis 0,29. Das ROUX-Sarkom entfärbte Mbl. viel langsamer als Skelettmuskel. Hier fehlen die Grundlinien für Potentialbestimmungen (Red: Ox, usw.).

WOODWARD fand im wachsenden Tumorteil Glutathion in Mengen, wie in übrigen Körpergeweben, aber wesentlich größere Mengen ascorbinsäureähnliches Material. Im nekrotischen war dies nicht mehr vorhanden. Röntgenstrahlen führten zu einem Absinken der Glutathionswerte, aber nur, wenn Hemmung des Wachstums vorher eingetreten war.

Nach WOODHOUSE verändert Ascorbinsäurezufuhr zwar die Induktionsperiode für Mäuse-Ca nicht, führt aber nachher zu schnellerem Wachstum und zu malignen Stufen.

Weitere Arbeiten von PURR, LECLAUX, VIVARIO und FICKET, sowie BAKER leiden an der ungenügenden Bestimmung. Es ist immer nur Red-Gl. allein bestimmt.

BIERICH und LANG fanden, daß Tiertumoren kein anderes Potential als normales Gewebe hatten. Die nekrotischen Teile waren aber positiver.

Therapeutische Versuche mit Redox-Indicatoren sind ebenfalls mehrfach angestellt.

WILLHEIM und STERN, auf deren ausgezeichnete Zusammenstellung hier ausdrücklich verwiesen sei, berichten, daß bereits im Jahre 1906 Methylenblau bei inoperablen inneren Tumoren verwendet wurde; Wachstumsstillstand, eventuell Lebensverlängerung, aber niemals Heilung sei beobachtet. „Nach einem Bericht von CHOLEWA wird von einem überraschend günstigen Verlauf eines Magencarcinoms gesprochen; Methylenblau, Ferrum reductum und subcutane Sauerstoffinjektionen wurden verwendet.“

Hier ist die Arbeit von ELLIOTT und BAKER zu erwähnen, nach der 2,6-phenol-indophenol in $1,3 \cdot 10^{-3}$ m Konz. eine fast vollständige Hemmung der Tumoratmung bei Abwesenheit von Glucose bewirke. Ist Glucose vorhanden, so atmet er mit langsamer Hemmung. Thionin, Prune, Methylenblau, Kresylviolett steigern die aerobe Glykolyse. FRIEDHEIM verwendete Pyocyanin bei Tumoren (Atmungssteigerung).

Erwähnt sei die besondere Bösartigkeit der Melanome (s. Pigmentbildung und Redox-Potentiale).

Nach DICKENS sind Phenylhydrazin und verwandte Substanzen in geringer Konzentration ohne Erfolg auf die anaerobe Glykolyse tierischer Gewebe oder der anaeroben Hefegärung. In Gegenwart von Sauerstoff beeinflußt es die Milchsäurebildung.

Die Versuche zu einer erfolgreichen Therapie gehen vor allem von der Nutzanwendung der WARBURGSchen Stoffwechseluntersuchungen aus. REISS weist darauf hin, daß „zur Tumorbekämpfung solche Stoffe untersucht werden sollten, die die Zellatmung des Tumors noch weiter herabsetzen und die Glykolyse erhöhen sollen“. Wenn man auch gerade zu der umgekehrten Anschauung gelangen kann, sofern man die Richtung des Abbaugesfalles berücksichtigt, so ist doch dieser Gesichtspunkt auch nicht ohne weiteres zu widerlegen.

Chemische Substanzen und Carcinomentstehung.

An ascitesbildendem EHRLICHschem Mäusecarcinom wurden die Mittel untersucht; es ergab sich die höchst merkwürdige Tatsache, daß die stärksten Mittel gegen die *Nagana* auch die kräftigste Carcinomanregung brachten. Die stark negativen Redox-Farbstoffe wirken atmungshemmend (Phenosafranin, Pinacanol).

Mittlere Potentiale zeigten jene Mittel, die atmungssteigernd wirken (JANCSÓ); diese sind malariawirksam.

Hier wäre einer besonderen Erscheinung zu gedenken, der sogenannten „Interferenz“ von Redox-Systemen auf chemotherapeutische Mittel. BROWNING und GULBRANSSON haben diesen höchst unglücklichen Ausdruck für die Erscheinung des „Unwirksamwerdens chemotherapeutisch wirksamer Mittel“ geprägt und das „Auslöschen von Licht durch Licht anderer Wellenlänge“ als Vergleichsmittel genommen. Das ist völlig falsch und verschiebt den Blickpunkt. Man sollte derartige Vergleichsbezeichnungen prinzipiell unterlassen und den Mediziner mit scheinbaren physikalischen Vergleichen verschonen. Man richtet damit nur Unheil an.

Den Schaden dieser schiefen Benennung erkennt man in einer sehr klaren Weise aus einem Vergleich der sonst so verdienstvollen Arbeit von JANCSÓ und JANCSÓ, die das Unwirksamwerden von dreiwertigem Arsen oder Antimon bei trypanosomeninfizierten Mäusen unter Einwirkung von Redox-Systemen untersuchten, mit der folgenden Arbeit von SANDER. Nur um die mittlere Lage der Skala herum wurde eine solche Aufhebung (Interferenz) bewirkt. Die Autoren kommen dann auf die alten EHRLICHschen Anschauungen zu sprechen, über unmittelbare Beeinflussung der Krankheitserreger usw.

Die Relativität dieser Befunde geht nun aber daraus hervor, daß sie zwar für Trypanosomen galten, nicht aber für Spirochäten (*Recurrens*), obwohl diese Spirochäten gegenüber den gleichen dreiwertigen As-Verbindungen etwa 4mal weniger empfindlich sind als Trypanosomen und infolgedessen eine stärkere Interferenzwirkung hätte erwartet werden müssen. Der anaerobe Stoffwechsel der Spirochäten scheint hier maßgebend zu sein, da ein Gärungsstoffwechsel vorliegt.

SANDER konnte bei einer Untersuchung der Spirochätenempfindlichkeit (*Lues*) gegen Neosalvarsan ebenfalls keine auslöschende Wirkung beobachten. „Hingegen trat bei Verwendung von unerschwelligen Dosen in Kombination mit den Redox-Systemen ein Wirkungsbild auf, welches praktisch den an Trypanosomen gemachten Beobachtungen von JANCSÓ und JANCSÓ glich, d. h. bei Verwendung der um den Potentialnullpunkt herum gelegenen Redox-Systeme blieben die Spirochäten ungeschädigt, während mit zunehmender Entfernung vom Nullpunkt eine potenzierende Wirkung auftrat in dem Sinne, daß die Spirochäten nun zum Verschwinden gebracht wurden. Diese Vorgänge können aber nicht als Ausdruck einer Interferenz im oben genannten Sinne aufgefaßt werden, da ja keine Hemmung des therapeutischen Neosalvarsaneffektes in der Nähe des Potentialnullpunktes, sondern umgekehrt eine Steigerung des therapeutischen Effektes in den vom Nullpunkt entfernten Bereichen stattgefunden hat.“

Zunächst geht aus diesem Befunde hervor, wie gefährlich und falsch die Bezeichnung Interferenz ist, denn hier liegt gerade das Umgekehrte des Wirksamwerdens vor. Deshalb muß man eine andere Erklärung für die scheinbar entgegengesetzten Phänomene suchen, die dieser Verschiedenheit gerecht wird. SANDER nimmt an, daß thermodynamische Auswirkungen die Erscheinung herbeiführen, derart, daß positivere Systeme in ihrer Wirkung exotherme, stärker oxydierende Funktionen haben, negativere hingegen *weniger exotherme*. Dann würden die positiveren ähnlich wie *Fieber*, die negativeren wie *Abkühlung* zu wirken vermögen. Er verweist auf die Beobachtung JAHNELs: die „gesteigerte Abwehrkraft des Organismus“ im Winterschlaf gegenüber Spirochäten. Das ist nun allerdings wohl nicht als gesteigerte Abwehrkraft, sondern als verminderte

Existenzmöglichkeit für die Spirochäten aufzufassen infolge der ungenügenden thermodynamischen Bedingungen. Es ist durchaus möglich, daß die Redox-Potentiale nur in Verbindung mit den Wirkungen unspezifischer Temperaturen ihre typische (nicht spezifische) Potentialwirkung entfalten. Eine Zusatzschädigung auf diesem Wege kann dann unterschwellig wirksame Neosalvarsandosens zur Wirkung kommen lassen. Das bereits halbtote Wesen ist mit einer schwächeren Kraft ganz zu töten.

Ich nehme an, daß die Beschränkung der Wirkungen auf die mittleren Potentialbereiche darauf zurückzuführen ist, daß sich auf diesen die Leistungen der parasitären Erreger abspielen, und daß mit einer Verschiebung dieser Potentiale nach beiden Seiten die Lebensmöglichkeiten und Arbeitsmöglichkeiten sinken. (S. dazu die Auffassung von Stoffwechsel der Parasiten.)

Bei chemotherapeutisch wirksamen Dosen würde das Auslösen der Wirkung wohl darin beruhen, daß mittlere Redox-Systeme eine maximale Lebensmöglichkeit gewähren und dadurch einer Schädigung entgegenwirken. Daraus würde dann das Überleben resultieren. Umgekehrt würden minderwertige Lebensmöglichkeiten und eine an sich noch nicht schädigende chemotherapeutische Wirkung zwar zum gleichen Bild der Verteilung führen, aber der Mechanismus würde ein entgegengesetzter sein. Unter beiden Bedingungen handelt es sich *nicht um eine einseitige Erklärungsmöglichkeit von seiten des Erregers, sondern eine, in die die Bedingungen des Milieus miteingezogen werden müssen.*

Es läßt sich daraus ein Einfluß der Potentiale auf chemotherapeutische Prozesse annehmen, aber noch nicht definieren. Es dürfte richtig sein, wenn man nicht lediglich „Energieübertragung“ als wesentlich ansieht. Anders wäre es mit der Annahme einer „geordneten Energieübertragung“, sowie der weiteren Annahme, daß diese pathogenen Parasiten ebenso wie die Tumorzellen als Lebewesen keinen Gesamtstoffwechsel, sondern nur einen „Ausschnittstoffwechsel“¹ besitzen könnten. Darunter könnte man z. B. verstehen, wenn ihr Energieabbau nicht von dem negativen Pol bis zum positivsten verläuft, sondern wenn er später, tiefer beginnt und lange vorher aufhört.

Die Versuche von OESTERLIN sind hier besonders beachtenswert. Einerseits besteht scheinbar die Tatsache, daß eine Wirkung² gegen Nagana nur an solche Stoffe gebunden ist, die eine blaue *Fluorescenz* aufweisen, während schwach- oder nicht fluoreszierende Stoffe keine Wirkung aufweisen. Diese wirken vielmehr hemmend auf die wirksamen, fluoreszierenden Stoffe. Chinolinderivate können Naganawirkung haben. Nur die *hydrierten* Stoffe fluorescieren.

Die Wirkung ist derartig, daß eine Schädigung der Naganazelle auftritt, die nunmehr phagocytirt wird.

Es erscheint nicht richtig, die physikalischen Vorgänge bei der Fluorescenz (Umwandlung von kürzeren in längere Wellen) mit dem Wirkungsgeschehen gleichzusetzen, da praktisch in die Tiefen des behandelten Körpers kein Licht dringt, das zur Fluorescenzstrahlung umgewandelt werden kann. Vielmehr ist anzunehmen, daß die Fähigkeit zur Fluorescenz den Molekülen eine besondere Reaktionsfähigkeit gibt, die vielleicht in einer Beeinflussbarkeit durch Wertigkeitswechsel oder ähnliches gesehen werden kann. Jedenfalls ist es Sache der

¹ s. Abb. 11 c.

² Die Bedeutung der Redox-Potentiale für die Bakteriologie dürfte sich auch auf die Chemotherapie erstrecken. Ich habe auf die merkwürdige Tatsache hingewiesen, daß wir praktisch einen *Gegensatz zwischen Schutzimpfungsmethoden und chemotherapeutischem Verfahren* haben. Schutzimpfung ist im allgemeinen am wirksamsten bei invisiblen Viruskrankheiten, Chemotherapie aber bei tierischen Erregern. Die Bakterien zeigen Übergänge verschiedenster Art. Die verschiedenen Potentiallagen der Erreger dürften hiermit in Zusammenhang stehen.

Atomphysik, diese Eigenschaft aufzuklären. Den Vorgang kennen wir, die Ursache nicht. Nicht nur Strahlung vermag dann vielleicht die Moleküle anzuregen, sondern auch chemische Beeinflussung. Möglich, daß die Absorption blauen Fluoreszenzlichtes durch rote Redox-Systeme hier mitspielt, oder vielmehr die Struktur der Atome, die sie zu diesen Absorptionen fähig macht. Das würde bedeuten, daß das Auftreten der Erscheinung „Farbe“ und der „Absorption“ erst atomphysikalisch geklärt werden muß, bevor wir endgültige Antworten werden erteilen können. Fluoreszenz, vor allem „Sensibilisierung“, hängt mit „Sauerstoffwirkung“ zusammen. Das atomare Geschehen ist ungeklärt. Elektrostatische bzw. kataphoretische Vorstellungen reichen nicht aus. Weshalb geht der Farbstoff nur an Blepharoblast und Kern? Und weshalb bleibt nur der Blepharoblast fluoreszenzfähig, der Kern aber nicht? Liegt das Tumorproblem aber nicht doch im Kern? Die anfänglich orangerote Fluoreszenz wird unter zunehmender Milchsäurebildung allmählich grün. Vitamin C bewirkte Verstärkung dieser Reaktion (unter 25 Stoffen)! Durch geringe Änderung verlor ein Stoff die grüne Fluoreszenz und damit sowohl die Naganawirkung, wie die sarkombildenden Eigenschaften. Er fluoreszierte nun rot!

DICKENS hat gezeigt, daß manche Farbstoffe (Phenosafranin, Neutralrot, photographische Sensibilisatoren, bzw. Desensibilisatoren wie Pinacanol, Akridiniumsalze, ebenso Trypaflavin die Zellatmung hemmen, die *Glykolyse steigern* können. Demnach sollte der Redox-Wert keine große Bedeutung haben, aber der 5wertige Stickstoff. Ohne den Faktor, der die „Sensibilisierung“ ermögliche, gehe das aber mit dem 5wertigen Stickstoff allein nicht. Demnach wäre hier das zu lösende Problem.

Mir scheint, daß das Tumor- und das Chemotherapieproblem danach nicht ein Problem der chemischen Konstitution von Reizstoffen, sondern einer Eigenschaft bestimmter äußerer Elektronenbahnen von vielen Stoffen sein könnte, und zwar jener, die durch einen, der blauen Fluoreszenz entsprechenden Prozeß beeinflußt wird. Das sind aber Folgen von „angeregten Zuständen“ in den Elektronenbahnen, wie sie als Auswirkungen der Elektronenaustauschbewegungen zuletzt in Erscheinung treten, um schließlich in unspezifische Wärmebewegungen auszuklingen.

Die neueren chemotherapeutischen Versuche erörtern das Redox-Problem eingehend, ohne bisher zu einer Klarheit gelangt zu sein.

Es liegt nicht mehr im Rahmen dieser Arbeit, die sich hier anschließenden Probleme ausführlich zu erörtern. Das muß einer weiteren Arbeit vorbehalten bleiben, die die Bedeutung der Redox-Potentiale in der Mikrobiologie, bei Infektionskrankheiten und der Chemotherapie zum Gegenstand haben soll. Es möge genügen, wenn hier mit WILLHEIM und STERN angenommen wird, daß die Lehre der Redox-Potentiale auch für die Tumorforschung Bedeutung haben wird. Man wird namentlich den Dehydrasen in Tumoren noch eingehende Untersuchungen widmen müssen. Vor allem gehört das Gebiet der *Vergiftung von Redox-Systemen* hierher.

Auch bei den Tumoren finden wir, daß die schädigende Ursache ungemein verschieden sein kann, daß die Wirkung aber letzten Endes in dem unspezifischen Stoffwechselprozeß angreift. Deswegen ist gerade das Tumorproblem berufen, zum Hauptforschungsgebiet in Kombination mit dem Strahlungsgebiet für die Redox-Potentiale zu werden. *Die Tumorbildung erscheint unter diesem Gesichtswinkel als eine unspezifische Reaktion des Körpers, ähnlich der Entzündung, dem Fieber und ähnlichen allgemeinen Vorgängen.* Es wird dabei angenommen, daß die Lösung dieses wichtigsten Problems unserer Zeit die Befreiung von jedem Einzelbefund darstellen muß, und daß die Zurückführung in das Gebiet der

Patho-Funktionen die Hauptarbeitsleistung darzustellen hat. Dabei ist zu beachten, daß die gefundenen Stoffwechselveränderungen wahrscheinlich *Folge, nicht Ursache* der Tumorentstehung sind.

Die Annahme, den Tumor als unspezifische Reaktion des Körpers auf eine gemeinschaftliche Eigenschaft verschiedener Stoffe zurückzuführen, verbindet diese Vorstellungen mit dem Ergebnis meiner Arbeit über „Vitaminsubstanz und Vitaminwirkung“ im Jahre 1926. Damals hatte ich auch auf Grund der Versuche die Annahme ausgesprochen, daß es auch bei den Vitaminen nicht sowohl auf eine einzelne chemische Substanz, sondern auf eine bestimmte Eigenschaft ankäme, die voraussichtlich mehreren Substanzen eigen sein könne. Diese Annahme hat sich im Gebiet der Vitaminlehre bereits weitgehend bewahrheitet, und es ist auch wahrscheinlich, daß das Tumorproblem von dieser Annahme aus manche Anregungen für die Erforschung haben kann. — Das Wesentliche dieser Denkweise ist, daß das *Geschehen der Zellen* in den Vordergrund der Forschung gestellt werden muß, denn die *Krankheit ist immer die Reaktion der Zelle und in deren physiologischen Fähigkeiten begründet. Die Ursachen, die von außen hinzukommen, können verschieden sein.* Diese lassen sich chemisch und physikalisch erkennen, die Zellreaktionen aber nur durch gleichzeitige Berücksichtigung des physiologischen Geschehens.

Zellteilung und Redox-Potentiale.

Hier stehen wir vor einem noch völlig ungeklärten Gebiet. Bietet bereits das Wachstum der pflanzlichen Zelle immer neue, ungeahnte Schwierigkeiten, so haben wir mit noch viel größeren bei den tierischen Zellen zu rechnen. Dabei scheinen zwischen den embryonalen Prozessen und den Vorgängen bei voll ausgebildeten Zellen erhebliche Unterschiede vorzuliegen.

Über schädigende Wirkungen der Redox-Systeme bei *Samenfäden* berichteten bereits 1913 GÜNTHER und PAULA HERTWIG. Sie beobachteten, daß Samenfäden vom Frosch durch Aufenthalt in Methylenblaulösung geschädigt wurden. Mißbildungen und Spina bifida traten auf. Auch Seeigelleier erlitten Schädigungen. Vergleichende Untersuchungen wurden mit Chloralhydrat, Nicotin, Trypaflavin angestellt. Letzteres bezeichnete HERTWIG direkt als „Radiumersatz“. Eine Wiederholung dieser Versuche mit allen Redox-Systemen wäre erwünscht, da bisher die Erklärung der Wirkung nicht gelungen ist. Ich verweise auf die Ausführungen über die „Interferenz“.

Weitere Redox-Versuche bei Eiteilungen:

Die Vitalfärbungen mit Redox-Farbstoffen führen zu einer Fülle von Problemen, die durch ein Referat einer Arbeit von RIES und GERSCH gekennzeichnet werden sollen. Diese Autoren waren von den Angaben von SPEK ausgegangen, der das Ergebnis der Vitalfärbung ausschließlich als Nachweismethode für p_{H} -Zustände ansah und kataphoretische Prozesse als Grundlage annahm. Demgegenüber fanden RIES und GERSCH, daß auch eine ganze Menge andere Zelleigenschaften durch die Vitalfärbung studiert werden können, u. a. die *Redox-Potentiale*, ferner die Strukturänderungen, die nach Abschnürung der Richtungkörperchen zu einer Inhomogenität des Plasmas und zu einer polaren Differenzierung führen. Gerade dieser letztere Nachweis ist besonders wichtig, weil sich zeigen ließ, daß *durch Redox-Farbstoffe bereits eine Polarität nachgewiesen werden kann, die bei Lebendbeobachtung und einfacher Vitalfärbung noch nicht erkennbar ist.* Infolgedessen besteht die Wahrscheinlichkeit, daß auch in anderen Geweben als den von den Autoren untersuchten Eiern von *Aplysia limacina* durch Redox-

Indikatoren *Funktionsunterschiede* erkannt werden können, *die sonst nicht nachweisbar sind.*

Besonders interessant sind die Untersuchungen mit Janusgrün, die den Nachweis führen, daß erst mit der Bildung der Richtungskörper die Polarität der Zelle entsteht, und daß sich im *unreifen Ei kein Gefälle in bezug auf Redox-Prozesse* findet. Es wird ferner gezeigt,

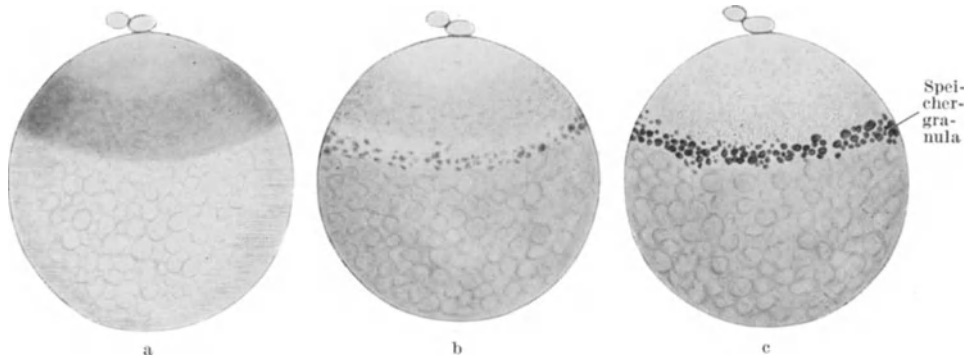


Abb. 12 a-c. Rongalitweißreaktion einer reifen Eizelle.

a) Oxydation des Methyleneblaus in der animalen Eihälfte (1 Min. nach Zusatz der Leukobase). b) Verteilung des im Ei gebildeten Methyleneblaus entsprechend dem Säuregrad der verschiedenen Zonen (5-10 Min. später). c) Speicherung des Farbstoffs von den Speichergranula zwischen animaler und vegetativer Eihälfte (1/2 Stunde später). (Nach RIES und GERSCH.)

daß drei Prozesse hintereinander geschaltet sind, von denen nur der erste ein eigentlicher Redox-Vorgang ist: 1. die Farbstoffbildung aus der Leukobase, 2. die Farbstoffverteilung, entsprechend dem p_H , und 3. die Farbstoffspeicherung in besonderen Speicherstrukturen. Arbeitet man mit einem Ox-Farbstoff, so ist der Gang dieser 3 Vorgänge andersartig insofern, als es zunächst zur Farbstoffverteilung, dann zur partiellen Reduktion und nur für den

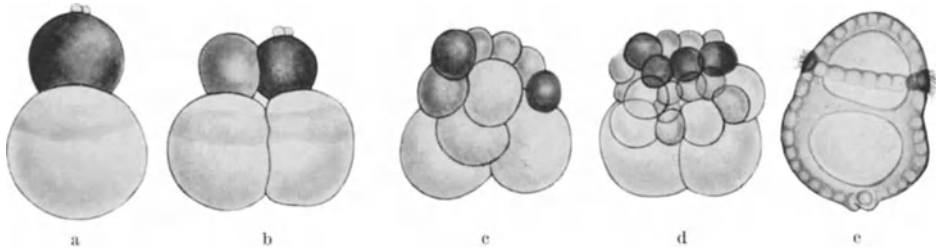


Abb. 13 a-e. Rongalitweißreaktion verschiedener Entwicklungsstadien.

a) Im Zweizellenstadium oxydiert nur CD. b) Im Vierzellenstadium stärkere Bläuung in der Zelle C als in D. c) Zehnzellenstadium. Die von C abgegebenen 1c und 2c bläuen am stärksten. d) Mehrzellenstadium mit vier besonders stark bläuenden Mikromeren. e) Frühes Larvenstadium. Stärkste Bläuung in den Velarzellen. (Nach RIES und GERSCH.)

Rest zur Farbstoffspeicherung kommt. Die entfärbten Stoffe vermag man nicht ohne Wiederoxydation zu erkennen. Bereits daraus geht hervor, daß das Redox-Geschehen nicht durch eine Zufallsbeobachtung erkannt werden kann, sondern nur durch fortlaufende Beobachtung über längere Zeit (Abb. 12 und 13).

Sehr wichtig ist ferner, daß die Mitochondrien (das Chondriom) in embryonalen Zellen ganz andere physiologische Eigenschaften haben als in den meisten differenzierten Geweben (JOYET-LAVERGNE, S. 303 bei Verteilung von Vitamin A und Glutathion). Diese Stadien lassen sich bei RIES¹ sehr schön erkennen. Die Abb. 6 in dieser Arbeit läßt erkennen, daß bei der weiteren Zellteilung das Reduktionsvermögen der Zellen ein verschiedenes ist, und daß gesetzmäßig stärker oxydierende oder stärker reduzierende Zellen auftreten. Die oxydierenden entstammen dem animalen Pol, die stärker reduzierenden dem vegetativen Pol.

¹ RIES, E.: Zelltod. II. Roux' Arch. 137, 235, Abb. 5 (1937).

Das hat Bedeutung für die spätere Keimblattausbildung. Auch hier läßt die gewöhnliche Lebendbeobachtung keinen Unterschied erkennen, wohl aber die Benutzung der Redox-Indicatoren. Es lassen sich mit Hilfe der Rongalitweißreaktion besondere ektodermale Zellgenerationen bis zum beweglichen Embryo verfolgen¹.

Auf diese außerordentlich wesentlichen Arbeiten wird deswegen eingehender hingewiesen, weil in ihnen besonders deutlich erkennbar ist, daß die Vitalfärbung mit Redox-Indicatoren uns tiefere Einsichten auf größeren Gebieten verspricht als die sonst übliche Untersuchungstechnik der Zellen.

Redox-Potentiale und absterbende Zellen.

Funktionsunterschiede findet RIES auch bei absterbenden Zellen, die bereits vor dem Auftreten der gewöhnlichen mikroskopischen Veränderung mit Redox-Indicatoren das Absterben erkennen lassen. Man findet eine Änderung der Permeabilität, der Selbststeuerung, der Immunität gegen proteolytische Fermente, der Unfärbbarkeit mit gewissen Farbstoffen und eine Änderung des Speichervermögens (RIES²). Mit dem Absterben der Zelle tritt ein p_H -Ausgleich und eine stärkere Ansäuerung ein, die mit SPEK vielleicht durch ein *Ausziehen leicht diffusibler alkalischer Substanzen* in die Außenmedien zu erklären ist³. Janusgrün wird nicht reduziert, sondern bleibt blaugrün, das Potential ist positiver. Für den Zelltod sind morphologische Kriterien völlig unzureichend. Mit dem Zelltod treten aber bestimmte, wohl definierte Zustandsänderungen der Zellkolloide, vor allem eine irreversible Fällung der Eiweißsubstanzen ein, die färberisch außerordentlich leicht und zuverlässig erfaßt werden können (RIES⁴). Die morphologischen Degenerationserscheinungen kommen erst später. Beim Tod werden Biokolloide irreversibel gefällt und vielleicht entmischt.

Phenosafranin kann nicht von vitalen Keimen, wohl aber von absterbendem und totem Material reduziert werden, und Neutralrot bleibt stets unreduziert.

Diese Fragen sind wiederum für die *Vorgänge im Tumor* wesentlich, da hier die Absterbemöglichkeit groß ist (s. S. 317f.).

Altersveränderungen der Zelle sind noch nicht untersucht. Verschiebungen gegenüber normalen Zellen sind sehr wahrscheinlich (s. Versuche über frühzeitiges Altern und isolierte B_1 -Wirkung; KOLLATH).

Die physiologische Degeneration (Nekrobiose) wird von RIES als Studiumobjekt benutzt.

Redox-Potentiale und unspezifische Funktionen bei Krankheiten.

Es ist kein Wunder, daß eine Erscheinung, die so zentral im lebenswichtigen Abbaustoffwechsel steht, praktisch vielleicht bei allen Krankheiten und ihrer Symptomentstehung mitspielen wird. Wir werden mit Veränderungen zu rechnen haben, wenn der kolloide Zustand der Zellen verändert ist (Alter, Nekrobiose, Nekrose), wenn eine hormonale Störung auf dem Gebiet der Schilddrüse, der Nebennieren, des Pankreas, der Hypophysenhormone eingetreten ist; es sind aber auch rückläufig derartige Wirkungen denkbar. Azidose und Alkalose werden einerseits als Ursache für Potentialverschiebungen auftreten können, andererseits auch als ihre Folge durch Entstehen abnormer Stoffwechselprodukte bei Ausfall oder Verschiebung von Potentialsystemen. Das Gebiet der Entzündung wurde oben gestreift. Da diese zwar zum Teil als Reaktion auf unbelebtes

¹ RIES, E.: S. 245.

² RIES: S. 356.

³ RIES u. GERSCH: S. 260.

⁴ RIES: S. 358.

chemisches Material auftreten kann, zum größeren Teil aber als Reaktion auf belebte und geformte Erreger zu gelten hat, ist auch mit einer lokalen und allgemeinen Veränderung der Potentiale in der Ätiologie der Infektionskrankheiten zu rechnen.

Den Erörterungen sei vorweggenommen, daß *keine Spezifitätsprozesse* auftreten, sondern samt und sonders nur sogenannte „unspezifische Vorgänge“ diesen Gebieten unterstellt sind. Wir werden zu der Einsicht kommen, daß die Unspezifität sowohl im normalen Geschehen wie in der Therapie und bei den Schädigungen bei weitem das größte Arbeitsgebiet des Arztes ist. So erklärt sich, daß eine fast vollkommene Übereinstimmung des Redox-Gebiets mit allem besteht, was von WEICHARDT unter dem Begriff der unspezifischen Therapie seit Jahrzehnten behandelt und gesammelt ist, und es ist anzunehmen, daß eine Kombination dieser älteren Literatur und der dabei beobachteten unspezifischen Reaktionen des Körpers mit dem Problem der Redox-Potentiale uns eine neue Einsicht für ein zweckvolles therapeutisches Handeln gibt. Man könnte als Kennzeichnung der unspezifischen Therapie auch die Bezeichnung „Physiotherapie“ wählen, da physikalische Eigenschaften der Stoffe das Wesentliche für ihr Wirksamwerden zu sein scheinen. Die spezifische Komponente betrifft die chemischen Eigenschaften von Eiweiß, Lipoiden und Kohlehydraten¹. Dadurch entsteht die Verschiedenheit vom Unspezifischen. Wir haben die Aufgabe, aus allen Krankheiten den unspezifischen und den spezifischen Anteil zu sondern. Auf diese Weise erhalten wir auch eine Umänderung der Therapie und gelangen zu einem Aufbau, in dem die unspezifischen Maßnahmen den Hauptanteil darstellen, während die spezifischen, auch die spezifisch-chemisch-therapeutischen, nur als Unterstützungsmethode in einzelnen Fällen anzusehen sind.

Bezüglich der Wirkung der Redox-Systeme ist nun bei allen Krankheitsprozessen zu berücksichtigen, ob ihre Richtung nach unten oder nach oben zu denken ist. Alle Red-Stufen werden ihre Auswirkung nach positiveren Systemen unten haben müssen, und alle Oxstufen von oben beeinflussbar sein. Das kann nicht ohne jede Auswirkung für die Entstehung krankhafter Prozesse sein, und man kann annehmen, daß bei Fehlen einer Red-Stufe die Auswirkung nur im Positiveren, niemals im Negativeren liegen kann, und umgekehrt bei Ausfall einer physiologischen Ox-Stufe muß die Wirkung immer im Negativeren, nicht im Positiveren liegen. Man erhält so regelmäßig über den ganzen Bereich der Skala hinaus Trennungen beider Richtungen. Je weiter nach dem negativen Pol eine Red-Stufe geschädigt ist, um so umfassendere biologisch unspezifische Gesamtwirkungen müssen daraus erfolgen, während umgekehrt die Ox-Stufen positiverer Systeme auch eine große Auswirkung auf alle negativen Systeme haben müssen. Auf diese Fragen wird bei dem Aufstellen der Krankheitstabellen noch zurückzukommen sein.

Redox-Skala und Krankheiten.

Es liegt nahe, Potentialmessungen im strömenden Blut zu machen, doch stoßen diese auf bisher unüberwindliche Schwierigkeiten. Nach ZUCKER und CAPALDI muß eine ideale MeBelektrode folgende Forderungen erfüllen:

¹ Es sei verwiesen auf LETTRÉ, Angew. Chem. **50**, 581 (1937): Die Erscheinung der partiellen Racemie als versuchter Deutung physiologischer Spezifitätserscheinungen.

1. Das Blut (oder das Gewebe) soll im physiologischen Zusammenhang mit seiner Umgebung belassen werden.

2. Die Störung des Gefüges des Organs soll möglichst auf ein Mindestmaß beschränkt werden.

3. Die angezeigten Werte dürfen nur durch das Redox-Potential (bzw. das p_H) allein bedingt sein.

Man findet neben den Redox-Potentialen noch Strömungspotentiale, Oberflächenpotentiale usw., so daß alle diese Dinge ausgeschlossen werden müssen.

Tabelle 8.

Bezogen auf die Wasserstoffelektrode.	
+ 0,0	Pneumonien
0,010	Neurasthenien
0,020	
0,030	Anämie, Achylie
0,040	Achylie
0,050	Gastritis superacrida
0,060	Gravidität III
	Basedow
0,070	Ulcus ventriculi
	Diabetes
0,080	Diabetes
	Pneumonie nach neuem Fieber
0,090	Asthenia
	Carcinom
+ 0,100	Purpura
	Perniciosa
	<i>Tuberkulose</i>
	<i>Tuberkulose</i>
	Ikterus
	Perniciosa
	Polycythämie
	Addison

(Tabelle nach SEYDERHELM, umgerechnet.)

In den Versuchen von SEYDERHELM, MULLI und THYSSSEN sind eine große Anzahl von Meßergebnissen gefunden, die in der Tabelle 7 in den auf die normale Wasserstoffelektrode umgerechneten Meßwerten wiedergegeben sind. Alle diese Werte liegen zwar im mittleren Bereich, aber mehr im positiven, und umspannen eine große Gruppe von Aufbrauchkrankheiten. Interessant ist, daß Carcinom und Tuberkulose ziemlich positiv sind, und daß Zufügung von Vitamin C nach kurzer Zeit ein Negativerwerden der Werte herbeiführt. Diese Messungen sind aber nur als eine Anregung zu bewerten und nicht als Ausdruck sicher nachgewiesener Redox-Potentiale.

Daß im Blutserum Dehydrasewirkungen vorkommen, zeigt die Arbeit von CHRISTIANI, der Methylenblau-reduktion bei Sauerstoffabwesenheit und KCN-Anwesenheit beobachtete. „Diese Reaktion zeigt deutlich, daß das Normalserum gewisse Dehydrasen gelöst enthält, die auch außerhalb der Zellstruktur katalytische Wirksamkeit besitzen“. Als Donator waren wirksam: Zucker-, Fett-, Eiweißabbauprodukte. Es kam auf einen bestimmten p_H -Bereich an, bei Laugenzusatz verlief die Reaktion auch ohne KCN-Zusatz. Diese Arbeiten geben nur Anregungen für spätere Erkenntnismöglichkeiten, die von den Fortschritten der Physikochemie abhängen.

Die Potentialskala und Krankheitsbeziehungen. Es ist verlockend, die Skalen der Tabelle 1 und 2 zur Grundlage einer vorläufigen Ordnung der Krankheiten

zu nehmen, und neben die Systeme jene Krankheiten in Begriffen zu schreiben, bei denen ein Zusammenhang nachgewiesen oder wahrscheinlich ist. Um dies aber dem Gebrauch zugänglich zu machen, muß folgendes vorweg bemerkt werden.

Alle Potentiale sind Ausdruck von Funktionen, und *nicht das aktuelle Potential ist das wesentliche*, auf das es für den Nachweis ankommt, *sondern die Erklärung, auf welche Weise das aktuelle Potential erreicht ist*. So können wir zwanglos annehmen, daß ein bestimmtes Potential durch Positivwerden eines negativeren Systems ebensogut erreicht werden kann wie durch Negativerwerden eines positiveren Systems. *In solchen Fällen wird das eine Mal ein entgegengesetzt wirkendes Heilmittel Erfolg haben und im anderen Falle eine Verschlimmerung der Krankheit herbeiführen*. Infolgedessen ist in jedem einzelnen Fall, wo eine Potentialverschiebung im Sinne des Positivwerdens („Oxydase“) stattgefunden hat, die Möglichkeit der zweifachen Ursache ebenso zu berücksichtigen, wie wenn ein Negativerwerden stattgefunden hat im Sinne einer „Reduktase“. Diese beiden Bezeichnungen, „Oxydase“ und „Reduktase“ möchte ich für die hier in Betracht kommenden unspezifischen Verschiebungen vorschlagen, um den Begriffen „Azidase“ und „Alkalase“ entsprechende Analoga zu geben. Man kann mit Pfeilen die wahrscheinliche Richtung des Prozesses angeben, und so ist dieser erste Entwurf der folgenden Tabellen 9 und 10 gedacht.

Vitamine und Abbaustoffe. In der Tabelle 9 wird ein Vorschlag für die Ordnung der Vitamine zu den Abbaustoffen gemacht. Wir können auf Grund des vorliegenden Materials annehmen, daß das B₁ zum Kohlehydratabbau in Beziehung steht¹, das Vitamin C die wichtigste Beziehung zur Oxydation der ungesättigten Fettsäuren aufweist. Aus klinischen und experimentellen Befunden ist zu erwarten, daß eine Beziehung des Pellagrafaktors zum oxydativen Eiweißabbau (Pigmentierung) vorhanden ist, während der immer noch etwas hypothetische Spruefaktor im Gebiete des Abbaus gesättigter Fettsäuren seine Restaufgabe finden müßte.

Tabelle 9.

Volt	Vitamin	
— 0,213	Vitamin B ₂	Allgemeine, unspezifische Stoffwechselwirkung (gelbes Atmungsferment)
(— 0,175 ?)	Vitamin B ₁	Kohlehydratstoffwechsel
+ 0,060	Vitamin C	↙ Ungesättigte Fettsäuren ↘ (Vitamin A, D) Pellagrafaktor? Eiweiße ? (Spruefaktor? Gesättigte Fettsäuren ?)

In der Tabelle 10 finden wir nun eine Ordnung der wichtigsten Krankheitsbegriffe zur Redoxskala. In großen Zügen sind hier die wahrscheinlichen Potentiallagen angegeben, die in abnormer Weise bei diesen Krankheitsprozessen erreicht werden. Bei den eigentlichen Mangelkrankheiten ist die Beziehung verständlich. Die indirekten Beziehungen der Mangelkrankheiten gehen aus der Analyse der Hypovitaminosen hervor, und deshalb finden wir die wichtigen Beziehungen zu Tuberkulose, Addison, Lepra.

¹ Der Angriffspunkt des Phloridzins ist hier zu untersuchen.

Tabelle 10.

Volt	Wichtige Systeme	Mangelkrankheiten	„Hypovitaminöse“ unspezifische Begleitsymptome bei
-0,200	Vitamin B ₂ Glutathion		Phloridzin ?
-0,100	gelbes Atmungs- ferment		Ultraschall; Röntgen ↗
-0,000	Vitamin C ↑	Beriberi ↓ Skorbut (Keratomalazie?) (Rachitis) ↓	Hunger ↗ Neuritiden (Alkohol usw.) Schmerzen ↗ Narkose, Schmerzstillung ↓
+0,100	„Roter Körper“	Pellagra ? ↓	Tuberkulose ↘ Lepra ?
+0,200			ADDISONsche Krankheit ↘
+0,300 usw. +0,800	„Cytochrom“		Blaulicht ↘ Carcinogene Stoffe

Oxydierende Desinfektionsmittel

Die Strahlenbezeichnungen geben die vermutliche Richtung der Einwirkungen an.

Im positiveren Bereich dürften sich jene Vorgänge abspielen, die unter Vergiftung von positiveren Systemen zur Tumorentstehung beizutragen vermögen.

Der Angriff carcinogener Stoffe, Acidanilid, Benzin, Phenol und Anilin, ist in der Gegend des Chinins oder des Katechols wohl zu erwarten. Auch die Entgiftung der Phenole durch Sulfosäuren weist auf gestörte Redox-Beziehungen hin.

Hyperventilation und übermäßiger Sauerstoffreichtum der Zelle ist mit der Leistung lebenswichtiger Vorgänge nicht vereinbar. Es ist möglich, daß die Entstehung von Krämpfen (Epilepsie, Beriberi, Shock) hier eine gemeinsame Ursache finden wird.

Recht interessant ist die Beziehung zum Muskelstoffwechsel, bei dem wir auf Grund der bisher vorliegenden Ergebnisse vielleicht annehmen dürfen, daß eine Abnahme der negativen Potentiale zu positiveren in der Reihe von Hunger, Training, Norm, Ermüdung zur Beriberi erfolgt.

Schmerz wurde bereits bei dem Vitamin B₁ besprochen. Die schmerzstillende Wirkung des Methylenblaus wurde erwähnt, ebenso die Wirkung von Narcoticis. Die Aufgabe dürfte die sein, das Schmerzproblem von dieser Funktionsstörungsseite her anzufassen. Die Einwirkung des Chlorals auf Kathepsin könnte hier bedeutungsvoll werden.

Die Unspezifität des Hungers geht aus seiner Gegenwirkung gegen die Mangelkrankheiten hervor, da er zu stark negativen Potentialen führt, und dadurch dem Streben aller Mangelkrankheiten zu positiveren Potentialen entgegenwirkt. Als stärkerer Reduktionsfaktor muß er demnach unspezifisch gegen die weniger negativen Krankheiten wirken können. Auch die Frage der Sulfhydrylverbindungen ist von hier aus zu behandeln.

Indirekt besteht Beziehung zu Vitamin A und C, und zwar dürfte der Bereich des Vitamin A weniger negativ als der von C sein. In dem gleichen Bereich kann man jene Stoffwechselstörung vermuten, die bei Kastration zu gesteigertem Fettansatz führt. Das Thyreoidin als Stoffwechsel steigernder Faktor dürfte einen weiter unten liegenden Angriffspunkt haben.

Das Pigmentierungsgebiet ist ein Beweis für die Unspezifität aller dieser Vorgänge. Die Pigmentlosigkeit der Lepraflücke (Auftreten antioxydativer Stoffe!), die Pigmentierung

bei ADDISONscher Krankheit oder bei Pellagra und die besondere Bösartigkeit der Melanome weisen eine gemeinschaftliche unspezifische positive Potentialkomponente oder deren Störung auf.

Auf die Anaphylaxie wurde mehrfach verwiesen. Die Bakterienwirkungen, z. B. die Superoxydproduktion von Pneumokokken, muß einer gesonderten Arbeit vorbehalten bleiben.

Diese letzten Ausführungen können hier nur einen ersten Versuch darstellen, die allen Krankheitsprozessen gemeinsamen unspezifischen Komponenten zu sondern und zu trennen. Nachdem in dieser Arbeit die Richtlinien gezeigt sind, nach denen wahrscheinlich die Redox-Systeme wirken, und nachdem gezeigt ist, *wie jedes System von zwei Seiten einflußbar ist, auch nach zwei Seiten hin beeinflussend wirkt, lassen diese Ausführungen wohl einen neuen Gesichtspunkt in das Studium der „Pathofunktionen“ gelangen.*

Schlußwort.

Krankheit ist in der hier vertretenen Auffassung *seitens der Funktion stets ein Weniger, stets ein Verlust und niemals eine neu erworbene Fähigkeit*¹. Sie stellt infolgedessen auf dem Gebiet der Funktionen das *Gegenteil von Entwicklung*, also *Rückschritt* dar. Krankheit ist deshalb Folge einseitigen physiologischen Ablaufs des erhaltengebliebenen Reststoffwechsels. Diese Störungen können latent gedacht und nur bei einem besonderen Mehrverbrauch manifest werden. Derartige Störungen könnten wir unter dem Begriff *Konstitutionsabweichung* erwarten.

Eine zweite Gruppe von Prozessen, die hierher gehören, ist das *subjektive Krankheitsgefühl* ohne nachweisbare Kennzeichen der objektiven Störung. Dazu gehört das Gefühl *Schmerz* und *Schwäche*. Schmerz kann man nicht sehen. Wir werden auf diesem Gebiet voraussichtlich die Überempfindlichkeitsreaktionen zu erwarten haben.

Aus den Arbeiten von RIES geht hervor, daß funktionelle Abweichungen mit Redox-Indicatoren erkannt werden können, wo noch keine anderweitigen histologischen Abweichungen vorliegen. Histologische Abweichungen im VIRCHOWschen Sinne treten erst jenseits dieser ganzen Ereignisse ein. Vielleicht ist es möglich, daß auf diesem Wege die *klinischen Begriffe der Krankheit erweitert* werden können. Dadurch würde auch praktisch eine bedeutsame Verschiebung im ärztlichen Denken bzw. der Gutachtertätigkeit eintreten müssen, da das *juristisch-medizinische Denken* alsdann ein *Substrat für abnorme Vorgänge* als nachweisbar vorfinden könnte.

Wenn diese Untersuchung einerseits dazu geführt hat, daß sich die Wirkung der Redoxpotentiale als der vielleicht wesentlichste Bestandteil der unspezifischen Therapie annehmen läßt, so besteht andererseits eine wohl mehr als zufällige Übereinstimmung mit den Anschauungen, die G. v. BERGMANN in seiner „Funktionellen Therapie“ vertritt. Das wird am besten durch einige Zitate aus diesem Buch wiedergegeben:

„Der anatomische Befund behält zwar als das Schlußdokument im pathologischen Ablauf seinen entscheidenden Platz, zu Beginn aber steht oft die unsichtbare ‚Functio laesa‘. Erst aus der gestörten Funktion entwickelt sich schließlich als formale Reaktion das anatomische Substrat zum Dokument des Geschehens, — es kann nicht verstanden werden, wenn man es nur beschreibt, sondern es muß pathogenetisch aus dem Werden der pathologischen Funktion heraus erkannt werden.

Das anatomische Substrat ist gewissermaßen eine morphologische Epikrise zu einer oft vieljährigen ‚Betriebsstörung‘“ (S. 5).

¹ Abnorme „Neubildungen“ sind, verglichen mit der Norm, deshalb stets minderwertig; die Bezeichnung „Neubildung“ ist irreführend.

„Die Functio laesa ist aber in jedem Falle Krankheit. Sie ist es schon dann — und meist auch schon im morphologisch-organgebundenen Sinne — wenn noch kein objektiv beweisendes morphologisches Zeichen vorhanden ist“ (S. 29).

„Die Grenze und Gegensätzlichkeit zwischen ‚funktionellem‘ Leiden und ‚organischer‘ Krankheit ist aufgehoben“ (S. 29).

Diese Anschauungen stehen in bestem Einklang mit der aus dem Verhalten der Redoxpotentiale abgeleiteten Krankheitslehre, und man darf infolgedessen hoffen, von hier aus weiter aufbauend die Zusammenhänge zwischen der unspezifischen Therapie und den allen krankhaften Prozessen zugrunde liegenden unspezifischen Funktionen weiter erforschen zu können.

Literatur.

- ABDERHALDEN: Bericht über den Kongreß für innere Medizin Wiesbaden 1938. Klin. Wschr. 1938.
- ALTENBURGER, E.: Über die Beziehungen der Ascorbinsäure zum Glykogenhaushalt der Leber. Klin. Wschr. 1936, 1129.
- ASZÓDI, Z.: Blutbild und Vitamin C. Klin. Wschr. 1937 I, 715.
- BAENA, V.: Über den Einfluß von Rindenhormon und Ascorbinsäure auf die biochemischen Verhältnisse der Muskeltätigkeit. Biochem. Z. 274, 362 (1934).
- BAKER, L. E.: Die chemische Natur der zur Zellvermehrung notwendigen Stoffe. II. Die Wirkung von Glutathion, Hämoglobin und Leberasche auf das Wachstum der Fibroblasten. J. of exper. Med. 49, 163 (1929).
- BARRENSCHEEN, H. K. u. H. BENESCHOVSKY: Die Rolle der Sulfhydrylverbindungen im Kohlenhydratabbau. Biochem. Z. 255, 453 (1932).
- BARRON, E. S. G. and A. B. HASTINGS: Die Oxydo-Reduktionspotentiale von Lactat-Pyruvat in Anwesenheit des aktivierenden Co-Fermentes der „ α -Oxydase“. J. of biol. Chem. 100, 11 (1933).
- — Die Oxydations-Reduktionspotentiale von Lactoflavin. J. of biol. Chem. 105, 7 (1934).
- — Untersuchungen über biologische Oxydationen. III. Das Oxydations-Reduktionspotential des Systems Lactat-Enzym-Pyruvat. J. of biol. Chem. 107, 567 (1934).
- R. H. DE MEIO u. F. KLEMPERER: Studien über biologische Oxydation. V. Kupfer und Hämochromogene als Katalysatoren bei der Oxydation von Ascorbinsäure. Der Oxydationsmechanismus. J. of biol. Chem. 112, 625 (1936).
- BASU, K. P. u. S. P. MUKHERJEE: Glutathion und Milchdehydrogenase. Sci. a. Cult. 1, 434 (1935).
- BAUMBERGER, FAHLEN, SKOW u. BARDWELL: Beziehungen zwischen Redoxpotential von Hefesuspensionen und Reduktionsgrad des intrazellulären Cytochroms. Z. angew. Chem. 49, 112 (1936).
- BERGMANN, G. v.: Funktionelle Pathologie, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1936.
- BERNHÄUER, K.: Biochemie der oxydativen Gärung. Erg. Enzymforsch. 3, 185 (1934).
- BERSIN, TH.: Thiolverbindungen und Enzyme. Erg. Enzymforsch. 4, 68 (1934).
- H. KÖSTER u. H. J. JUSATZ: Biochemische Beziehungen zwischen Ascorbinsäure und Glutathion. Z. physiol. Chem. 235, 12 (1935).
- u. W. LOGEMANN: Über den Einfluß von Oxydations- und Reduktionsmitteln auf die Aktivität von Papain. Z. physiol. Chem. 220, 209 (1933).
- BIERICH, R. u. A. LANG: Über Potentialmessungen an Geschwulstgeweben. Biochem. Z. 287, 411 (1936).
- A. ROSENBOHEM u. K. KALLE: Untersuchungen über das Zustandekommen der bösartigen Geschwülste. IV. Über den Gehalt von normalen und Krebsgeweben an Milchsäure, Cytochrom und Glutathion. Z. physiol. Chem. 164, 207 (1927).
- BÖGER, A. u. H. SCHROEDER: Über die Stillung schwerster Blutungen bei allen Formen der hämorrhagischen Diathese und der Hämophilie durch parenterale Zufuhr von C-Vitamin (Cebion Merck). Münch. med. Wschr. 1934 I, 1335.
- BORSOOK, H., E. L. ELLIS u. H. M. HUFFMAN: Die aus thermischen Daten abgeleiteten Oxydations-Reduktionspotentiale von Sulfhydrylverbindungen. J. of biol. Chem. 117, 281 (1937).

- BORSOOK, H. u. C. E. JEFFREYS: Glutathion und Ascorbinsäure. *Science (N. Y.)* **83**, 397 (1936).
- BOYLAND, E. and M. E. BOYLAND: Studies in tissue metabolism. VII. The action of tumour extracts on hexosediphosphate. *Biochemic. J.* **29**, 1910 (1935).
- — Studien über Gewebstoffwechsel. VI. Milchsäuredehydrogenase, Xanthinoxidase und Nucleosidase in Tumor- und Muskelextrakten. *Biochemic. J.* **29**, 1097 (1935).
- — and G. D. GREVILLE: Studies in tissue metabolism. X. The effect of cozymase on glycolysis in tumour extracts. *Biochemic. J.* **31**, 461 (1937).
- and C. A. MAWSON: Studies in tissue metabolism. IV. A comparison of muscle and tumour glycolysis. *Biochemic. J.* **28**, 1409 (1934).
- BRÜGEL: Cystologische Bilder nach Einwirkung von Methylenblau auf die Blasenschleimhaut. *Wien. med. Wschr.* **1936 I**, 994.
- CLARK, W. M., B. COHEN and H. D. GIBBS: Methylenblau. *Publ. Health Rep.* **40**, 1131 (1925). *8. Mitt. Hyg. Lab. Bull.* Nr 151.
- — — Studien über Oxydation-Reduktion. *Publ. Health Rep.* **40**, Nr 23 (1925).
- W. MANSFIELD, B. COHEN u. M. X. SULLIVAN: Studien über Oxydation-Reduktion. XII. Notiz über die SCHARDINGER-Reaktion (Antwort auf KODAMAs Veröffentlichung). *Publ. Health Rep.* **1927**, Suppl. Nr 66.
- CONANT, J. B.: An electrochemical study of hemoglobin. *J. of biol. Chem.* **57**, 401 (1923).
- The irreversible reduction of organic compounds. *J. amer. chem. Soc.* **49**, 1083 (1927).
- COOLIDGE, T. B.: Cytochrom und Hefeisen. *J. of biol. Chem.* **98**, 755 (1932).
- DEMOLE, V.: Die physiologische Wirkung von Ascorbinsäure und einigen verwandten Verbindungen. *Biochemic. J.* **28**, 770 (1934).
- DICKENS, F.: The metabolism of normal and tumour tissue. XII. The action of phenylhydracine on the PASTEUR-reaction and on tissue respiration. *Biochemic. J.* **28**, 537 (1934).
- DIEHL, F.: Behandlung des Asthma bronchiale mit Vitamin C. *Münch. med. Wschr.* **1937 I**, 718.
- DREW, A. H.: The comparative oxygen avidity of normal and malignant cells measured by their reducing powers of methylen blue. *Brit. J. exper. Path.* **1**, 115 (1920).
- EDLBACHER, F. u. F. LEUTHARDT: Über den Einfluß der Ascorbinsäure auf die Arginase-wirkung. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1843.
- EHRlich, P.: Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Berlin: August Hirschwald 1885.
- ELLIOTT, K. A. C. u. Z. BAKER: Die Wirkung von Redoxindikatoren auf den Stoffwechsel von Tumoren und normalen Geweben. *Biochemic. J.* **29**, 2396 (1935).
- M. P. BENOY u. Z. BAKER: Der Stoffwechsel von Milchsäure und Brenztraubensäure in normalem Gewebe und Tumorgewebe. II. Rattenniere und transplantable Tumoren. *Biochemic. J.* **29**, 1935 (1937).
- and E. F. SCHROEDER: The metabolism of lactic and pyruvic acids in normal and tumor tissue. I. Methods and results with kidney cortex. *Biochemic. J.* **28**, 1920 (1934).
- EULER, H. v.: Neuere Ergebnisse an enzymatischen Oxydations- und Reduktionssystemen. *Erg. Enzymforsch.* **3**, 135 (1934).
- E. ADLER u. H. HELLSTRÖM: Über die Komponenten der Dehydrogenasesysteme. XII. Mechanismus der Dehydrierung von Alkohol und Triosephosphaten und der Oxydoreduktion. *Z. physiol. Chem.* **241**, 239 (1936).
- u. O. DAHL: Zur Bildung von Flavinenzym-Systemen in keimenden Pflanzen. *Biochem. Z.* **282**, 235 (1935).
- u. E. KLUSMANN: Beschleunigung einer enzymatischen Dehydrierung durch Belichtung. *Naturwiss.* **22**, 777 (1934).
- u. C. MARTIUS: Über den Gehalt der Augenlinsen an Sulfhydrylverbindungen. *Z. physiol. Chem.* **222**, 65 (1933).
- — Über Reduktion (Enol-Tartronaldehyd) und Ascorbinsäure. *Liebigs Ann.* **505**, 73 (1933).
- u. R. VESTIN: Enzymatische Synthese von Carboxylase aus Vitamin B₁ und Phosphat. *Naturwiss.* **25**, 416 (1937).
- FISHBERG, E. H.: Biologische Wirkung stark positiver Redoxsysteme. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **30**, 944 (1933).
- FISHBERG u. DOLIN: Die biologische Wirkung stark positiver Oxydations-Reduktionssysteme. *J. of biol. Chem.* **101**, 159 (1933).

- FRIEDHEIM, E. A. H.: Der Einfluß von Pyocyanin auf die Atmung von normalem Gewebe und Tumoren. *Naturwiss.* **20**, 171 (1932).
- Die Wirkung von Pyocyanin auf die Atmung einiger normaler Gewebe und Tumoren. *Biochemic. J.* **28**, 173 (1934).
- FRUTON u. CLARK: Chemische Reaktionsfähigkeit des Cystins und seiner Derivate. *J. of biol. Chem.* **106**, 667 (1934).
- FUJITA, A. u. T. EBIHARA: Über die Verteilung des Vitamins C in tierischen und pflanzlichen Geweben. *Biochem. Z.* **290**, 201 (1937).
- GABBE, E.: Bestimmung von Vitamin C im Blutserum. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 1389.
- Vitamin C-Studien an Harn und Blut. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 292.
- Über Adsorption von Ascorbinsäure im Blut. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 483.
- GAGYI, v. u. P. UJSÁGHI: Das Verhalten des Vitamins C bei Anwesenheit von Bakterien. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 793.
- GANDER, J. u. W. NIEDERBERGER: Über den Vitamin C-Bedarf alter Leute. *Münch. med. Wschr.* **1936 II**, 1386.
- GHOSH, J. CH. u. S. CH. GANGULI: Eine Notiz über das Reduktionspotential von Cystein-Cystin-Gemischen. *Biochemic. J.* **28**, 381 (1934).
- Das Redoxpotential des Glutathion. *Biochem. Z.* **279**, 296 (1935).
- GROND, A.: Protoplasma und Glutathion. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 376 (1928).
- GRŠAVIČIUS, J. O. u. P. A. HEYFETZ: Reaktionskinetische Untersuchungen über die Bindung von Glutathion durch Methylglyoxal. *Biochem. Z.* **276**, 190 (1934).
- GREEN, D. E.: Das Potential der Ascorbinsäure. *Biochemic. J.* **27**, 1044 (1933).
- Das Oxydations-Reduktionspotential von Cytochrom c. *Proc. roy. Soc. Biol.* **114**, 423 (1934).
- u. D. KELIN: Biochemische Oxydationen und Reduktionen. *Annual Rev. Biochem.* **5**, 1 (1936).
- u. D. RICHTER: Adrenalin und Adrenochrom. *Biochemic. J.* **31**, 596 (1937).
- GRIEBEL, C. R.: Vitamin C-Bilanz im operierten und fieberhaften Organismus. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**, 147.
- HANKE, H.: Vitamin C und Schilddrüse in ihren Beziehungen zur Knochenregeneration. *Klin. Wschr.* **1936**, 1121.
- HASSELBACH, F.: Das Vitamin C-Defizit bei Tuberkulösen. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 I**, 924.
- Polyneuritiden der Lungen- und Darmtuberkulose, ihre Beziehung zur B₁-Mangelkrankheit und zur Frage der Polyavitaminosen. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 II**, 1150.
- HAVARD, R. E. and L. P. KENDAL: The effect of the oxydation-reduction of the medium on the growth of tissue cultures. *Biochemic. J.* **28**, 1121 (1934).
- HAWKINS, J. A.: Eine Diskussion über neue Untersuchungen über den Stoffwechsel von normalen und bösartigen Zellen. *J. gen. Physiol.* **9**, 771 (1926).
- HERTWIG, G.: Trypflavin als Radiumersatz zur Gewinnung haploidkerniger Froschlarven. *Anat. Anz.* **58**, 223 (1924).
- HIDETAKE, Y. u. W. NAKAHARA: Einige Besonderheiten des Oxydo-Reduktionssystems im Hühnersarkomgewebe. *Jap. med. World* **7**, 319 (1927).
- HOCHWALD, A.: Anaphylaktischer Shock und Vitamin C. *II. Z. exper. Med.* **98**, 578 (1936).
- HOEN, E. u. C. OEHME: Lactoflavin verhindert die Nebennieren-Hypertrophie der experimentellen Hyperthyreose. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 452.
- HOLMES, B. E.: Oxydationsmechanismus von Tumorgewebe. I. Der anaerobe Zustand von Tumorgewebe. *Biochemic. J.* **20**, 812 (1926).
- HOLST, GUSTAF: Beiträge zur Kenntnis der Oxydations-Reduktionspotentiale. I. Über das System: Phenylhydrazinsulfonat-Phenyldiimin-(Benzoldiazo)-sulfonat. *Z. physik. Chem. (A)* **169**, 1 (1934).
- Beiträge zur Kenntnis der Oxydations-Reduktionspotentiale. II. Die Untersuchung eines gekoppelten Redoxgleichgewichtes durch photoelektrische Lichtextinktionsmessung. *Z. physik. Chem. (A)* **175**, 99 (1935).
- Beiträge zur Kenntnis der Oxydations-Reduktionspotentiale. III. Über Beziehungen zwischen Redoxpotentialen und Reaktionsgeschwindigkeit. *Z. physik. Chem. (A)* **178**, 282 (1937).
- Zur Photochemie der reversiblen Redoxprozesse. I. Über die Quantenempfindlichkeit der Lichtreaktion zwischen Metylenblau und Phenylhydrazinsulfonat im gelben und roten Spektralgebiete. *Z. physik. Chem. (A)* **179**, 172 (1937).

- HOLST, GUSTAF: Beiträge zur Kenntnis der Oxydations-Reduktionspotentiale. IV. Über substituierte Hydrazin- und Diazosulfonate. *Z. physik. Chem. (A)* **180**, 161 (1937).
- Zur Photochemie der reversiblen Redoxprozesse. Ein Antagonismus von Strahlen im sichtbaren Spektrum. Lund: Berlingska Boktryckeriet 1938.
- Über die photochemische Energetik der Dehydrierungsprozesse. *Radiologica* **2**, 151 (1938).
- HOLTZ: Einige pharmakologische Wirkungen bestrahlter Eiweißkörper und Eiweißspaltprodukte. *Pflügers Arch.* **226**, 559 (1930).
- Über Reduktion und Oxydationswirkungen bestrahlter Zucker. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **182**, 141 (1936).
- u. BECKER: Über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf Glucose. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **182**, 160 (1936).
- u. TRIEM: Ascorbinsäure und Histidasen. *Naturwiss.* **25**, 251 (1937).
- u. WÖLPERT: UV und experimenteller Skorbut. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **182**, 164.
- HOPKINS, F. G. u. B. R. SLATER: Die Wirkung unvollständiger Diäten auf die Konzentration der Ascorbinsäure im Rattenorganismus. *Biochemic. J.* **29**, 2803 (1935).
- ISHIKAWA, T.: Studien über Redoxpotentiale in der Pathologie. III. Mitt. *Trans. jap. path. Soc.* **25**, 246 (1935).
- I. KIMURA u. H. FURUNSAKI: Studien über Redoxpotentiale in der Pathologie. IV. Mitt. Über Flavin-Stoffwechsel. *Trans. jap. path. Soc.* **26**, 380 (1936).
- JANSCÓ u. JANSÓ: Beziehungen zwischen chemotherapeutischer Wirkung. Oxydationskatalyse und Redoxpotential. *Z. Immun.forsch.* **88**, 275 (1936).
- JANSEN, B. C. P.: Über Aneurin (= Vitamin B₁). *Klin. Wschr.* **1937 I**, 113.
- JOHNSON: Die Isolierung der Brenztraubensäure aus dem Blut von Vitamin B₁-Mangel-Tauben. *Biochemic. J.* **30**, 31 (1936).
- u. S. S. ZILVA: Die Oxydation der l-Ascorbinsäure durch Pflanzenenzyme. *Biochemic. J.* **31**, 438 (1937).
- JOLLIFFE, N.: Die klinische Bedeutung des Vitamins B₁. *Dtsch. med. Wschr.* **1937**, 1147.
- C. N. COLBERT u. P. M. JOFFE: Beobachtungen über ätiologische Beziehung von Vitamin B zur Polyneuritis bei Alkoholikern. *Amer. J. med. Soc.* **191**, 515 (1936).
- JORDAN, P.: Biologische Strahlenwirkung und Physik der Gene. *Physik. Z.* **39**, 345 (1938).
- JOWETT, M. u. J. H. QUASTEL: Die Glykolyse-Aktivität der roten Blutzellen. Die Funktion des Glutathions. *Biochemic. J.* **27**, 486 (1935).
- — Untersuchungen über den Fettstoffwechsel, I, II, III. *Biochemic. J.* **29**, 2143, 2159, 2181 (1935).
- JOYET-LAVERGNE, PH.: Glutathion und Chondrion. *Protoplasma (Berl.)* **6**, 84 (1929).
- Nouvelles méthodes générales pour la recherche du chondrion. Leur applications et l'étude des champignons. *Cellule* **43**, 43 (1934).
- Untersuchungen über die Oxydoreduktionskatalyse in der lebenden Zelle. *Protoplasma (Berl.)* **23**, 50 (1935).
- Contribution à la recherche de la vitamin A dans les cellules animales et végétales. *C. r. Acad. Sci. Paris* **200**, 346 (1935).
- JUSATZ, H. J.: Die Bedeutung der Vitamine für die Widerstandskraft des Organismus. *Balneologie* **2**, 355 (1935).
- Der Einfluß der Vitamine auf den Immunitätszustand des tierischen Organismus. I. Die fettlöslichen Vitamine A und D. *Z. Immun.forsch.* **88**, 472 (1936).
- Der Einfluß der Vitamine auf den Immunitätszustand des tierischen Organismus. II. Wasserlösliche Vitamine. *Z. Immun.forsch.* **88**, 483 (1936).
- TH. BERSIN u. H. KÖSTER: Das Verhalten von Ascorbinsäure und Glutathion beim immunisierten Tier. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1419.
- KARRER, P. u. F. ZEHENDER: Vitamin C (Ascorbinsäure) als Aktivator katheptischer Enzyme. I. *Helvet. chim. Acta* **16**, 701 (1933).
- KATHER, E.: Bestrahltes Eiweiß als Oxydationskatalysator für ungesättigte Fettsäuren. *Arch. f. exper. Path.* **184**, H. 6.
- KOCH, F.: Vitamin B₁ bei chronischer Gastroenteritis. *Dtsch. med. Wschr.* **1937**, 1153.
- KOLLATH, W.: Vitaminsubstanz oder Vitaminwirkung? *Zbl. Bakter. I Orig.* **100**, 97 (1926).
- Vitalfärbung und Vitalspeicherung bei experimenteller Taubenberiberi. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 444.

- KOLLATH, W.: Gewebsatmung und strahlende Energie. Über eine Methode, an vitalgefärbten überlebenden Zellen antagonistische Wirkungen kurz- und langweiliger Strahlen auf die Oxydations-Reduktions-Potentiale der Zellen zu demonstrieren. *Strahlenther.* **35**, 444 (1930).
- Über den Begriff des Oxydations-Reduktions-Potentials und seine Bedeutung in der Medizin und Biologie. *Schles. Ges. vaterl. Kultur* **1931**, 43.
- Biologie der Vitamine und Hormone. Eine Studie über die Unterschiede von Vitaminforschung und Krankheitsforschung. *Erg. Hyg.* **14**, 382 (1933).
- Beziehungen zwischen Hormonen, Vitaminen und Fermenten. Aus: Normale und krankhafte Steuerung im menschlichen Organismus. Vorträge. Jena: Gustav Fischer 1937.
- Vom Leben ohne Sauerstoff und der Bedeutung des sauerstoffgesättigten Zustandes des Protoplasmas. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 31.
- Grundlagen, Methoden und Ziele der Hygiene. Leipzig: S. Hirzel 1937.
- Zur Korrelation der Vitamine, Hormone und Mineralien. *Kampf der Karies*, März 1938, Nr 3.
- Einseitige Vitaminernährung und verfrühtes Altern. Ergebnisse und Ausblicke. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 617.
- u. LEICHTENTRITT: Über eine den V-Faktor schädigende Serums substanz im Blut avitaminotischer Tiere, gemessen an den biologischen Veränderungen des Influenzabazillus. *Zbl. Bakter. I Orig.* **97**, 65 (1925).
- KUHN, R. u. P. BOULANGER: Beziehungen zwischen Reduktions-Oxydations-Potentialen und chemischer Konstitution der Flavine. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **69**, 1557 (1936).
- KÜHNAU, J.: Mikrobestimmung des reduzierten und des Gesamtglutathions der Leber. *Biochem. Z.* **230**, 353 (1931).
- Der Einfluß von Redoxstoffen, insbesondere von Vitamin C, auf die Blutgerinnung. *Angew. Chem.* **49**, 112 (1936).
- Spezifisches und Unspezifisches in der Wirkungsweise der Vitamine. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 I**, 352.
- LACLAN, N. C. u. A. D. MARGUCI: Reduktionsvermögen der Gewebe nach Zufuhr einer cystinarmen Diät. *C. r. Soc. Biol. Paris* **103**, 1287 (1930).
- LAMPERT, L. u. P. WELS: Ergänzung zu der Arbeit „Entstehung eines reversibel oxydierbaren Körpers durch Bestrahlung von Eiweiß“. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **175**, 554 (1934).
- LANGENDORFF, H. u. K. SOMMERMEYER: Zur Frage der Primärvorgänge bei der Strahlenschädigung. *Naturwiss.* **1938**, 234.
- LASER, H.: Der Stoffwechsel von Gewebekulturen und ihr Verhalten in der Anaerobiose. *Biochem. Z.* **264**, 72 (1933).
- Weitere Untersuchungen über Stoffwechsel und Anaerobiose von Gewebekulturen. *Biochem. Z.* **268**, 451 (1934).
- LAUBER: Schädigung durch Überdosierung und Mangel. *Bruns' Beitr.* **164**, 365 (1936).
- LECLAUX, J. R. VIVARIO et J. FIRKET: Glutathiongehalt von Sarkomen und normalen Geweben. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 1823 (1927).
- LEHMANN, J.: Zur Kenntnis biologischer Oxydations-Reduktionspotentiale. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **58**, 173 (1930).
- LOHMANN, K.: Fermente und Wirkstoffe. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**, 491.
- u. Ph. SCHUSTER: Über die Co-Carboxylase. *Naturwiss.* **25**, 26 (1937).
- LOTZE, H. u. S. THADDEA: Die experimentelle Meerschweinchen-Diphtherie-Intoxikation und ihre unspezifische Beeinflussung durch körpereigene Substanzen. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1512.
- LUND u. LIECK: Quantitative Bestimmung von Ascorbinsäure im Blutserum. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 555.
- MAEDA, M.: Über die verschiedenen Hormone und die Gewebsatmung. III. Mitt. Über die Kastration und die Gewebsatmung. *Fol. endocrin. jap.* **5**, 101 (1930).
- MAHLO, M. u. MULLI: Welche Faktoren bedingen eine Zerstörung des Vitamins B₁ im Magen? *Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**, 496.
- MARSH: Ascorbinsäure als Vorstufe des Serum-Komplements. *Nature* **1936**, 618.

- MARTINI, E.: Lichtwirkung auf das Redoxpotential der Ascorbinsäure. *Biochimica e Ter. sper.* **20** (1933).
- MASCHMANN, E. u. E. HELMERT: Über die Proteolyse in Organ- und Krebszellen. *Z. physiol. Chem.* **218**, 142 (1933). — *Materia med. Nordmark* **7**, 311 (1938).
- MATTEI, P.: Das Glutathion in den Geweben bei Vogelberiberi. *Biochimica e Ter. sper.* **15**, 366 (1928).
- u. DULZETTO: Histochemischer Glutathionnachweis und dessen Verteilung in einzelne Organe. *Atti Accad. naz. Lincei* **8**, 317 (1928).
- MAWSON, C. A.: The influence of animal tissues on the oxydation of ascorbic acid. *Biochemic. J.* **29**, 569 (1935).
- MEDES: Die Bestimmung der Ascorbinsäure im Urin mit Phosphorwolframsäure. *Biochemic. J.* **29**, 2251 (1935).
- MELLANBY, E.: Durch mangelhafte Ernährung bedingte Erkrankungen des Nervensystems. *Münch. med. Wschr.* **1937 I**, 908.
- MERCK'S Jahresberichte 1935, 1936, 1937, S. 114/115.
- MINAMI, S.: Versuche an überlebendem Carcinomgewebe. (Atmung und Glykolyse.) *Biochem. Z.* **142**, 334 (1923).
- MORAWITZ: Pathologische Hautpigmentierung und Pigmentvitamine. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 324.
- MOSONYI u. ASZODI: Beeinflussung der LANGERHANSschen Inseln durch die Vitamine B₁ und C. *Klin. Wschr.* **1938 I**.
- MOUREU, CH.: Vom Acrolein zum Hämoglobin. *Ber. Physiol.* **53**, 460 (1930).
- CH. DUFRAISSE et M. BADOCHÉ: Autooxydation und antioxygene Wirkung. *Ber. Physiol.* **47**, 702 (1929); **52**, 355 (1930).
- — et P. LAPLAGNE: Autooxydation und antioxygene Wirkung. *Ber. Physiol.* **50**, 325 (1929).
- NEUWEILER, W.: Über den Gehalt der Frauenmilch an Vitamin C. *Z. Vitaminforsch.* **4**, 39 (1935).
- Über die Vitamin C-Bestimmungsmethode von MARTINI und BONSIGNORI. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 854.
- Über die Fermentmethode zur Vitamin C-Bestimmung und das Vorkommen von Ascorbinsäureoxydase in pflanzlichen Produkten. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 856.
- Vitamin C und Placenta. *Arch. Gynäk.* **162**, 384 (1936).
- NILSSON, R., G. BJÄLFVE u. D. BURSTRÖM: Vitamin B₁ als Zuwachsfaktor für *Bact. radicicola*. *Naturwiss.* **38**, 284 (1938).
- OESTERLIN, M.: Chemotherapie, Fluoreszenz und Krebs. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1719.
- OPITZ: Neue Ausblicke für die Rachitisbekämpfung. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 II**, 1213.
- PERETTI, G.: Oxydationsreduktion im Dünndarm und in der Leber von Albinoratten während der Darmabsorption. *Atti Accad. naz. Lincei VI. s.* **23**, 521 (1936).
- PETERS, R. A.: Der biochemische Schaden bei Vitamin B₁-Mangel. Anwendung moderner biochemischer Analysen zu seiner Diagnose. *Lancet* **1936**, 1161.
- Die Physiologie des Vitamins B₁. *Dtsch. med. Wschr.* **1937**, 1144.
- u. H. M. SINGOLAIR: Vitamin B₁ und Gewebsoxydation. *Arch. exper. Zellforsch.* **15**, 59 (1934).
- u. R. H. ST. THOMPSON: Brenztraubensäure als ein intermediäres Stoffwechselprodukt im Gehirngewebe avitaminotischer und normaler Tauben. *Biochemic. J.* **28**, 916 (1934).
- PHARMA-MEDICO: Vitamin B-Sonderheft, April 1938.
- PLOTNIKOW: Photochemie, 2. Aufl. Berlin-Leipzig: Walter de Gruyter & Co. 1936.
- PURR, A.: Der Einfluß des Vitamin C auf die intrazelluläre Enzymwirkung. *Biochemic. J.* **27**, 1703 (1933).
- Cathepsin in rats with transplantable cancer. *Biochemic. J.* **28**, 1907 (1934).
- QUASTEL, J. H. u. A. H. M. WHEATLEY: Einfluß der Ascorbinsäure auf die Fettsäureoxydation in der Leber. *Biochemic. J.* **28**, 1014 (1934).
- RAPER, H. S.: Tyrosinase. *Erg. Enzymforsch.* **1**, 270 (1932).
- REIS, M., L. SCHWARZ u. F. FLEISCHMANN: Dehydrierungsvorgänge in Geweben thyroxin-behandelter Tiere. *Endokrinol.* **16**, 145 (1935).
- REMESOW, J. u. O. SEPALOWA: 12. Die Reduktions-Oxydationseigenschaften des Cholesterins und seiner Derivate in kolloidalem Zustand. *Biochem. Z.* **287**, 345 (1936).
- u. J. SOSI: 13. Über das Quasi-Redoxpotential der Cholesterinsole. *Biochem. Z.* **287**, 358 (1936).

- RIES, E.: Die Verteilung von Vitamin C, Glutathion, Benzidin-Peroxydase, Phenolase (Indophenolblauoxydase) und Leukomethylenblau-Oxydoreduktase während der frühen Embryonalentwicklung verschiedener wirbelloser Tiere. *Estr. Pubbl. Staz. zool. Napoli* **16**, 363 (1937).
- Untersuchungen über den Zelltod II. *Roux' Arch.* **137**, 327 (1937).
- u. M. GERSCH: Die Zelldifferenzierung und Zellspezialisierung während der Embryonalentwicklung von *Aplysia limacina* L. Zugleich ein Beitrag zu Problemen der vitalen Färbung. *Estr. Pubbl. Staz. zool. Napoli* **15**, 223 (1936).
- ROSENTHAL, O.: Die Aktivierung der Fruktosegärung beim JENSEN-Sarkom durch Brenztraubensäure und verschiedene Oxydationsmittel. *Z. Krebsforsch.* **38**, 216 (1933).
- SANDER, F.: Die Fiebertherapie im Tierversuch. I. Mitt. Problem und Methodik. *Z. Hyg. (im Druck)*.
- SCHARLES, F. H., M. D. BAKER and W. T. SALTER: Enzyme systems of sarcoma and of muscle dealing with hexosephosphates. *Biochemic. J.* **29**, 1927 (1935).
- SCHNEIDER, E.: Vitamin B₁ und experimentelle Hyperthyreose. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 542.
- Schilddrüse und Vitamin B₁. *Dtsch. Z. Chir.* **250**, 167 (1938).
- SCHROEDER, H.: Über einige wichtige Probleme des Vitamin C-Stoffwechsels. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**, 469.
- u. M. EINHAUSER: Über einen Zusammenhang zwischen gestörter Vitamin C-Resorption und pathologischer Pigmentierung bei Gastroenteritis und Achylia gastrica. *Münch. med. Wschr.* **1936 I**, 923.
- SEITZ, W.: Die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf Dehydrasen. *Radiologica* **2**, 4 (1938).
- Die reduzierende Wirkung von Röntgenlicht auf Redoxfarbstoffindikatoren. *Strahlenther.* **61**, 140 (1938).
- SERENJSKIJ, M. u. S. SCHNEERSON: Bedeutung des Redoxpotentials in der Pathologie. *Nevropat. i. t. d. S. (russ.)* **50**, 1099 (1936).
- SEYDERHELM: *Dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **1937**. — *Klin. Wschr.* **1937 I**, 583.
- MULLI u. THYSSEN: Die Bestimmung des Redoxpotentials im strömenden Blut. *Münch. med. Wschr.* **1937 I**, 620.
- SPEK, J.: Über die bipolare Differenzierung der Eizellen von *Nereis limbata* und *Chaetopterus pergamentaceus*. *Protoplasma (Berl.)* **21**, 405 (1934).
- Methoden und Aufgaben der Zelloperation. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 II**, 1896.
- SPIZ u. HOCHWALD: Studien über den Chemismus des anaphylaktischen Schocks. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **182**, 384 (1936).
- STAHL, O. u. O. WARBURG: Über Milchsäuregärung eines menschlichen Blasenkarzinoms. *Klin. Wschr.* **1926 II**.
- STEFF u. SCHROEDER: Über die Beziehungen des Vitamins C zum Stoffwechsel des Carcinomgewebes. *Z. exper. Med.* **98**, 611 (1936).
- STONE, F. M. u. C. B. COULTER: Porphyrinverbindungen aus Bakterien. *J. gen. Physiol.* **15**, 629 (1932).
- TAIT, H. u. E. J. KING: Die Oxydation des Lecithins und anderer Fettsubstanzen in Geweben in Gegenwart von Glutathion. *Biochemic. J.* **30**, 285 (1936).
- TAKAHASHI, K.: Über den Einfluß der Glutathionzufuhr auf die Menge von Milchsäure, Acetaldehyd, Aceton und Glucose des Hühnereis während der Bebrütung. *Mitt. med. Akad. Kioto* **14**, 199 (1935).
- THUNBERG, T.: Die biologischen Reduktions-Oxydations-Potentiale. *Handbuch der Biochemie. Erg.-Bd.*, S. 213. 1930.
- Der jetzige Stand der Lehre vom biologischen Oxydationsmechanismus. *Handbuch der Biochemie, Erg.-Bd.*, S. 245. 1930.
- TÖRÖK, G., M. HEDRY u. L. NEUFELD: Ascorbinsäure und Blutkatalase. III. Mitt. Hormonale Beziehungen. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 673.
- u. L. NEUFELD: Ascorbinsäure — Blutkatalase und das vegetabile Nervensystem. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1509.
- — Ascorbinsäure — andere Vitamine und Blutkatalase. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 919.
- — C-Vitamindefizit während der Gravidität. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 417.
- — Beziehungen zwischen Vitamin B₁ und Schwefelwasserstoffwechsel. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 603.
- VERSARI, A.: Die Bedeutung der Ascorbinsäure für die Melanogenese. *Giorn. ital. Dermat.* **77**, 63 (1936).

- VERZAR, F. u. L. LASZT: Die Rolle von Lactoflavin und Flavinphosphorsäure bei Nebennierenrindenausfall sowie Jodessigsäurevergiftung. *Z. Vitaminforsch.* **5**, 265 (1936).
- VIGNEAND, V. DU: A. FITCH, E. PEKAREK u. W. W. LOCKWOOD: Die Inaktivierung von kristallinem Insulin durch Cystein und Glutathion. *J. of biol. Chem.* **94**, 233 (1931).
- VOEGTLIN, C., J. M. JOHNSON and J. W. THOMPSON: Glutathione and malignant growth. *Publ. Health Rep.* **51**, 1689 (1936).
- S. M. ROSENTHAL u. J. M. JOHNSON: Die katalytische Wirkung von Kupfer bei der Oxydation von kristallisiertem Glutathion. *Publ. Health Rep.* **46**, 2234 (1931).
- u. J. W. THOMPSON: Lysin und bösartiges Wachstum. I. Die Aminosäure Lysin als Faktor, der das Geschwulstwachstum reguliert. *Publ. Health Rep.* **51**, 1429 (1936).
- WACHHOLDER, K. u. P. HAMEL: Zur Bestimmung und Bedeutung der Vitamin C-Ausscheidung im Urin. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 10.
- u. H. H. PODESTA: Unterschiede im Gehalt an Ascorbinsäure (Vitamin C) und in der Fähigkeit diese zu oxydieren und zu reduzieren bei biologisch verschieden beanspruchten Muskeln. *Pflügers Arch.* **238**, 615 (1937).
- WAGNER-JAUREGG, TH., H. RAUEN u. F. F. MÖLLER: Über Flavinatmung. *Z. physiol. Chem.* **225**, 67 (1937).
- WARBURG, O.: Versuche an überlebendem Carcinomgewebe. (Methoden.) *Biochem. Z.* **142**, 317 (1923).
- Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Klin. Wschr.* **1925 I**, 12.
- Über den heutigen Stand des Carcinomproblems. *Naturwiss.* **25**, 1 (1927).
- WATERMANN: Über Änderung des Redox-Potentials im Serum durch Röntgenbestrahlung. *Z. Krebsforsch.* **38**, 301 (1933).
- WEICHARDT, W.: Die Grundlagen der unspezifischen Therapie. Berlin: Julius Springer 1936.
- Was hat sich bei der unspezifischen Therapie bewährt usw. *Ther. Gegenw.* **1938**, Februarheft.
- WELS u. JOKISCH: Entstehung eines reversibel oxydierbaren Körpers durch Bestrahlung von Eiweiß. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **171**, 480 (1933).
- — Untersuchungen über die Bedeutung der Sulfhydrylgruppe für die biologischen Wirkungen des Lichtes. *Strahlenther.* **58**, 1 (1937).
- WENDT, H.: Über die Behandlung der BASEDOWSchen Krankheit mit großen Dosen Vitamin A (Vogan). *Münch. med. Wschr.* **1935**, 1160.
- Mastkuren mit Vitamin A (Vogan). *Münch. med. Wschr.* **1936 I**, 808.
- WEST, E. S. u. L. F. NEY: Katalyse der Bildung von reduzierenden Zuckern aus Formaldehyd durch Ascorbinsäure. *Science (N. Y.)* **84**, 294 (1936).
- WIDENBAUER, F.: Ascorbinsäurestudien an Säuglingen. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 815.
- Toxische Nebenwirkungen von Ascorbinsäure-C-Hypervitaminose? *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1158.
- Der Vitamin C-Haushalt des Menschen unter verschiedenen Verhältnissen. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 600.
- O. HUHN u. G. BECKER: Chemischer Nachweis und Ausscheidung von Vitamin B₁ im Harn. *Z. exper. Med.* **101** (1937).
- WILLHEIM-STERN: Wege und Ergebnisse chemischer Krebsforschung. Wien: Aesculap-Verlag 1936.
- WIND, F.: Versuche mit explantiertem Roussarkom. *Klin. Wschr.* **1926 II**, 1355.
- WINKLER, H.: Zur Pathogenese der Melaena neonatorum. *Münch. med. Wschr.* **1938 I**, 476.
- WOODHOUSE, D. L.: The action of ascorbic acid on tumour metabolism. A preliminary note on the effects observed following injections into mice with tar-induced neoplasms. *Biochemic. J.* **28**, 1914 (1934).
- WOODWARD, G. E.: Glutathione and ascorbic acid in tissues of normal and tumour-bearing albino rats. *Biochemic. J.* **29**, 2405 (1935).
- YAOI, H.: Glutathion und die Reduktionskraft des Muskelgewebes bei Vitamin B-Mangel. *Proc. imp. Acad. Tokyo* **4**, 233 (1928).
- HIDETAKE and W. NAKAHARA: Einige Besonderheiten des Oxydo-Reduktionssystems im Hühnersarkomgewebe. *Jap. med. World* **7**, 319 (1922).
- ZUCKER, D. u. CAPALDI: Die Bestimmung des Redoxpotentials im strömenden Blute. *Münch. med. Wschr.* **1938 I**, 103.

VII. Die atypischen Bakterienformen unter besonderer Berücksichtigung des Problems bakterieller Generationswechselfvorgänge¹.

Von

FRITZ SANDER-Rostock.

Inhalt.

	Seite
Kennzeichnung des Problems	339
Entwicklung und Inhalt des Generationswechselbegriffes	346
Erzeugung des Generationswechsels bei Algen und des Formwechsels bei Bakterien durch künstliche Maßnahmen	348
Geschichtliche Entwicklung der Kenntnis von den bakteriellen Vermehrungsweisen	352
Keim- und vermehrungsfähige granuläre Zellinhaltsgebilde der Bakterien	353
Das amorphe Entwicklungsstadium der Bakterien	361
Beziehungen zwischen Zellkern und keimfähigen Granulis	369
Filtrierbare Entwicklungsstadien von Bakterien	373
Angaben über die Filtrierbarkeit anderer Bakterien und sonstiger Erreger	378
Sexuelle Vorgänge bei Bakterien	390
Bemerkungen zu vorstehender Literaturübersicht	396
Experimenteller Teil; Methodik	402
Bakterienfärbungen und ihre Deutung	404
I. Biologische Deutung der Gramfärbung	404
II. Die färberischen Probleme des Bakterienkernes	407
Einfluß des Milieus auf die Form der Bakterien	415
A. Einfluß anorganischer Salze im Nährboden auf die Form der Bakterien	417
I. Gruppe der Alkalimetalle	418
Zusammenfassung	420
II. Gruppe der Erdalkalimetalle	421
Zusammenfassung	422
III. A. Gruppe der Erdmetalle	423
III. B. Seltene Erden	423
Zusammenfassung	425
III. C. Schwermetalle aus der Gruppe der Alkalimetalle	426
Zusammenfassung	426
IV. Schwermetalle der Kohlenstoffgruppe	426
Zusammenfassung	427
V. Gruppe: Metalle der Erdsäuren	428
VI. Säurebildende Metalle aus der 6. Gruppe des periodischen Systems	428
Zusammenfassung	429
VII. Gruppe: Mangan, Rhenium	430
Zusammenfassung	431
VIII. Gruppe: Eisen, Kobalt, Nickel	431
Zusammenfassung	433
IX. Gruppe der Platinmetalle	433
Zusammenfassung	434

¹ Aus dem Hygienischen Institut der Universität Rostock. Direktor: Prof. Dr. WERNER KOLLATH.

	Seite
X. Nichtmetalle I	434
Zusammenfassung	436
XI. Nichtmetalle II	436
Zusammenfassung	439
Gesamtüberblick betr. den formbildenden Einfluß anorganischer Salze	440
B. Einfluß organischer Stoffe auf die Bakterienformen	448
C. Einfluß zunehmender Salzkonzentration auf die Form der Bakterien	449
Zusammenfassung	452
D. Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Form der Bakterien	453
E. Einfluß der Temperatur auf Form und Vermehrung der Bakterien	453
Zusammenfassung	454
F. Bakterien auf 0,5% Lithiumchloridagar bei verschiedener Wasserstoffionen-	
konzentration	455
G. Bakterien auf 0,5% Lithiumchloridagar bei verschiedenen Temperaturen	455
H. Einfluß frischer Tierseren auf die Bakterienform	457
Zusammenfassung	457
I. Bakterien auf 0,5% Immunerumagarnährböden	457
Gesamtüberblick über die Formänderungen	458
Lebendbeobachtungen an Bakterien und anderen Einzellern	459
Zusammenfassung	464
Die Bausteintheorien der belebten Materie und ihre Beziehungen zu den Gesetzen	
des allgemeinen Materieaufbaues	464
Allotropie und Polymorphie	470
Der krystalline und der amorphe Zustand der Materie	472
Die physiologischen Eigenschaften der verschiedenen Materieeinheiten	474
Zusammenfassung	475
Die subcellulären Entwicklungszyklen und ihre Gesetze	476
Schlußbetrachtung	481
Schrifttumsverzeichnis	483

Kennzeichnung des Problems.

ROBERT KOCH und seine Schüler haben für die meisten, insbesondere für die medizinisch wichtigen Bakterien, *bestimmte Züchtungsmethoden* in Form von Reinkulturen ausgearbeitet, bei deren Innehaltung jede Bakterienspezies eine *bestimmte, stets reproduzierbare* und infolgedessen für Diagnosezwecke verwendbare *Form* zeigt.

Erst die Festlegung solcher Züchtungsmethoden hat die Entwicklung einer zum Kampf gegen die bakteriellen Krankheitserreger geeigneten Bakteriologie ermöglicht. Zu den innezuhaltenden Züchtungsbedingungen gehören vor allem: Nährbodenzusammensetzung, Lage von Redoxpotential und Wasserstoffionenkonzentration im Nährboden, Temperatur und Zeitdauer der Bebrütung.

Es ist bekannt, daß *bei Nichtinnehaltung dieser Normalzüchtungsbedingungen von der Norm abweichende Bakterienformen* in großer Mannigfaltigkeit auftreten. Dieser „Bakterienpleomorphismus“ hat immer das Interesse zahlreicher Bakteriologen erregt, jedoch ist in bezug auf die Deutung dieser Formenmannigfaltigkeit der Bakterien nie eine Übereinstimmung der Ansichten erzielt worden.

Die ursprünglichen Deutungen von HALLIER, NÄGELI, BILLROTH und anderen gingen dahin, daß es nur wenige wirkliche Bakterienspezies gäbe, und daß diese unter verschiedenen Lebensbedingungen sowohl ihre Form wie auch ihre biologischen Leistungen weitgehend ändern könnten, daß also den Bakterien eine Artkonstanz noch weitgehend fehle. — Diese Forscher machten zum Teil recht

gute Einzelbeobachtungen, auf die später zurückzukommen sein wird, jedoch verfügten sie noch nicht über Reinkulturmethoden; und so konnte nach Schaffung solcher Methoden während der KOCHSchen Ära leicht erwiesen werden, daß eine Anzahl der Angaben obengenannter Forscher auf das Arbeiten mit unreinen Kulturen zurückzuführen war. — Das bakterielle Formproblem wurde jetzt sehr schnell dahingehend entschieden, daß für die Bakterien der Artkonstanzbegriff genau so zutrefte wie für die übrigen Organismengruppen. — Trotzdem blieb die Frage offen, *welcher biologische Wert* denn *den* — unter anderen als den normalen Züchtungsbedingungen — auftretenden *atypischen Bakterienformen* zukam.

Eine Anzahl von Forschern, insbesondere Anhänger der KOCHSchen Schule, vertrat dieser Frage gegenüber den Standpunkt, daß die bei normalen Züchtungsbedingungen auftretenden Bakterienformen als die Normalformen der Bakterien anzusehen seien, während man es bei den atypischen Formen mit Degenerations- oder Involutionsformen, d. h. irgendwie biologisch minderwertigen, pathologischen oder teratologischen Formen zu tun hätte.

Es wurde jedoch bald in vielen Fällen beobachtet, daß *viele der atypischen Formen eine gesteigerte Vitalität* und Vermehrungsfähigkeit zeigten, daß sie häufig gerade beim Wachstumsoptimum der Kultur auftraten.

Infolgedessen wurde nach anderen Deutungen dieses Phänomens gesucht.

Eine Reihe von Forschern vertrat deshalb die Ansicht, daß es als normale biologische Reaktion der Bakterien anzusehen sei, wenn die Bakterien einen *Milieuwechsel* mit einem *Formwechsel* beantworteten und sich auf diese Weise jeweils an die neue Umgebung anpaßten. So sagt HAMMERL am Schluß seiner Untersuchungen über die Salzformen der Bakterien: „Man kann demnach sagen, daß auch unter physiologischen Verhältnissen die Gestalt eines Mikroorganismus nicht etwas absolut Feststehendes ist, sondern vielmehr als eine Art Gleichung angesehen werden kann, auf deren einer Seite die verschiedenen äußeren Lebensbedingungen, ferner die Zusammensetzung des Protoplasmas, die Beschaffenheit der Membran und dergleichen zu setzen sind, während auf der anderen Seite der Gleichung die daraus resultierende Form zum Ausdruck kommt.“

Eine dritte Gruppe von Forschern deutet die wuchskräftigen atypischen Bakterienformen als den Ausdruck eines *Generationswechsels der Bakterien* derart, daß die verschiedenen Wuchsformen verschiedene Entwicklungsstadien des entsprechenden Mikroorganismus darstellen. — Dabei werden wiederum zwei verschiedene Anschauungen vertreten. Die eine vergleicht bestimmte atypische Formen, insbesondere die mycelartige und verzweigte Wuchsform zahlreicher Bakterien mit den entsprechenden Wuchsformen anderer Organismengruppen, z. B. höherer Pilze (Hyphomyceten) und kommt zu dem Schluß, daß Bakterien, die solche Wuchsform zeigen können, gar keine Bakterien im eigentlichen Sinne, sondern vielmehr Entwicklungsformen jener höheren Organismen, etwa der Hyphomyceten, seien.

Die Erwägungen dieser Forschungsrichtung haben dazu geführt, daß verschiedene Krankheitserreger, die ursprünglich als Bakterien bezeichnet wurden, nach allgemeiner Übung aus der Gruppe der Bakterien ausgeschieden und als besondere Untergruppe zu den Hyphomyceten gestellt wurden. Es sind dies vornehmlich der Tuberkelbacillus, die anderen säurefesten Stäbchen, der Diphtheriebacillus und die Diphtheroiden sowie der Rotzbacillus, die als Myco-

bzw. Corynebakterien nach der einen Auffassung direkt zu den Hyphomyceten zu stellen sind, nach der anderen als Übergangsglieder von den Bakterien zu den Hyphomyceten aufgefaßt werden müssen. — Bei den genannten Bakterien wird also die unter normalen Züchtungsbedingungen auftretende Stäbchenform als Entwicklungsstadium eines im System höher stehenden Organismus aufgefaßt. — Nachdem inzwischen praktisch bei allen Bakterien, einschließlich der Kokken, mycelartig verzweigte Wuchsformen bekannt geworden sind, wird von einer Anzahl von Autoren konsequenterweise der Schluß gezogen, daß alle Bakterien in ihrer „normalen Wuchsform“ nur Entwicklungsstadien höherer Organismen, also „fungi imperfecti“ seien. Diese Auffassung wird beispielsweise vertreten in der modernsten und besten deutschsprachigen Bakteriensystematik von PRIBRAM.

Ein weiterer Teil der Forscher beschreibt bestimmte atypische Wuchsformen als in den Entwicklungskreis der Bakterien hineingehörig, ohne zur Frage der systematischen Eingruppierung der Bakterien Stellung zu nehmen. — Hier gibt es eine große Anzahl im einzelnen verschiedener Vorstellungen. — Es wird angenommen, daß die *Bakterien sich nicht nur durch Querteilung, sondern außerdem durch eine Anzahl andersgearteter Fortpflanzungsweisen vermehren.* — Die bekannte typische Form einer Gattung ist nur ein bestimmtes Entwicklungsstadium und wird durch andere atypische Formen, die anderen Entwicklungsstadien entsprechen, abgelöst. — Mehrere Generationen, durch verschiedene Fortpflanzungskörper und -arten, geschlechtliche und ungeschlechtliche, als Zwischenglieder miteinander verknüpft, wechseln ab, bis schließlich die typische Form wieder erreicht und der Kreislauf geschlossen ist. — Wichtig ist dabei, daß der Entwicklungszyklus bzw. *Generationswechsel* im allgemeinen *nicht als obligatorisch, sondern als fakultativ* geschildert wird, d. h. daß nicht — wie bei den meisten höheren Organismen — die einzelnen Entwicklungsphasen in gesetzmäßiger Reihe einander folgen, sondern daß sich einzelne Entwicklungsstadien lange Zeit als solche vermehren können, ohne in ein anderes Stadium übergehen zu müssen.

Eine Anzahl der — auch modernen — Pleomorphismusforscher schließt insofern an die alten Vorstellungen NÄGELIS usw. an, als sie unter den von ihnen dargestellten *Entwicklungsstadien* eines bestimmten Bacteriums andere, bereits als *selbständige Arten* beschriebene Bakterien nennen (HAAG 1927, CUNNINGHAM 1927 u. a.).

Einer weiteren Kategorie von Pleomorphisten kommt insofern besondere Bedeutung zu, als sie nicht nur wohlstrukturierte Formen zelligen Charakters, sondern auch *amorphe Phasen*, u. a. Teilstücke von Bakterien, darunter solche, die durch Hartkerzen *filtrierbar* sind und schließlich sogar echte *invisible Entwicklungsstadien* als Phasen ihrer Entwicklungszyklen in Betracht ziehen. — Da inzwischen fast für alle Bakterien, darüber hinaus auch für andere Einzeller die Existenz einer invisiblen oder wenigstens filtrierbaren Entwicklungsphase behauptet worden ist, so wird von den Anhängern dieser Forschungsrichtung — von ihrem Standpunkt aus mit Recht — gefordert, das gesamte Problem der filtrierbaren Vira unter diesem Gesichtspunkt neu aufzurollen, d. h. zu prüfen, ob die filtrierbaren Vira nicht vielleicht alle als Entwicklungsstadien von Bakterien oder anderen Zellen aufzufassen seien.

Weiterhin wird von einzelnen Forschern das Phänomen der *Bakteriophagen unter dem Gesichtspunkt der bakteriellen Entwicklungsgänge* gesehen, wobei an-

genommen wird, daß die filtrierbaren „Bakteriophagen“ Entwicklungsstadien der entsprechenden phagierten Bakterien seien. — Folgerichtig behaupten die diese Anschauungen vertretenden Forscher, daß die Bakteriophagen bzw. phagierte Bakterienfiltrate unter geeigneten Bedingungen wieder zu bakteriellen Normalformen auswachsen können.

Eine Sondergruppe der Bakterienforscher (KUHN, PREISS u. a.) beschreiben das Bakteriophagenphänomen als den Ausdruck zweier verschiedener Entwicklungszyklen; und zwar nehmen sie einmal — wie D'HÉRELLE — an, daß der *Bakteriophage* als artfremder Parasit das Bacterium befallt, ähnlich wie der Malariaparasit das rote Blutkörperchen. — Dieser Bakterienparasit, der nach KUHNs Ansicht ein protozoenähnliches Gebilde ist und von ihm *Pettenkoferie* genannt wird, macht im Bacterium eine Entwicklung durch (Teilung, geschlechtliche Vorgänge, Bildung von Fortpflanzungsprodukten, die aus den Bakterien austreten und andere erneut befallen) und bewirkt dadurch eine Reihe von Formänderungen bei den Bakterien. — Die bakteriellen Formänderungen werden vorwiegend als Ausdruck eines *Dimorphismus* geschildert, als Abwechseln zwischen *B-Formen* (= bakterielle Stäbchenformen) und *C-Formen* (= *Kokkenformen*). Die *Pettenkoferien* sind infolge ihres komplizierten Entwicklungszyklus nach KUHN die Ursache des Bakterienpleomorphismus.

Die Annahme einer Reihe von Forschern, daß auch *sexuelle Vermehrungsweisen* bei den Bakterien vorkommen, macht es notwendig, zur Frage des Bakterienkernes bzw. äquivalenter bakterieller Innenstrukturen Stellung zu nehmen, um so mehr, als manche Autoren sehr weitgehende Folgerungen aus dieser ihrer Annahme ziehen. So werden geglückte Kreuzungen zwischen verschiedenen pathogenen oder zwischen pathogenen oder apathogenen Bakterienarten beschrieben (ALMQUIST, SCHMITZ, LÖHNIS, STEWART, HADLEY u. a.); dabei finden sich Angaben, daß die Descendenten der Hybriden sich nach den MENDELschen Regeln spalten. Die Abspaltung von Varianten in Einzellkulturen (Bakteriendissoziation) wird ebenfalls auf diese Weise erklärt (z. B. SCHMITZ, STEWART).

Auch die Diskussion der Frage, ob man in ihren Eigenschaften konstant bleibende bakterielle Modifikationen als Mutationen oder als Dauermodifikationen zu bezeichnen habe, setzt eine Stellungnahme zum Problem des Bakterienkernes voraus. Es wird zu zeigen sein, welchen besonderen Schwierigkeiten die Behandlung der Kernfrage bei den Bakterien gegenüber dem Kern anderer Einzeller oder der Zellen höherer Organismen begegnet.

Diese soeben kurz skizzierten, inhaltlich außerordentlich verschiedenen Deutungsversuche betreffend den Bakterienpleomorphismus zeigen zunächst, daß das *Problem nach wie vor ungeklärt ist*.

Bei einem Versuch der Bewertung des vorliegenden außerordentlich umfangreichen Schrifttums über diesen Gegenstand fällt auf, daß sich seit dem Auftreten ROBERT KOCHs die offizielle Schulbakteriologie — besonders in Deutschland — kaum mit diesen Fragen beschäftigt hat. — Es wurde vielmehr als erwiesen unterstellt, daß sich die Bakterien nur durch Querteilung, die Sporenbildner außerdem durch Sporen vermehrten und daß die Artkonstanz der einzelnen Bakterien auch ihre Form und ihre biologischen Eigenschaften umfasse. Diese Annahme ermöglichte zunächst eine Ausrichtung der forschenden Kräfte auf praktische Ziele hin und führte zu den bekannten großen Erfolgen.

Bei dieser Einstellung war es verständlich, daß die Beschäftigung mit den oben skizzierten — zweifellos kardinalen Problemen der Bakterienbiologie — lange als Außenseitertum aufgefaßt wurde und vielfach noch heute so aufgefaßt wird.

Es ist jedoch nicht zutreffend, wenn — wie es öfters geschieht — die Schulbakteriologie diese ihre Einstellung mit der Notwendigkeit der Erhaltung des so erfolgreichen KOCHSchen Gedankengutes begründet. Denn KOCH, der zwar um anderer Ziele willen wenig Zeit auf diese Problematik verwenden konnte, war grundsätzlich kein Gegner obengenannter pleomorphistischer Gedankengänge; er hat vielmehr selbst einen Generationswechsel für den Milzbrandbacillus in Erwägung gezogen, um nachher durch Verwendung des Begriffes Spore für die beobachteten Fortpflanzungsgebilde das Problem auf sich beruhen zu lassen; er beschrieb als erster die „Sporen“ beim Tuberkelbacillus und drückte offenbar damit aus, daß er an eine Keimfähigkeit dieser Gebilde glaubte, die später in der Pleomorphismusliteratur des Tuberkelbacillus eine so große Rolle spielen sollten; KOCH dachte offenbar auch als einer der ersten an einen Generationswechsel bei der Recurrensspirochäte und er äußerte später ausdrücklich, daß die Möglichkeit verschiedener — sogar pathogener und apathogener — Entwicklungsstadien bei Bakterien keineswegs abgelehnt werden könne; er verlangt lediglich in Anbetracht der Tragweite solcher möglicher Vorgänge ihren exakten Nachweis. — *Die Problematik der Angelegenheit wird also von ROBERT KOCH keineswegs verkannt.*

Inzwischen hat sich auch die Situation der Bakteriologie verschoben. Ihre seit ROBERT KOCH steil ansteigende Erfolgskurve ist wesentlich abgeflacht, ihre führende Rolle in der Epidemiologie sowie der Klinik der Infektionskrankheiten ist nicht mehr unumstritten, *die Angriffe auf die Interpretierbarkeit ihrer Ergebnisse nehmen zu.* So beklagt z. B. JÜRGENS, daß sich die wissenschaftliche Bakteriologie immer mehr als Sondergebiet spezialisiere und abkapselse, daß sie ihre Erkenntnisse der überlieferten Lehre von den Infektionskrankheiten nicht einordne, sondern zu einem neuen System aufbaue und sich über alte, in der ärztlichen Erfahrung fest begründete Begriffe hinwegsetze, und schließlich, daß die Bakteriologie wohl ein hochentwickeltes Gebiet der Wissenschaft, aber ein Sondergebiet geblieben sei und in der Führung der praktischen Medizin versagt habe.

Von epidemiologischer Seite wird oft darauf hingewiesen, daß viele Infektionskrankheiten bei uns völlig verschwunden sind, längst, ehe man von der Natur ihrer Erreger etwas wußte, z. B. Pest, Lepra, Fleckfieber, Malaria.

Andere, z. B. die Meningitis, haben nach der Entdeckung des spezifischen Keimes erst wieder ihre hauptsächlichste Verbreitung erfahren. Scharlach und Masern, über deren Ätiologie man noch recht wenig weiß, haben stark abgenommen und die Scharlachletalität ist aus rätselhaften Gründen von 20 bis 50% auf 2% gesunken.

Umgekehrt liegen die Verhältnisse bei der Diphtherie. Der Diphtheriebacillus ist seit über 55 Jahren bekannt. Seit dieser Zeit wird die Diphtherie systematisch bekämpft durch Desinfektionsmaßnahmen, die sich auf unsere Kenntnisse von der Natur des Erregers stützen, und seit 35 Jahren durch ein wohlorganisiertes Meldewesen mit ausgezeichneten Umgebungsuntersuchungen, Ausmerzungen der Bacillenträger usw., wie kaum bei einer anderen Infektions-

krankheit; und doch nimmt die Diphtherie nicht nur nicht ab, sondern sie ist seit den letzten 10 Jahren im ständigen Anstieg begriffen.

Unter Hinweis auf diese Tatsachen sagt JÜRGENS: „Seit 1927 zeigt die Diphtherie wieder ein anderes Gesicht, und eine Theorie, die 40 Jahre lang eine dogmatische Gültigkeit beansprucht hat, verliert plötzlich so allgemein und so gründlich jedes Vertrauen und jeden Glauben, daß zeitweise eine Unsicherheit und Ratlosigkeit in der Diphtheriefrage herrscht, die kaum überboten werden kann.“ „Und doch hat sich weder in den Vorgängen der Diphtherieerkrankung noch in dem Gesamtablauf der Epidemiologie etwas geändert; auch die Bakteriologie und die bakteriologische Forschung stehen auf denselben Grundlagen wie vorher. Geändert hat sich lediglich, daß eine natürliche Wandlung im Bild der Diphtherie ein erstarrtes System von Theorien zum Zusammenbruch gebracht und das ärztliche Denken aus verfehlten theoretischen Bindungen auf den natürlichen Weg der Naturbeobachtung zurückgeführt hat.“

Es kann in der Tat nicht bestritten werden und wird auch kaum bestritten, daß die Schulbakteriologie eine Reihe von epidemiologischen Beobachtungstatsachen nicht zu erklären vermag. Insbesondere wurde sie tatsächlich von dem immer noch anhaltenden Anstieg der Diphtherieerkrankungen überrascht. Es scheint daher geboten, auch solche Angaben über das biologische Verhalten von Bakterien nachzuprüfen, die mit der herrschenden Lehrmeinung nicht übereinstimmen, sofern nur irgendwelche Aussicht besteht, zu neuen Erklärungsmöglichkeiten der genannten epidemiologischen Tatsachen zu gelangen.

Es liegt auf der Hand, daß die oben skizzierten Angaben der Pleomorphisten, insbesondere die verschiedenartigen Angaben über das Bestehen von Entwicklungszyklen bei Bakterien, wenn sie richtig wären, von größter Bedeutung werden könnten, nicht nur für Fragen der allgemeinen Bakteriologie und Systematik, sondern darüber hinaus für das Verständnis der Pathogenitätsverhältnisse der Bakterien, der Klinik und Therapie der Infektionskrankheiten und vor allem für das Problem der Entstehung und des Aufhörens von Epidemien.

In vorliegender Darstellung wird nun der Versuch einer Auseinandersetzung mit dem gesamten Fragenkomplex des Bakterienpleomorphismus — in seiner oben skizzierten Ausdehnung — gemacht werden. *Ziel der Arbeit* war, zu einer Vorstellung zu gelangen, die es gestattet, nach Möglichkeit *alle Beobachtungstatsachen aus einer einzigen Annahme heraus zu erklären* und ebenfalls verständlich zu machen, weshalb zur Zeit die Ansichten über den Bakterienpleomorphismus sowohl in bezug auf die Registrierung von Beobachtungstatsachen, wie insbesondere deren Deutung so sehr auseinandergehen.

Diese Zielsetzung macht es notwendig, außer einer experimentellen Bearbeitung der Frage nicht nur die eigenen Ergebnisse, sondern auch die übrigen im Schrifttum mitgeteilten Beobachtungstatsachen umfassend theoretisch zu durchleuchten. Denn im allgemeinen sind nicht die Beobachtungstatsachen selbst, sondern vielmehr deren Deutung strittig.

Für diesen Tatbestand gibt es verschiedene Ursachen. Einmal fällt auf, daß von den verschiedenen Forschern, Anhängern und Gegnern der Vorstellung des Vorhandenseins von Entwicklungszyklen bzw. Generationswechsellvorgängen bei Bakterien diese Begriffe offenbar so verschieden beinhaltet werden, daß der Streit sich zum Teil an ganz fiktiven Fronten abspielt und gar nicht den Kern der Sache trifft.

Ferner werden die Angaben der Pleomorphisten von ihren Gegnern oft von bestimmten dogmatischen Gesichtspunkten aus beurteilt: es wird gewöhnlich die alte bewährte Kochsche Forderung gestellt, daß man von einem behaupteten Erreger sein regelmäßiges Vorkommen bei der zugehörigen Infektionskrankheit und schließlich seine Befähigung, im Versuch das zugehörige klinische Krankbild zu erzeugen, verlangen müsse.

Behauptete Entwicklungsphasen, welche diese Forderung nicht erfüllten, werden dann oft als Verunreinigungen bezeichnet.

Die gleiche Beurteilung erfahren häufig solche morphologisch differenten Bildungen, die gleichzeitig mit völliger serologischer Verschiedenheit einhergehen.

Als unstrittig sicher scheint der Beweis einer Verunreinigung dann erbracht, wenn bestimmte behauptete Entwicklungsphasen von Bakterien, mit anderen, bereits als selbständige Arten beschriebenen Bakterien identifiziert werden.

Solche negativen Beweisführungsmethoden scheinen jedoch für die tatsächliche Klärung der Probleme wenig geeignet; denn — wenn man überhaupt schon das Problem der Existenz verschiedener Entwicklungsphasen diskutiert —, so ist es offenbar nicht statthaft, deren mögliche Eigenschaften vorweg festlegen zu wollen; es gehört vielmehr zum Forschungsgegenstand festzustellen, ob die verschiedenen hypothetischen Entwicklungsphasen serologisch und pathogenetisch gleichwertig oder ungleichwertig, ob sie alle züchtbar oder zum Teil nicht züchtbar sind, und schließlich, ob nicht bereits als selbständige Arten beschriebene Bakterien vielleicht tatsächlich in den Entwicklungszyklus eines anderen Bacteriums hineingehören.

Der gerechten Beurteilung der Angaben einer Kategorie von Pleomorphisten, nämlich soweit sie die Existenz amorpher Entwicklungsphasen behaupten, erwachsen aber noch von einer anderen Seite her große *Schwierigkeiten*, nämlich *von der Seite der allgemeinen Zellforschung*. Diejenigen Zellforscher, welche die Bakterien nicht als echte — in Kern und Plasma differenzierte — Zellen anerkennen, können sich allerdings auf den Standpunkt stellen, daß die Existenz oder Nichtexistenz einer amorphen Entwicklungsphase der Bakterien ein spezifisch bakteriologisches Problem ohne größere allgemeine biologische Bedeutung sei. Nachdem jedoch inzwischen auch für echte unbestrittene Einzeller, nämlich für Hefen und Protozoen (Trypanosomen und Malariaplasmodien) die Existenz amorpher bzw. filtrabler oder invisibler Entwicklungsstadien behauptet worden ist, so münden alle diese Angaben ein in das strittige Problem des Feinaufbaues der belebten Materie; denn alle diese Angaben stehen in striktem Gegensatz zu der heute herrschenden Zelltheorie, derzufolge eine Zellvermehrung nur auf dem Wege einer — irgendwie gearteten — Zell- und Kernteilung vor sich geht. Es wird infolgedessen notwendig, die vorhandenen Theorien über den Feinbau der belebten Materie im Hinblick auf die „amorphe Phase“ von Bakterien und anderen Einzellern einer Kritik zu unterziehen; denn die Richtigkeit jener Behauptung würde — vom cytologischen Gesichtspunkt aus gesehen — von nicht abzusehender Tragweite sein, nicht nur für die Bakteriologie, Epidemiologie und die Klinik der Infektionskrankheiten, sondern darüber hinaus für die gesamte theoretische Biologie und ihre praktischen Anwendungsgebiete.

Somit erscheint das vorliegende Problem in erster Linie als ein theoretisches, zum mindesten insoweit, als es aussichtslos erscheint, es auf experimentellem Wege allein zu klären. Denn wie in der kurzen Literaturübersicht zu zeigen

sein wird, scheint es vorerst unmöglich, auf diesem Gebiet grundsätzlich neue Beobachtungen zu machen, die nicht schon so und so oft gemacht und mitgeteilt und von anderer Seite bestritten wurden; experimentelle Ergebnisse zustimmenden oder ablehnenden Inhaltes allein würden das relative Gewicht der Anhänger oder Gegner oben skizzierter Entwicklungsprinzipien nicht nennenswert verändern, und neue überzeugende technische Beweismittel scheinen gleichfalls ohne theoretische Stellungnahme nicht ersinnbar; jedenfalls spricht die Erfahrung einer gerade 100 Jahre währenden und bislang unentschiedenen Diskussion dieser Probleme nicht gegen eine solche Erwägung.

Entwicklung und Inhalt des Generationswechselbegriffes.

Wie bereits oben gesagt, kann man bei Durchsicht der umfangreichen Literatur über die behaupteten verschiedenen Vermehrungsweisen der Bakterien, insbesondere das Auftreten von Entwicklungszyklen und Generationswechselvorgängen, leicht feststellen, daß diese *Begriffe von den verschiedenen Autoren mit sehr verschiedenen Inhalten belegt* werden, so daß der Streit der Meinungen zum Teil den Kern des Problems gar nicht trifft; so werden von der einen Autorengruppe Dinge bestritten, die die andere gar nicht behauptet hatte. Infolgedessen erscheint es angebracht, vorerst einen kurzen Überblick über die Entwicklung des Generationswechselbegriffes und seine verschiedenen Inhalte zu geben.

Der Begriff Generationswechsel ist zoologischen Ursprungs und wurde von ADALBERT v. CHAMISSO, der die Zusammengehörigkeit von Solitärsalpen und Kettensalpen zum gleichen Zeugungskreis im Jahre 1819 entdeckte, geprägt. CHAMISSOS Entdeckung fand bei seinen Zeitgenossen wenig Anerkennung; und zwar wurden ihm seine Behauptungen entweder nicht geglaubt oder anders gedeutet, ein Vorgang, der sich in genau gleicher Weise bei den heutigen Angaben über die Generationswechselverhältnisse bei Bakterien wiederholt. Erst STENSTRUP verschaffte ein Menschenalter später (1842) nach einer kleinen, den Kern der Sache nicht berührenden Korrektur dem CHAMISSOSCHEN Generationswechsel allgemeine Anerkennung. STENSTRUP stellte die Fortpflanzungsverhältnisse der Salpen mit denen einiger anderer Tiere (Trematoden, Polypen, Aphiden) in Parallele und schälte aus diesen an sich so heterogenen Fortpflanzungsverhältnissen die gemeinsamen Grundprinzipien heraus. In Beurteilung seiner Erkenntnis sagt STENSTRUP:

„Man darf den Generationswechsel nicht länger als etwas Paradoxes betrachten, er muß im Einklang mit der übrigen Entwicklung der Natur stehen, in welcher der Grundgedanke dieser Entwicklungsgänge auch anderswo ausgesprochen sein muß, wenn er sich gleich in einer Form ausgeprägt hat, unter der wir ihn weniger leicht gewahr werden und wiedererkennen“ (S. 117).

Dieses Wort nimmt praktisch nicht nur die gesamte bisherige weitere geschichtliche Entwicklung der Generationswechsellehre voraus, sondern es könnte auch von den bakteriologischen Cyclogenisten der heutigen Zeit im Hinblick auf ihre Deutung von Beobachtungstatsachen zitiert werden.

Weitere Marksteine in der Geschichte des Problems sind die bahnbrechenden Untersuchungen des Botanikers HOFMEISTER (1851) über den Generationswechsel von Moosen und Farnen, dann die Übertragung dieses an den Archegoniaten abstrahierten Begriffskomplexes auf die Tallophyten durch SACHS (1883), der

erstmalig den Entwicklungsgang von Algen und Pilzen scharf in zwei Abschnitte gliedert: Geschlechtsgeneration und Geschlechtsprodukt. Ein Jahrzehnt später erhielt dieser von SACHS so unterteilte Entwicklungsgang eine unerwartete Vertiefung durch OVERTON und STRASSBURGER (1893/94), die in die bislang rein morphologisch und entwicklungsgeschichtlich angelegte Generationswechsellhre cytologische Gesichtspunkte hineintrugen und die Ergebnisse der aufblühenden Zellforschung für die alte HOFMEISTERSche Lehre dienstbar machten. Es wurde die Vermutung aufgestellt und schon teilweise begründet, daß sich der Sporophyt und der Gametophyt durch die Chromosomenzahl unterschieden. STRASSBURGER prägte auch die Begriffe haploide und diploide Phase. Man schob nunmehr die alte STENSTRUPSche Umgrenzung des Begriffes beiseite und ließ das Wort *Generationswechsel in ganz verändertem Sinne nur für den Wechsel eines haploiden und diploiden Lebensabschnitts* gelten.

Gegen diese im wesentlichen von Botanikern synonymisierten Begriffe Kernphasenwechsel gleich Generationswechsel erhob sich jedoch bald Widerspruch, weil man bei ihrer Anwendung auf zoologische Objekte zu dem Resultat kam, daß der normale Entwicklungsgang etwa eines Wirbeltieres ein Generationswechsel sei, bei dem das Tier selbst der diploiden Phase entsprach, während die haploide Phase auf die Geschlechtszellen im Augenblick der Befruchtung reduziert wäre. Diese von JANET wirklich gezogene und am Beispiel der Entwicklung des Insektenleibes vollständig durchgeführte Konsequenz fand jedoch wenig Anhänger, zumal schon Tatsachen bekannt waren, die der generellen Gültigkeit solcher Schlußfolgerungen widersprachen [experimentelle Veränderung der ganzen Chromosomenzahlen bei den Mooskapseln (diploide und tetraploide) sowie bei den Farnen]. Aus diesen Versuchen sowie den normalen Kernphasenverhältnissen bei Rotalgen, Ustilagineen, Basidiomyceten und Ascomyceten geht jedenfalls hervor, daß die durch den Phasenwechsel bedingten Abschnitte weder ontogenetisch noch morphologisch noch phylogenetisch homolog sein müssen.

Von CELAKOWSKI stammt der Ausdruck: *antithetischer und homologer Generationswechsel*, wobei CELAKOWSKI unter dem ersten Begriff das versteht, was CHAMISSO und STENSTRUP als Generationswechsel bezeichnet haben, während unter dem letzteren die wiederholte Erzeugung gleichartiger Individuen (z. B. Gametophyten aus Zoosporen, wie sie bei *Vaucheria* vorkommt) verstanden wird. Statt vom homologen spricht VINES vom *potentiellen* und DE BARY vom *fakultativen Generationswechsel*, während PRINGSHEIM *jeden rhythmischen Wechsel* sporen- und gametentragender Individuen *Generationswechsel* nennt. HARTMANN bezeichnet zusammenfassend als Generationswechsel ganz allgemein *jeden periodischen oder auch unregelmäßigen Wechsel* zwischen einer *geschlechtlich* sich fortpflanzenden Generation und einer oder mehreren *ungeschlechtlichen*, gleichgültig, ob die ungeschlechtliche Vermehrung durch ungeschlechtliche Einzelzellen (Sporen), unbefruchtete Eier oder vielzellige vegetative Fortpflanzungskörper erfolgt, gleichgültig auch, ob die sich verschieden vermehrenden Stadien morphologisch verschieden sind oder nicht. Er unterscheidet zwei Grundtypen des Generationswechsels, die er jeweils noch doppelt unterteilt, nämlich:

1. *Den primären Generationswechsel*, das ist ein Wechsel zwischen einer geschlechtlichen Generation und einer, die sich durch ungeschlechtliche Einzelzellen, Agameten, fortpflanzt.

Hier unterscheidet er wieder die schon oben erläuterten Begriffe des

a) *antithetischen Generationswechsels* (Kernphasenwechsel), im allgemeinen obligatorisch;
 b) *des homologen Generationswechsels*, der sich entweder in einer reinen Haplophase zwischen einer ungeschlechtlichen haploiden und einer geschlechtlichen diploiden Generation oder in einer reinen Diplophase zwischen einer ungeschlechtlichen diploiden und einer geschlechtlichen diploiden Phase abspielt (fakultativ).

2. *Den sekundären Geschlechtswechsel*, das ist ein Wechsel zwischen einer sekundär erworbenen ungeschlechtlichen Fortpflanzung (das kann entweder eine vegetative Proagation oder eine Parthenogenese, also rückgebildete geschlechtliche Fortpflanzung sein) mit einer normalen Geschlechtsgeneration, wobei er den Wechsel zwischen einer Geschlechtsgeneration und einer vegetativen als

a) *Metagenesis* (fakultativ) und den Wechsel zwischen einer Geschlechtsgeneration und Parthenogenese als

b) *Heterogenesis* (fakultativ) bezeichnet.

Aus dieser Zusammenstellung ist erkennbar, daß drei von den genannten Generationswechselformen fakultativ sind, und auch bei dem im allgemeinen obligatorischen antithetischen Generationswechsel handelt es sich offenbar nicht um eine absolute Bindung von Kernphasenwechsel und eigentlichem Generationswechsel (s. oben angeführte Beispiele der Mooskapseln).

Für die *Bakterien* kommt, wenn überhaupt, offenbar nur eine der fakultativen Generationswechselformen in Frage, denn ein obligater Generationswechsel hätte der Beobachtung nicht so leicht entgehen können. Vor allem ist an den homologen Generationswechsel zu denken. Bei ihm läßt sich die Bildung der Geschlechtszellen in der Regel durch besondere äußere Bedingungen in vielen Fällen jederzeit auslösen oder aber völlig ausschalten dadurch, daß man die Milieuverhältnisse möglichst konstant erhält, so daß die wirksamen Bedingungen nicht auftreten können. Konstante Milieubedingungen sind aber das Kennzeichen der normalen bakteriellen Züchtungsmethoden. Man könnte also bei den Normalzüchtungsmethoden den Eintritt eines homologen Generationswechsels bei Bakterien selbst dann nicht erwarten, wenn er die normale Vermehrungsweise der Bakterien wäre.

Erzeugung des Generationswechsels bei Algen und des Formwechsels bei Bakterien durch künstliche Maßnahmen.

Da in vielen Beziehungen die Verhältnisse bei Algen und Bakterien gleichartig liegen, so seien einige Beispiele von Maßnahmen genannt, mit deren Hilfe bei Algen der Eintritt des Generationswechsels experimentell bewirkt werden kann. Es sind das nämlich die gleichen Bedingungen, die auch bei Bakterien einen Formenwechsel bedingen, dessen Beziehungen zu einem möglichen Generationswechsel festgestellt werden sollen. Zahlreiche Algen (zu denen ja nach Ansicht mancher Autoren die Bakterien gehören, so daß sie gar nicht als besondere Familie abtrennbar seien) pflanzen sich insofern genau so wie die Bakterien fort, als sie in Form von Fäden und Hyphen zum mindesten einige Jahre leben und wachsen können, ohne irgendwelche Fortpflanzungsorgane zu erzeugen, vorausgesetzt, daß sie unter gewissen, annähernd konstant bleibenden Bedingungen gehalten werden. So können sich bei gleichbleibenden Lebensbedingungen Desmidiaceen, Protococcidien und andere durch einfache Teilung anscheinend ins Ungemessene vermehren, ohne irgendeinen anderen Fortpflanzungsmodus zu zeigen. — Es erscheinen in diesen Fällen in den Kulturen nicht alle Gestalten,

die der jeweils gezüchtete Organismus hervorzubringen vermag; sollen sie sämtlich zur Darstellung kommen, so bedarf es einer *Veränderung des Züchtungsmilieus*.

Dieses Verhalten hat nach GOEBEL seine Ursache darin, daß unter den künstlich geschaffenen Bedingungen eine Hemmung in der Gesamtentwicklung einsetzt, und daß eine Veränderung der Umwelt diese Hemmungen lösen und nun weitere Formen der Fortpflanzung oder des Wachstums zur Geltung kommen lasse; grundsätzlich das gleiche meint KLEBS mit seiner Annahme, daß die äußeren Veränderungen Anlagen erwecken, welche in jeder Zelle der Algen schlummern. Jedenfalls kann man eine vegetative Periode als eine Vorstufe für besondere Fortpflanzungserscheinungen herauschälen, mögen diese nun geschlechtliche oder ungeschlechtliche sein. Die Natur oder der Experimentator haben es dann in der Hand, diese vegetative Periode abzukürzen oder zu verlängern, die Fortpflanzungserscheinungen ganz in den Vordergrund oder völlig in den Hintergrund treten zu lassen.

Folgende Typen von Milieuänderungen bewirken gleicherweise den Eintritt eines Generationswechsels bei Algen und den eines (näher zu untersuchenden) Formwechsels bei Bakterien.

1. Eine Reihe von Algen, welche Tümpel, Löcher, Felsen (z. B. *Haematooccus*), kleine Rinnsale, auch größere Bäche usw. bewohnen, bilden Sexualorgane und ruhende Zygoten, wenn die Wassermassen, in denen sie leben, eintrocknen. Sie entwickeln aber bald wieder vegetative Zellen, wenn sie mit Flüssigkeit überdeckt sind. Die Ursache hierfür liegt wahrscheinlich in der immer konzentrierter werdenden Nährlösung. Jedenfalls konnte KLEBS feststellen, daß Fäden von einer im Wasser erwachsenen *Vaucheria repens*, die in eine 0,1—0,5% ige Salzlösung (KNOPSche Lösung) gebracht wurden, zu lebhaftem Wachstum angeregt wurden, aber keine Zoosporen bildeten. Dies geschah erst, wenn die Nährlösung durch reines Wasser ersetzt wurde. Der *Vaucheria repens* ähnlich verhalten sich *Hormidien*, *Bumilleria*, auch *Draparnaldia* und *Oedogonium pluviale* mit gewissen Modifikationen (FREUND). Letztere bildet aber nicht bloß Zoosporen beim Übergang aus einer 0,5% igen Lösung in Wasser, sondern auch bei Überführung aus destilliertem Wasser in Nährlösung. — Die hier wirksamen osmotischen Druckunterschiede der Nährlösungen rufen in gleicher Weise bei den Bakterien atypische Formen hervor. — Die ersten größeren Arbeiten über den Einfluß von Salzen auf die Form von Bakterien stammen von GAMALEIA (1900), der auf lithiumchloridhaltigen Nährböden die bizarrsten Bakterienformen betrachtet, die heute von manchen Autoren als Phasen eines bakteriellen Entwicklungszyklus angesehen werden. MATZUSCHITA (1900) studiert den Einfluß zunehmender Kochsalzkonzentration im Nährboden (bis zu 10%) an etwa 100 Bakterienarten und sieht in vielen Fällen die verschiedenartigsten Formen entstehen. Weitere Arbeiten über Salzwirkungen auf Bakterien stammen von MAASSEN (1904), PÉJU und RAJAT (1906/07), HAMMERL (1907), FUHRMANN (1907), BAIL (1915), aus der letzteren Zeit von KLIENEBERGER (1930), RICHTER (1934) u. a. — Nach ENDERLEIN (1925) haben Salze einen hervorragenden Einfluß auf den Ablauf der bakteriellen Cyclogenie, besonders auf die Bildung der „Culminante“ (höchste Entwicklungsform im Zyklus). Ebenso deuten KUHN sowie KUHN und STERNBERG (1919—32) die Lithiumformen der Bakterien als Ausdruck eines Entwicklungszyklus (bei gleichzeitigem

Befall der Bakterien durch einen individuellen parasitären Bakteriophagen (Pettenkoferie).

2. *Temperatur.* Veränderungen der Züchtungstemperatur rufen sowohl bei Algen wie bei Bakterien Formänderungen hervor, die bei Algen als Generationswechselformen ermittelt wurden. So wird bei *Draparnaldia* nach KLEBS die Fähigkeit zur Zoosporenbildung unterdrückt, wenn man das Pflänzchen bei Zimmertemperatur in kleinen Gefäßen kultiviert; sie wird wieder hergestellt, wenn man die Algen in kühles, fließendes Wasser zurückbringt; ebenso verhält sich *Bumilleria*, während umgekehrt *Oedogonium diplandrum* mit Sicherheit Zoosporen bildet, wenn man diese Alge im Januar aus einem kalten Zimmer in ein solches von 15—16° bringt. Bei Bakterien beschreibt ALMQUIST (1904) den formändernden Einfluß von Temperaturänderungen. Er züchtete Typhusbakterien bei niedriger Temperatur (10°) und beobachtete myceloidartiges Wachstum sowie das Auftreten zahlreicher kugeligter Gebilde, die unter geeigneten Bedingungen wieder auszukeimen vermochten; außerdem wurden sehr feine Gebilde (Mikrogonidien) beobachtet. Der Autor deutet die verschiedenen Formen als Ausdruck geschlechtlicher Vermehrung mit eintretender Reduktionsteilung.

3. *Das Licht.* Führt man im Licht erzogene Kulturen von *Vaucheria clavata* in Dunkelheit über, so erfolgt Zoosporenbildung. Überführung in helles Licht sistiert die Zoosporenbildung wieder. *Oedogonium*, *Chlamydomonas*, *Cosmarium* usw. verhalten sich dem Licht gegenüber ähnlich. Besonders leicht ist es bei *Spirogyra*, durch Belichtung Gametenbildung und Kopulation herbeizuführen. Bakterielle „Photomorphosen“ mit Auftreten verschiedener Entwicklungsstadien beschreibt ENDERLEIN (1925); dort auch weitere Literatur.

4. *Sauerstoff.* KLEBS fand, daß die Fäden von *Vaucheria* noch bei einem Gasdruck von 3 mm zu wachsen vermögen. Zoosporenbildung hört aber bei der gleichen Pflanze schon bei 40 mm auf und Sexualorgane zeigen sich erst bei 118 mm Gasdruck, wenn sie auch bei 80 mm schon angelegt werden können. Sporentragende Bakterien bilden bei völliger Anaerobiose keine Sporen. Zur Sporenbildung benötigen sie eine gewisse Sauerstoffspannung. GRASSBERGER (1904/05) beobachtet bei beweglichen Buttersäurebakterien, die anfangs zwei Tage anaerob gezüchtet wurden, bei aerober Züchtung morphologische Veränderungen. Nach ENDERLEIN beeinflußt Vorhandensein oder Abwesenheit von Sauerstoff den Ablauf der bakteriellen Cyclogenie und entscheidet über das Auftreten dieser oder jener Entwicklungsstadien.

Ähnliche Parallelen zwischen dem experimentell erzeugbaren Generationswechsel bei Algen und dem experimentell erzeugbaren Formwechsel bei Bakterien ließen sich noch eine ganze Reihe anführen; desgleichen ließen sich Parallelen zwischen den Generationswechselverhältnissen anderer Organismengruppen und dem in seiner Bedeutung strittigen Formwechsel der Bakterien zeigen. Das Vorkommen eines Generationswechsels ist inzwischen für fast alle Mikroorganismengruppen ermittelt worden und — mit Ausnahme der Bakterien — nicht mehr strittig. Daß die Aufdeckung der Generationsverhältnisse bei den anderen Gruppen niedriger Organismen auch bei den Bakterien zu ähnlichen Erkenntnissen führen könne, prophezeit NÄGELI bereits 1882. Er sagte: „Es wird sich bei den Spaltpilzen die nämliche Erfahrung wiederholen, die in neuerer Zeit bei den übrigen Pilzen gemacht wurde, wo die verschiedenartigsten morpho-

logischen und physiologischen Erscheinungen als verschiedene Generationen einer und derselben Spezies erkannt wurden Ein System nach Gattungen und Arten mit den jetzigen Hilfsmitteln aufzustellen, hat keinen wissenschaftlichen Wert.“ Danach wäre der augenblickliche Stand der Bakteriologie ähnlich demjenigen, den die Mycologie zu der Zeit einnahm, als TULASNE begann, die bis dahin üblichen Formspezies auf ihre natürliche Zusammengehörigkeit hin zu untersuchen. In der Tat sind gerade in den letzten Jahren eine Reihe von bis dahin als selbständige Spezies beschriebenen Bakterienarten als in den normalen Entwicklungszyklus anderer Bakterien hineingehörig beschrieben worden (HAAG, CUNNINGHAM u. a.).

Zusammenfassend ist zu den oben gemachten Angaben über den Generationswechsel und die Analogien zwischen Bakterien und Algen folgendes zu sagen:

1. Von den genannten Generationswechselformen ist für Bakterien — falls es hier einen Generationswechsel gibt — der fakultative homologe Generationswechsel der wahrscheinlichste.

2. Der Generationswechsel ist fortschreitend für fast alle Organismengruppen ermittelt worden; diese Tatsachen lassen vermuten, daß es sich bei dem Generationswechsel um ein allgemeingültiges biologisches Prinzip handelt. Die Bakterien sind eine der letzten Gruppen, bei der er noch strittig ist.

3. Die Methoden, mit denen bei Algen und Bakterien Formveränderungen erzielt werden können, sind in beiden Fällen die gleichen. Für Algen ist die Deutung dieser Formänderungen als Ausdruck eines Generationswechsels sichergestellt, während bei den Bakterien diese Deutung noch strittig ist.

4. Die bei „normalen“ bakteriologischen Züchtungsmethoden gewonnenen Erkenntnisse über die Vermehrungsweise der Bakterien sprechen nicht gegen die Möglichkeit eines solchen Generationswechsels.

5. Die Umstrittenheit des bakteriellen Generationswechsels hat eine Parallele in der Einstellung der Fachgelehrten zur Entdeckung des Generationswechsels überhaupt durch CHAMISSO. CHAMISSOs Entdeckung wurde ein Menschenalter lang abgelehnt.

Zum Schluß wird darauf verwiesen, daß schon einmal in der Geschichte der Infektionskrankheiten die Entdeckung von Generationswechselformen bei Krankheitserregern sowohl für die Diagnose als auch für die Therapie, Epidemiologie und Hygiene der entsprechenden Krankheiten entscheidend geworden ist, so daß erst seit ihrer Klarlegung eine erfolgreiche Bekämpfung der entsprechenden Infektionskrankheiten möglich wurde. Es sind das die *Protozoen* in ihren einzelnen Klassen, nämlich die Flagellaten (*Trypanosomen* mit *Crithidien* und *Leishmanien* als Entwicklungsstadien), die *Sporozoen* (z. B. *Malaria-plasmodien*), ferner die parasitären Würmer [z. B. *Trematoden*-Leberegel, die *Cestoden* (Bandwürmer), die *Nemathelminthen* mit den parasitären Spulwürmern wie *Ascaris lumbricoides*, *Oxyuris vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*, *Trichinella spiralis*, *Trichocephalus trichiuris*, *Filaria bancrofti*, *Filaria medinensis* usw.].

Noch ein Wort zum Begriff des zureichenden Beweises. Bislang konnte noch keiner der genannten protozoischen Generationswechselformen laufend unter dem Mikroskop wirklich lebend verfolgt werden. Vielmehr sind all diese Entwicklungszyklen durch sinnvolle Aneinanderreihung von Einzelbeobachtungen konstruiert worden. Das hat seinen einfachen Grund in der Tatsache, daß ein in den Wirtskörper eingedrungener Erreger zunächst der

Beobachtung entzogen ist. Die gleichen Beobachtungsschwierigkeiten gelten naturgemäß auch für bakterielle Erreger. Auch hier hat noch niemand beobachtet, auf welche Weise sich die in den Wirtskörper eingedrungenen bzw. künstlich eingebrachten Bakterien vermehren. Infolgedessen ist es verständlich, daß die bakteriologischen Cyclogenisten sich der gleichen grundsätzlichen Beweismethoden für ihre Annahmen bedienen wie sie oben für die protozoischen Generationswechsel genannt wurden, d. h. der Aneinanderfügung von in Zeitquerschnitten gewonnenen Entwicklungsbildern und deren sinnvoller Ausdeutung. Es scheint nicht konsequent, wie es manchmal geschieht, für die Protozoen diese Methode zuzulassen und sie für die Bakterien abzulehnen. Man muß eben auch in der Bakteriologie mit fixierten, gefärbten Präparaten arbeiten, weil manche für die Deutung wichtige stukturelle Einzelheiten nur so zu sehen sind. Trotzdem ist es in mancher Beziehung bei Bakterien leichter, Lebendbeobachtungen zu machen, und man sollte diese ebenfalls zur Beweisführung heranziehen.

Geschichtliche Entwicklung der Kenntnis von den bakteriellen Vermehrungsweisen.

Es scheint geboten, einen kurzen Überblick über das Schrifttum der bakteriellen Vermehrungsweisen zu geben, da in zahlreichen neueren Arbeiten der Nachkriegszeit Beobachtungen über besondere Entwicklungsformen der Bakterien mitgeteilt werden mit der Angabe, daß diese Beobachtungen neu und noch niemals vorher gemacht worden seien. — Auch selbst in Fällen, in denen von anderer Seite die Priorität einer solchen angeblich neuen Beobachtung bestritten wurde, werden nur einige wenige andere Arbeiten genannt, deren Erscheinungsdatum wenige Jahre vor dem der strittigen Arbeit liegt (z. B. im Prioritätsstreit des FRIEDBERGERSchen kryptantigenen Bakterienvirus, 1923).

Auf diese Weise ist — insbesondere in Deutschland — eine moderne Pleomorphismusliteratur entstanden, welche die Fiktion macht, es handle sich bei den beobachteten bzw. behaupteten verschiedenartigen Vermehrungsweisen um neue Erkenntnisse, die erst in der Nachkriegszeit oder — in einigen Sonderfällen — doch erst nach der Jahrhundertwende gemacht worden seien.

Insbesondere glauben die Gegner dieser Anschauungen fast ausnahmslos, etwas Entscheidendes über bzw. gegen diese aufgeworfenen Probleme ausgesagt zu haben, wenn sie sich mit den — in Sonderfällen vergleichsweise wenigen — Literaturangaben dieser letzten Zeit auseinandergesetzt haben. — Selbst in zusammenfassenden Referaten über Bakterienentwicklungsgänge wird in dieser Weise verfahren.

So wird die Literatur fast ausnahmslos höchstens bis auf ALMQUIST (1904—25) zurückverfolgt. — Im Falle der behaupteten filtrierbaren Bakterienphasen, die besonders beim Tuberkelbacillus eine fast nicht mehr zu übersehende Literatur produziert haben, pflegt man das Jahr 1923, in welchem die französischen Arbeiten von VALTIS und VAUDREMER erschienen oder — unter Einbeziehung des singulären Vorläufers FONTES das Jahr 1910 als Ausgangstermin der entsprechenden Beobachtungen bzw. Behauptungen zu nennen. — Dabei fällt außerdem auf, daß ein einziges technisches Merkmal, nämlich das der Filtrierbarkeit durch Hartkerzen, durchweg isoliert betrachtet wird, während zahlreiche viel frühere, und zwar ausgezeichnete mikroskopische Beobachtungen betreffend den Übergang wohlstrukturierter Bakterien in eine amorphe invisible oder fein granuliert Phase überhaupt nicht genannt werden und offenbar vergessen sind.

Im Jahre 1917 teilte D'HÉRELLE seine Beobachtung über die Selbstauflösung von Bakterien und die Übertragbarkeit dieses Phänomens auf frische Bakterienkulturen mit und prägte den Begriff des „Bakteriophagen“. — Seit dieser Zeit werden zahlreiche Beobachtungen, die — wie oben gesagt — von einer Reihe von Forschern als Ausdruck des Auftretens filtrabler bakterieller Entwicklungsphasen gedeutet werden, isoliert zu einem neuen Sondergebiet der Bakteriophagie zusammengefaßt.

Aus all den genannten Gründen wurde es als zur vorgesetzten Aufgabe hinzugehörig erachtet, die *Literatur* einmal soweit wie möglich zurückzuverfolgen, um das quantitative und qualitative Gewicht der einzelnen Beobachtungstypen richtig zu verteilen, und zweitens, die gleichen Tatsachen unter gleichen Gesichtspunkten zu sehen, selbst wenn sie nomenklatorisch und systematisch noch so verschieden gruppiert werden.

In der Zeit vor ROBERT KOCH sind — aus der Erkenntnis heraus, daß man es nicht mit Reinkulturen zu tun hatte — vielfach sehr exakt beschriebene mikroskopische Lebendbeobachtungen an Bakterien gemacht worden. — Auch auf diese Literatur sollte und darf sogar nach den Nomenklaturregeln nicht verzichtet werden, um so mehr, als fast alle jene Beobachtungen, die in den letzten Jahren erneut gemacht wurden, schon damals sehr oft und auf das Genaueste beschrieben und häufig auch abgebildet wurden. — Selbst der Umstand, daß entsprechend der damaligen Lehrmeinung — manche der früheren Autoren ihre Beobachtungen im Sinne heterogenetischer Theorien ausdeuten, berechtigt unseres Erachtens nicht dazu, die Beobachtungen selbst abzulehnen.

In der vorliegenden Arbeit kann aus räumlichen Gründen nur ein kurzer und auszugsweiser Überblick über das vorliegende Schrifttum gegeben werden. — Es ist beabsichtigt, eine inzwischen weitgehend fertiggestellte Darstellung der Gesamtliteratur demnächst als Monographie zu veröffentlichen.

Zunächst wird nur derjenige Teil der Pleomorphismusliteratur berücksichtigt werden, der bakterielle Formänderungen unter dem Gesichtspunkt besonderer Vermehrungsweisen bzw. Entwicklungsphasen der Bakterien begreift, und zwar vorerst unter weiterem Ausschluß jener Angaben, welche die Bakterien selbst als Entwicklungsformen höherer Organismen, insbesondere höherer Pilze auffassen.

Die stoffliche Unterteilung erfolgt nach folgenden Gesichtspunkten:

1. Angaben betreffend granuläre, keim- und vermehrungsfähige Zellinhaltsgebilde der Bakterien (mit Ausnahme echter endogener Sporen).
2. Angaben betreffend die amorphe Phase der Bakterien.
3. Angaben betreffend die Beziehungen zwischen den Kern- und Chromatingranulis und den unter 1. aufgeführten Bildungen.
4. Angaben über filtrierbare Entwicklungsphasen der Bakterien unter Einschluß des Bakteriophagenphänomens.
5. Angaben betreffend sexuelle Vermehrungsweisen der Bakterien.

Die Anordnung erfolgt jeweils möglichst in der historischen Aufeinanderfolge der Angaben; dabei werden die älteren Angaben bevorzugt mitgeteilt, um — wie oben begründet — zu zeigen, daß fast alle die neueren Beobachtungen schon sehr viel früher, zum Teil häufig, mitgeteilt wurden. In das Jahr 1938 fällt nämlich das hundertjährige Jubiläum der Diskussion über die verschiedenen Vermehrungsweisen der Bakterien.

Keim- und vermehrungsfähige granuläre Zellinhaltsgebilde der Bakterien.

EHRENBERG (1838) beschrieb die „Infusorien“ als vollständige Organismen und berichtete für das Genus *Monas* dessen Befähigung zur Produktion von „Eiern“, welche er im Fall von *Monas Okenii* aus den Bakterien austreten sieht.

Ebenso wurden bei den Vibrionen solche Granula beobachtet, desgleichen bei dem vergleichsweise großen *Ophidiomonas*. Bei *Gallionella* beschrieb er ein besonderes Organ, das aus 4 oder mehr kugeligen Gebilden aufgebaut war, und das er als eine Art „Ovarium“ ansah.

PERTY (1852), der Entdecker der bakteriellen Endosporen, macht bezüglich der „Phytozoidien“ (Bakterien) folgende Angaben: „Bei ihnen kommen auch die beiden Fortpflanzungsarten durch Teilung und durch Blastien vor; freilich ist man manchmal zweifelhaft, ob man Blastien oder den durch fortgesetzte Teilung in zahlreiche Parzellen zerfallenden Inhalt des mütterlichen Geschöpfes vor sich hat.“

Bei Diskussion der „Monaden“ identifiziert er seine „Blastien“ mit EHRENBURG'S „Eiern“; von den Vibrionen sagt er, daß er sie aus „Anfängen, die verschwindend klein sind“, hat aufwachsen sehen.

Über die großen Beobachtungsschwierigkeiten infolge der sehr geringen Größe der Blastien sagt er folgendes:

„Diese Kleinheit verhindert meist ihre Wahrnehmung, wenn sie zerstreut außerhalb des Bakterienkörpers vorkommen; aus gleichem Grunde kann man auch die Unterschiede der Anfänge vieler mikroskopischer Wesen nicht genau wahrnehmen.“

PERTY war ein ausgezeichneter Beobachter. So sah er an den Spirillen folgendes:

„Brachte man ein Tröpfchen (der Kultur) in einen Tropfen Brunnenwasser auf die Objektplatte, so bildete alsbald ein Teil der Spirillen durch Gerinnung Kugeln, mit denen sie sich anormal bewegten, manche noch leicht, andere mühsam.“ — Das ist vielleicht die beste und knappste Beschreibung des sog. Plasmoptysevorganges, die jemals gegeben wurde.

Über die kleinen und großen „Sporen“ vom *Gallionella ferruginea* macht PERTY folgende Bemerkung: „Die kleinsten Körnchen zeigen oft Molekularbewegung; größere bewegen sich wie Monaden scheinbar willkürlich. Sollen sie zu Fäden erwachsen, so bildet sich zuerst eine Hülle um sie, dann teilt sich der Inhalt und die Hülle verlängert sich.“

KARSTEN (1869) war anscheinend der erste Autor, der den Ausdruck „Mikrogonidien“ für die kleinen Granula gebrauchte, die PERTY Blastien genannt hatte.

Als F. COHN (1870) die vollständige Beschreibung von *Crenothrix polyspora* gab, bildete er auch seine beweglichen „Mikro- und Makrooidien“ ab; er zeigt dabei unter anderem ein in der Mitte bandförmig erweitertes Sporangium. Von COHN stammt außerdem die erste recht gute Beschreibung der Bakterien-sporen, die dann durch ROBERT KOCH'S Studien über die Sporen des Milzbrandbacillus (1876) weiter vervollständigt wurde.

Da die „Gonidien“ von manchen Autoren nur für Fetttröpfchen gehalten wurden, so ist daran zu erinnern, daß nach ROBERT KOCH die Sporen bestehen „aus einem stark lichtbrechenden Tröpfchen, vielleicht einem Öl, welches von einer dünnen Protoplasmaschicht eingehüllt ist. Letztere ist die eigentliche entwicklungsfähige Zellsubstanz, während ersteres vielleicht einen bei der Keimung zu verbrauchenden Reservestoff bildet“.

Aus diesem Satz KOCH'S sollte man den Schluß ziehen, daß irgendwelche „Reservestoffe“ und Keimzentren nicht notwendig Gegensätze sein müssen.

Diese granulären bakteriellen Zellinhaltsgebilde wurden weiterhin zahlreich beobachtet und mit den verschiedensten Bezeichnungen belegt, nämlich:

Gonidien (ZOPF 1879, jedoch synonym mit Sporen) (LÖHNIS und SMITH 1916). — *Kokken* (ZOPF 1882). — *Mikrosomen* (KLEBS 1887). — *Mikrocymas* (BÉCHAMP 1883). — *Zoosporen* (bei *radicicola*, ATKINSON 1893; HARTLEB 1903). — *Mikroblasten* (bei Enterokokken, THIERCELIN 1903). — *Sporen* (beim Tuberkelbacillus, ROBERT KOCH u. a.) beim *Spirillum endoparagoticum*, SOROKIN (1884); bei *B. coli* und *B. typhi*, ALMQUIST (1893) (bei *B. fusiformis*, TUNICLIFF 1906). — *Gonidiaspores* (bei Azotobakter, JONES 1913). — *Conidien* (ALMQUIST 1904; ELLIS 1907; BENECKE 1912). — *Infektive Granules* (bei Spirochäten, BALFOUR 1911).

Hinsichtlich der Bildung der genannten angeblich keimfähigen Bakteriengranula werden verschiedene Entstehungsweisen angegeben.

Mitunter soll das granulaträgende Stäbchen durch Plasmakontraktion zunächst eine Ringform bilden, welche sich später zu einem großen kokkoiden

Gebilde entwickelt, wie es für den *Vibrio Proteus* von FIRTSCH (1888), für *B. radicola* von MORCK (1891) und für *B. fluorescens* von P. ERNST (1902) beschrieben wurde. Bei Spirochäten sind solche Vorgänge vielfach beobachtet worden, z. B. von PERRIN (1906), DUTTON (1907), ROSS (1912), MOLGAVKAR (1912) u. a.

Gelegentlich soll die endogene Produktion von „Gonidien“ solche Ausmaße annehmen, daß eine beträchtliche Größenzunahme und Formänderung der Mutterzelle sichtbar wird. TOUSSAINT nennt solche Zellen „Sporangien“ oder „Pseudotheken“ (nach RODET, 1894, S. 117). FNKLER und PRIOR nannten sie zuerst (1884) „Ammen“, später „Keulen“ (1885). ARTIGALAS (1885) sprach von „Sporen“, welche „sporules“ enthielten, und CARPANO benutzte ebenfalls die Bezeichnung „Sporen“. LÖHNIS (1916) nennt die gonidientragenden Zellen „Gonidangien“.

Einen weiteren Bildungsmodus der keimfähigen Granula beschreibt FUHRMANN (1906) für *Pseudomonas cerevisiae* folgendermaßen:

„Es sind noch eigentümliche Bildungen zu nennen, die dann auftreten, wenn die verlängerten Stäbchen in optimale Lebensbedingungen gebracht werden. Es bilden sich dann am Stäbchen kleine Wäzchen, die sich vergrößern und endlich ablösen und frei in der Flüssigkeit schweben. Bei manchen von ihnen kann man eine Auftreibung des Inhaltes beobachten. Die Teilstücke werden dann frei und gleichen allerkleinsten Stäbchen und Pünktchen.“

Die bei Spirochäten sehr auffälligen lateralen und terminalen Anschwellungen sind praktisch von allen Autoren gesehen worden, die sich mit derartigen Untersuchungen beschäftigt haben.

Wahrscheinlich zuerst hat sie KÜNSTLER (1885) bei seinen „*Proteromonas Regnardi*“ beschrieben.

Der spirillenartige Organismus, der von CALMETTE (1893) von Typhusfällen isoliert wurde und dessen „Sporen“ sich entweder als solche vermehren oder neue Spirillen hervorbringen konnten, gehört auch in diese Gruppe. Ähnliche — wenn auch mitunter anders gedeutete — Beobachtungen wurden gemacht von v. PROWAZEK (1906), MÜHLENS und HARTMANN (1906), SCHAUDINN (1907), FANTHAM (1911), HINDLE (1911), NOGUCHI (1911—12), WOLBACH (1914), MEIROWSKY (1914), INADA und Mitarbeitern (1916) und LEISHMAN (1918) und vielen anderen. REITER gab diese von ihm an der Weilspirochäte beobachteten Bildungen die Veranlassung zu ihrer Namengebung „*Spirochaeta nodosa*“.

NOGUCHI (1912) setzte mit guten Gründen auseinander, daß diese Bildungen „nicht als Ergebnis der Plasmoptyse betrachtet werden sollten, weil die Zahl der Organismen mit den runden Gebilden größer zu werden scheint, wenn das Wachstum der Kultur ihr Maximum erreicht“.

Er selbst hat die Entwicklung neuer Spirochäten aus diesen Körpern beobachtet.

Daß sich fusiforme Stäbchen in der gleichen Weise verhalten wie Spirochäten, wurde von ELLERMANN (1907) beobachtet, aber er sprach diese runden Körper als Involutionsformen an.

Sehr häufig ist ihr Vorhandensein bei den Mycobakterien beobachtet worden.

Diese ziemlich widerstandsfähigen, aber leicht färbbaren, runden „Reproduktionsorgane“, die gewöhnlich an den Enden, aber auch an den Seiten der *B. tuberculosis*, *leprae*, *mallei*, *diphtheriae* und *pseudodiphtheriae* auftreten, sind viel beschrieben worden.

Die frühesten Beobachtungen dieser Art sind von NEISSER (1881) und HANSEN (1882) in bezug auf die Bildung von runden „Sporen“ beim Lepra-bacillus gemacht worden.

Sie wurden bestätigt von BABES (1883), der außerdem analoge Organe beim Tuberkelbacillus beschrieb, ferner von LUTZ (1886), BORDONI-UFFREDUZZI (1888), CZAPLEWSKI (1898) und von MEIROWSKI (1914).

Beim Tuberkelbacillus wurden diese runden Gebilde gesehen von ROBERT KOCH (1882), der sie als „Sporen“ ansprach, von SANDER (1893), SEMMER (1895), CROOKSHANK (1896), DROBA (1901), ERNST (1902), MEIER (1903), SCHROEN (1904), ROSENBLAT (1905), BETEGH und vielen anderen.

Gelegentlich werden solche endständige Sporen „Exosporen“ genannt.

LUTZ (1886) beschrieb sie bei *B. leprae*; beim Tuberkelbacillus wird das Vorkommen endständiger Sporen erwähnt von FISCHER (1893), HAWTHORN (1903) und von WHERRY (1913), beim Pseudodiphtheriebacillus von SIMONI (1893); im letzten Falle ertrugen sie eine Temperatur von 80° länger als 10 Minuten.

Wahrscheinlich gehören auch jene „Sporen“ des Tuberkel- und des Diphtheriebacillus hierher, die nach CORNIL und BABES (1890) und nach MARPMANN (1890) sogar durch Kochen nicht abgetötet wurden.

Daß auch noch andere, normalerweise nicht sporentragende Bakterien befähigt sind, unter gewissen — nicht besonders gut bekannten Bedingungen, ziemlich widerstandsfähige „Exosporen“ zu bilden (die auch häufig „polare Endosporen“ genannt werden), wurde beobachtet für *B. acidi lactici* und *B. cyanogenes* von HUEPPE (1884), bei *B. typhi* von GAFFKY (1884), *B. coli* von PICCOLI (1896), *B. lactis acidi* von WEIGMAN (1899) und *B. Zopfii* von SWELLEN-GREBEL (1904).

Andererseits sind auch für normalerweise endosporentragende Bacillen solche polaren Sporen beschrieben worden, z. B. für den *B. esterificans* von MAASSEN (1899), für den *B. violarius acetonicus* von BRÉAUDAT (1906).

Die nach einer der genannten Bildungsweisen entstandenen Granula sollen sich in verschiedener Weise vermehren oder auskeimen können, und zwar sowohl innerhalb als auch außerhalb der Mutterzelle. Entwickeln sie sich innerhalb der Mutterzellen, so bilden sie Knospen oder Zweige.

ZOPF war der erste, der die Bildung von Seitenzweigen bei *Crenothrix* beobachtete (1879). Seine Angaben wurden von RULLMANN (1907) und ELLIS (1907—10) bestätigt.

SOROKIN (1887) beschrieb Verzweigung von Spirillen durch intrazelluläres Auskeimen dieser Granula; er bezeichnet deshalb diese Spirillen als „Spirillum endoparagogenicum“. KUTSCHER (1895) berichtete über ähnliche Beobachtungen bei *Spirillum undulans* und MEIROWSKY wies auf das allgemeine Vorkommen dieser Verzweigungsursache bei Bakterien und Spirochäten hin. A. NEISSER beschreibt das seitliche Auskeimen der „Gonidien“ beim *B. xerosis*.

Für *B. typhi* war ALMQUIST (1893) der erste, der außer der Querteilung eine Vermehrung durch Knospenbildung und Verzweigung beschrieb; in seinen späteren Veröffentlichungen (1904—25) dehnt er diese Beobachtungen aus auf *B. dysenteriae*, *B. paratyphi* und *Vibrio cholerae*.

Auf die engen Beziehungen zwischen den „metachromatischen Körnchen“ und der Bildung von Knospen und Zweigen bei zahlreichen Bakterien wurde schon von BABES (1895) hingewiesen.

KEDZIOR (1896) beobachtete ebenfalls Auskeimen dieser glänzenden Körnchen zu Knospen und Zweigen bei seinem thermophilen *B. actinomyces*. Die Beobachtungen von STOLZ (1897) an seinem diphtheroiden Bacterium, ferner die von CRAIG (1898), von CORNET und MEYER (1930), von FONTES u. a. beim Tuberkelbacillus, die von CONRADI (1900) beim Rotzbacillus, die von NEUKIRCH (1902) und LEVY (1902) beim *Actinomyces*, die von GREIG-SMITH (1900), v. FABER (1912) und GEORGEVITSCH bei *B. radicola* und *B. rubiacearum* bestätigen alle diese engen Beziehungen zwischen metachromatischen Körnchen und Knospenbildung bzw. Verzweigung.

Bezüglich des weiteren Verhaltens der freien Granula (Gonidien) außerhalb der Bakterienzellen liegen verschiedenartige Angaben vor.

Das direkte Auskeimen von Granulis (Gonidien) zu vegetativen Zellen wurde zuerst von PERTY (1852) beobachtet. Sichergestellt wurde das Vorkommen dieses Keimungsvorganges durch COHN (1870) in seinen Arbeiten über die Keimung der Gonidien von *Crenothrix*. ZOPF (1879) bestätigte COHNs Feststellungen, aber er wies darauf hin, daß man keineswegs von allen Gonidien erwarten dürfte, daß sie — unter das Mikroskop gebracht — nun auch sofort auskeimen müßten.

Im Verfolg seiner Untersuchungen über die Gonidangienbildung von Milzbrandbacillen studiert TOUSSAINT (1884) das Auswachsen freiliegender Granula zu neuen Stäbchen.

Dieselben Beobachtungen wurden gemacht beim Cholera vibrio von DOWDESWELL (1889), BLIESENER (1901), FEDOROWITSCH (1902), ALMQUIST (1904), beim *Vibrio proteus* von FINKLER und PRIOR (1884—95) und von FIRTSCH (1888), bei Spirillen von KÜNSTLER (1885), bei *Actinomyces* von BOSTRÖM (1890) und bei *B. coli* und *typhi* von ALMQUIST (1893) und von FEDOROWITSCH (1902). FEDOROWITSCH berichtet ferner über ähnliche Beobachtungen beim *B. pyocyaneus*, *B. cholerae gallinarum*, *septicaemiae murium*, *diphtheriae* u. a.

Das gleiche berichten CACHE (1889) für den Diphtheriebacillus, ARLOING (1908) für den Tuberkelbacillus, MARX (1899) für den Rotzbacillus, THIERCELIN und JOUHAUD (1903) für Enterokokken, TUNNICLIFF (1906) für *B. fusiformis*, N. K. SCHULTZ (1901) für den Pestbacillus, PRAZMOWSKI (1912) für Azotobakterien und HINDLE (1911) für die *Spirochaeta gallinarum*.

Andererseits sollten sich diese Granula auch als solche eine beträchtliche Zeit vermehren können — also ohne zu normalen Bakterienformen auszukeimen —, und zwar durch Teilung oder Knospenbildung.

Dieser Entwicklungsmodus wurde zuerst von HALLIER (1865) bei der sog. *Leptothrix buccalis* beobachtet. GEDDES und EWART beobachteten (1878) den gleichen Vorgang bei einigen Wasserspirillen und zur gleichen Zeit J. ISRAEL beim *Actinomyces*. ZOPF (1879—95) beschreibt das gleiche Verhalten bei *Crenothrix* und *Beggiatoa*. — Ähnliche Beobachtungen werden mitgeteilt beim Milzbrandbacillus von ARCHANGELSKI (1883), beim *B. chauvoei* von EHLERS (1884), beim *B. allantoides* von L. KLEIN (1889), beim *B. coli* von ALMQUIST (1893) und von NICHOLSON, ADAMI, ABBOT (1899) sowie von M. E. ABBOT (1912) beim *B. typhi*, *paratyphi*, *dysenteriae* und *pseudodysenteriae* von ALMQUIST (1893—1908), beim *Vibrio cholerae* von CUNNINGHAM (1897), von ALMQUIST (1904) und von STAMM (1914); bei verschiedenen Spirochäten von

WECHSELMANN und LOEWENTHAL (1905), HERVEY (1913) u. a.; beim *B. tuberculosis* von FONTES (1910), von MAHER (1910) und bei *Azotobakter* von PRAZMOWSKI (1912).

Es gibt wohl keine Bakterien oder Spirochätenart, für die nicht das Vorkommen einer granulären Entwicklungsphase beschrieben worden ist.

So halten LEISHMAN, FANTHAM, HINDLE, TODD, BREINL, WOLBACH, NICOLLE und Mitarbeiter, BRUMPT, KERMORGANT, MEIROWSKI und seine Nachprüfer, ARDIN-DELTEIL, DERRIEU, MARCHAUX u. a. die Körnchen, an deren Existenz wohl kein Zweifel ist, für Entwicklungsstadien der Spirochäten; die neueren Angaben über ein solches Entwicklungsstadium der Spirochäten finden sich in dem späteren Abschnitt: Filtrierbare Entwicklungsstadien von Bakterien und Spirochäten.

Beim Tuberkelbacillus beobachtete ROBERT KOCH glänzende Körnchen im ungefärbten und Farblücken im gefärbten Stäbchen; er hielt beide Befunde für identisch und spricht von „Sporen“, und zwar beschreibt er merkwürdigerweise 2—6 „Sporen“ in einem Stäbchen. KLEBS (1883) beobachtet diese kokkoiden Körperchen frei lagernd und schreibt ihnen als causales Agens für die Tuberkulose eine größere Bedeutung zu als dem Tuberkelbacillus selbst, dem er in erster Linie diagnostischen Wert beimißt.

BABES (1883), ZOPF (1883) sowie BIEDERT und SIGEL bestätigen diese Feststellung. MALASSEZ und VIGNAL (1883/84) veröffentlichen ihre wichtigen Untersuchungen über die „Tuberculose zoogléique, forme en espèce de tuberculose sans bazilles“. Wie KLEBS und BABES fanden sie während mehrerer Tierpassagen nur „Masses zoogléiques de microcoques, darauf erschienen Bacillen, die später erneut verschwanden. NOCARD und ROUX (1888) sowie METSCHNIKOFF (1888) betrachteten die Körnchen als Sporen oder kernhaltige Reservestoffe und CZAPLEWSKI (1898) erörtert die Frage ihrer Sporennatur, ohne jedoch eine bestimmte Ansicht auszusprechen. Während das Ausschlüpfen dieser Granula aus den Tuberkelbacillen von MAFUCCI (1892) beobachtet wird, studieren SANDER (1893) und SEMMER (1895) nicht nur ihre Bildung, sondern auch ihr Auskeimen zu normalen Tuberkelbacillen. SCHÜRMEYER (1898) beobachtete große und kleine, bewegliche und unbewegliche, nicht säurefeste Granula, die sich entweder als solche vermehrten oder zu Stäbchen auswuchsen. Keimende Granula von Tuberkelbacillen werden ferner von FEDOROWITSCH (1902) und ROSENBLAT (1905), SPENGLER (1907), v. BETEGH, MUCH, WIRTHS (1908), KNOLL (1910), FONTÈS (1910), GASIS (1910), HEINRICH (1912), KIRCHENSTEIN (1913—14) u. a. beschrieben.

FONTÈS äußerte sich später über Formveränderungen beim tuberkulösen Virus dahingehend, daß sie vom einzelnen Granulum zu kleinen Ketten, von freilebenden oder netzartig angeordneten Granulis zu Diplokokkenformen und schließlich zu fädigen, mycelartigen Stäbchenformen führen können, die lang oder kurz, verzweigt oder unverzweigt, grampositiv oder gramnegativ, säurefest oder nicht säurefest sein können; auch die Virulenz sei stufenförmig gegliedert und entspreche meist bestimmten Virusphasen. Nach VAUDREMER (1923) durchläuft der Tuberkelbacillus einen Entwicklungszyklus, der als Granulum beginnt und als säurefestes Stäbchen endet. SWEANY beschreibt (1928) einen Generationswechsel des Tuberkelbacillus, der besonders bei ungünstigen Lebensbedingungen auftritt und die Aufgabe habe, seine Existenz

zu sichern. Ein Cyclostadium wird durch die Granula dargestellt, die sich entweder als solche vermehren oder zu säurefesten Stäbchen oder schließlich zu nicht säurefesten beweglichen Stäbchen auswachsen können.

Seine Angaben werden bestätigt von KAHN und TORREY (1928). Ähnliche Angaben machen RABINOWITSCH-KEMPNER (1928), TSECHNOWITZER und KARUTH (1928), MELLON (1929), SCHMIEDER (1930), BROEK (1931), KEVORK (1931), PLA Y ARMENGOL (1931), MELLON und FISCHER (1932), BERGONZINI (1933), BERNSTEIN (1933), GRAF (1933), LOMINSKI (1933), NINNI (1933), ALEXANDER (1934), BAHRMANN (1935), DOBROTJKO, LINTSCHEWSKAJA und ZWIET (1936), NEDELKOVITSCH (1936), HU (1936) und viele andere.

Nach GRÖH (1933) geht bei beiden Typen des Tuberkelbacillus die Entwicklung immer von einem Granulum aus; eine andere Vermehrungsweise gibt es seiner Meinung nach überhaupt nicht.

Nicht geringer ist die Zahl der entsprechenden Angaben für den Leprabacillus und die übrigen Mycobakterien.

Beim *Bac. amylobakter* A. M. et BREDEMANN hatte BREDEMANN (1909) kokkenähnliche Zerfallsprodukte als „Mikrooidien“ beschrieben, die aerob und anaerob beliebig lange vermehrungsfähig waren. Diese „Kokkenkolonien“ waren schon makroskopisch von den normalen Amylobakterkolonien zu unterscheiden.

Die Beobachtungen BREDEMANNs wurden (1927) von CUNNINGHAM und JENKINS bestätigt. Die Autoren, die mit einer Anzahl von Amylobakterstämmen arbeiteten, identifizierten 2 der abgespaltenen Kokkenarten mit dem *Mikrococcus aurantiacus*, während die übrigen 12 der von ihnen studierten Kokkenstämme mit dem *Mikrococcus candidans* Flügge übereinstimmen sollen; CUNNINGHAM bezieht also die beiden genannten Kokkenarten in den Entwicklungszyklus von *Bac. amylobakter* ein, in dem neben den oben bereits genannten Formen noch 5 weitere, teils aerobe, teils anaerobe Zelltypen vorkommen sollen, von denen er die meisten mit in der Natur vorkommenden und schon unter anderen Namen beschriebenen Bakterienarten identifiziert. Er schließt sich der Theorie und Terminologie von LÖHNIS an und beschreibt Endosporen, Exosporen, Mikrocyten, Gonidangien, Regenerativkörperchen und Symplasmen.

Nach HAAG (1927) bildet sich in Kulturen vom Milzbrandbacillus, denen die Stoffwechselprodukte vom Milzbrandbacillus oder solche anderer Herkunft, wie z. B. von *Bac. pyoceaneus* zugesetzt waren, besondere Arten von Fortpflanzungsformen, nämlich entweder grampositive Kugel- oder große aufgequollene Formen, die er auch Gonidangien nennt, oder feinere, gramnegative, stäbchenförmige, mäusepathogene Gonidienformen. Die großen kugeligen Formen bilden auf Agarplatten feine streptokokkenartige Kolonien mit streptokokkenartigen Organismen, während die gramnegativen Stäbchen feine blasse Kolonien von $\frac{1}{2}$ mm Größe bilden; nach mehreren Passagen können sie Kugelform annehmen oder zu gramnegativen, dickeren Gebilden heranwachsen. Ob beide Formen Geschlechtsformen sind, war nicht zu ermitteln. Die Entwicklung der Gonidien zu typischen Milzbrandformen erfolgte sprunghaft oder langsam über verschiedene Zwischenstadien hinweg. In diesen Übergangsstadien kam es zur Bildung von Organismen, die völlig dem *Bac. oedem. maligni* glichen, jedoch aerob waren. Auch die gramnegative Form hatte ihre besondere Entwicklung.

Beide Entwicklungsreihen treffen sich in einer subtilisartigen, beweglichen Milzbrandform, die auch unbeweglich werden konnte.

Gelegentlich konnte die grampositive Kugelform sehr stabil werden und gelben Farbstoff produzieren; sie kehrte dann nicht mehr zur typischen Stäbchenform zurück; auch Schleimbildung und Entwicklung von Zellen in schleimigen Massen wurde beobachtet; wahrscheinlich handelt es sich dabei um ein amorphes Entwicklungsstadium (s. unten), wiewohl HAAG die Entstehung und Regeneration dieser Massen nicht fortlaufend verfolgen konnte.

WILKE (1930) beschreibt die Formen von *Azotobakter chroococcum*, die in Kulturen auf Bodenextrakt-Mannitagarplatten im Laufe mehrerer Wochen auftreten; neben den anfangs vorwiegenden, beweglichen Stäbchen wurden bald bleiche Stäbchen mit 1—3 stark färbbaren Körnchen gefunden. Nach 60 Stunden sind fast alle Zellen zur Kokkenform übergegangen; sie enthalten zum Teil Speichervakuolen; andere färbbare Zellen führen Körnchen in einem großen „Lichthof“ (Loch) (Lochzellen). Nach 3 Tagen häufen sich Lochzellen mit teilweise unkenntlich gewordener Membran zum Symplasma (s. unten), es entsteht eine tingierte Grundmasse, aus der die Körnchen scharf hervortreten. Später finden sich an Stelle der Symplasmahaufen kleinere Kügelchen, die sich zu feinen Stäbchen strecken; seltener entstehen diese direkt aus dem Symplasma. Sie enthalten dunkle Körnchen, die bei Zerfall der Stäbchen in kleine Perlschnüre frei werden. Auch große, mit Körnchen vollgestopfte Kokken treten auf. Symplasmabildungen in älterem Material enden mit dem Auftreten großer Kokken. Die Vakuolenzellen umgaben sich später mit einem schließlich unregelmäßig buchtigen Schleimring beträchtlicher Dicke, der die zur Dauerzelle gewordene Zelle einschließt („Sternringdauerzellen“). Nach 8 Tagen findet man nur sehr unregelmäßige (keulen-schlauchartige usw.) Zellen, alle Körnchen und zum Teil Vakuolen führend. Sie werden zu größeren Kugelformen mit exzentrisch gelegener Vakuole, die die übrige Zellmasse mit Körnchen zu einer Sichel zusammendrängt („Sichelringform“); sie keimen nach Herausquellen des schwach färbbaren körnchenhaltigen Inhalts.

KRZEMIENIEWSKA (1933) beobachtet bei *Spirochaeta cytophaga* das Auftreten von kokkenförmigen „Mikrocysten“, die entweder sofort wieder zu Spirochäten auskeimen oder ein monatelanges Ruhestadium durchmachen können.

IMSENECKI (1934) beschreibt bei *Granulobakter pectinovorum* das Auftreten von Ganulis im Stäbcheninnern, die nach Zugrundegehen der Membran frei werden, sowie Knospenbildung. Die Granula können auskeimen und werden für die Ursache der Filtrierbarkeit des *Granulobakter* gehalten.

Auch ISRAILSKY (1934) beobachtet das Auftreten keimfähiger Gonidien bei Knöllchenbakterien.

ISSATSCHENKO und WACKENHUT (1934) beschreiben bei einem cellulosezersetzenden *Bacterium* folgenden Entwicklungszyklus:

Die in der Regel in jungen Kulturen beobachteten Spirillen gehen durch Anschwellung und gleichzeitige Teilung in eine kokkenartige Form (*Sporoid* nach HUTCHINSON) über; diese beginnen nach einiger Zeit peripher gelagerte, ringförmige Verdichtungen anzulegen, aus denen schließlich durch Auflösung der zentralen Teile wieder die Spirillen entstehen.

HAYT (1935) beschreibt die Bildung keimfähiger Granula bei *Clostridium septicum* (*Vibrio septique*). Er injizierte intravenös Mäusen eine 18stündige Kultur dieses Erregers. In den kurz nach der Injektion getöteten und bei 37° gehaltenen Mäusen vermehren sich die Mikroben, wobei es zu auffallend großen Formveränderungen kommt. In Ausstrichen aus der Leber und dem Herzen sah man 6 Stunden nach der Tötung neben kurzen, grampositiven, geschwollenen, zum Teil sehr lange Fäden von wechselndem Verhalten gegen Gram. Nach 8 Stunden hatte der Zerfall der Fäden in Segmente begonnen, und nach 10 oder 12 Stunden war er zum Abschluß gekommen. Viele Segmente wiesen 2 oder 3 Granula auf. Nach 14 Stunden sah man Formen auf allen Stufen der Entwicklung. Sie schienen sich aus den gram-positiven Granulis zu entwickeln.

BÜRGER (1937) weist im Schlußwort der Arbeit von LODENKÄMPER und VERFÜRTH auf die Vermehrungsverhältnisse eines Bacteriums hin, das aus dem Blut eines Patienten mit Verdacht auf Diphtherie und septischem Fieber gezüchtet wurde, bei dem neben der Querteilung feine (filtrierbare) Körnchen auftraten, die sich in Kulturen vermehren, um in die Ausgangsformen zurückzukehren. Er betont, daß dieser Zyklus genau wie die gewöhnliche Teilung der Arterhaltung dient.

Weitere entsprechende Angaben bei anderen Bakterien finden sich in den späteren Abschnitten: „Filtrierbare Entwicklungsstadien von Bakterien“ und „Sexuelle Vorgänge bei Bakterien“.

Das amorphe Entwicklungsstadium der Bakterien.

Nachdem das amorphe Entwicklungsstadium der Bakterien allem Anschein nach zum erstenmal von DUJARDIN (1841) beobachtet und von ihm in seiner „Histoire naturelle des zoophytes“ geschildert worden war, hat dann wiederum PERTY (1852) dieses amorphe Stadium, und zwar sowohl für Protozoen als auch für Bakterien, klar beschrieben.

Er sah, wie in alten Aufgüssen, in welchen Bakterien und Protozoen sich befanden, die Bakterien agglutinierten und sich in unbewegliche, granuläre Klumpen verschiedener Gestalt umwandelten, welche nach Überführung in frische Lösungen wieder zu Bakterien auswuchsen. Er sagt:

„Die organisierten Körper scheinen sich bei der Fäulnis aufzulösen und in eine unaussprechlich feine Punktsubstanz umzuwandeln, welche nicht in den lebenden Organismen vorgebildet, sondern schon eine neue Konstruktion ist.

Diese Punktsubstanz (welche manchmal Neigung zeigt, sich in kugelige Agglomerate zu ballen . . . auch bisweilen zitternde Bewegung zeigt) ist aber nicht eine durchaus homogene, sondern innerlich schon wieder verschiedentlich determiniert, so daß aus ihr Wesen verschiedener Art, namentlich Vibrioniden und Monadinen entstehen können.“

Augenscheinlich hat COHN (1853) das gleiche Phänomen beobachtet bei seinen „Gallertkugeln“, die er in alten Bakterienkulturen auftreten sah, und die er als „ganz verschieden von den oberflächlichen Bakterienhäuten“ beschreibt.

Die „*Zoogloea termo*“ (B. termo = syn. mit *B. fluorescens*) definiert er als „*Massae mucosae uvaeformis*“.

(Nach dieser ersten Definition des Begriffes Zoogloea, ist die spätere Verwendung dieses Terminus für oberflächliche Bakterienhäute nach den Nomenklaturregeln eigentlich unzulässig.)

Ähnliche Beobachtungen lagen offenbar auch den Angaben ROBINS' (1853) zugrunde, der bei seiner *Leptothrix buccalis* lange Zellen sah, „réunis généralement, par la base, à une gangue amorphe granulaire“.

KLEBS (1872) beobachtete bei seinem „*Mikrosporon septicum*“ außer regulären Kolonien, die aus normalen Stäbchen bestanden, mitunter gelbe, homogene, teils runde, teils unregelmäßig konturierte Agglomerationen, welche Ausläufer zeigten „ähnlich den Pseudopodien der Amöben“.

Aus diesen plasmatischen Massen sah er neue Bakterien auswachsen, wie er umgekehrt Bakterien in solch homogenes Plasma zusammenfließen sah. In „Diphtheriekulturen“ fand KLEBS (1875) außer kleinen Stäbchen „dunkle braune Massen“, die im Zentrum homogen und außen fein granuliert erschienen, und die sich allmählich in kleine Bacillen umwandelten, zuerst am Rand, später auch in der Mitte.

Ebenso sah KLEBS (1887), wie in Fällen von Endokarditis hyaline Substanzen von Mikrokokken gebildet wurden.

Nach Färbung mit Hämatoxylin wurden am Rand der hyalinen Massen ebenfalls kleine Granula sichtbar, während sich das Zentrum als homogen erwies.

Weiterhin macht KLEBS (1883) darauf aufmerksam, daß der KOCHSche Tuberkelbacillus nur eine Phase in der Entwicklung des kausalen Agens sei, das bei frischen Inokulationen als fein granuliert Massen in Erscheinung tritt, aus welchen später die Bacillen entstehen.

Er sagt weiter:

„An isolierten Tuberkeln, welche in lufthaltigen mikroskopischen Kammern der direkten Beobachtung zugänglich sind, sieht man diese feinkörnigen Massen aus dem Gewebe selbst hervorstechen. Dieser Umstand, sowie ihr Auftreten in den Kulturen beweist, daß sie einen integrierenden Bestandteil des Tuberkelorganismus darstellen, und diese Auffassung wird noch dadurch bestätigt, daß — wie schon ROBERT KOCH zugegeben — seine Bacillen in offenbar frisch wuchernden Tuberkeln oftmals nur in überaus geringer Zahl gefunden wurden. Andererseits zeigt ihr konstantes Nebeneinandervorkommen auch in möglichst reinen Kulturen (ich habe die Anwesenheit der körnigen Massen auch in einer von KOCH selbst hergestellten Kultur nachweisen können), daß beide Bestandteile gemeinsam zu dem Wesen des Tuberkelbacillus gehören.“

Ganz ähnliche Beobachtungen wurden von LETZERICH gemacht (1873—76). Er fand in Fällen von Diphtherie große runde oder birnenförmige, plasmatische Körper, welche augenscheinlich durch Zusammenschmelzen von Bacillen entstanden, die mit den Membranen aneinanderlagen. Diese plasmatischen Körper bildeten dann kokkoide Gebilde, die später nach Zerreißen der membranartigen Oberfläche in Freiheit gesetzt wurden. In Blutkulturen sah er außerdem unregelmäßige Agglomerationen, die mitunter amöboide Bewegungen zeigten, sich gelegentlich auch miteinander vereinigten oder sich in mehrere Teilstücke zerteilten. Sie bildeten sich dann um in „Kokken“, und zwar zuerst vom Rande her, später auch im Zentrum.

Diese an sich guten Beobachtungen LETZERICHs fanden jedoch keinerlei Würdigung, und zwar wegen der weitgehenden Schlußfolgerung, die er im Sinne HALLERSchen Gedankengänge zog.

Auch BILLROTH (1874) sah diese amorphen Agglomerate in Bouillon- und Serumkulturen von Bakterien und ihre Umbildung in kokkoide Gebilde. Er spricht von einer „eigentümlichen Kokkenentstehung aus einem zu einer Platte verschmelzenden Plasma“.

Sehr beachtliche Mitteilungen über das Symplasmastadium wurden von LANKESTER (1876) im Verlauf seiner Untersuchungen über die roten Schwefelbakterien gemacht. Er stellte fest, daß — immer beim auftretenden Mangel an Nährstoffen — „Makroplasten“ oder „Reproduktionsscheiben“ (reproductive discs) gebildet wurden, welche sich bei stärkster Vergrößerung als absolut homogen erwiesen, oder die eine fein punktierte Struktur hatten; oder die reguläre Kolonien von Rundzellen bildeten, die von einer gemeinsamen Membran umgeben waren.

Weitere Studien zeigten ihm, daß die feinsten Granula ebenso vielen Einheiten von Organisationszentren entsprechen. „Gerade wie man in tierischen und pflanzlichen Zellen außergewöhnliche Fälle findet, bei denen eine Protoplasma-masse zur simultanen Entstehung zahlreicher Kerne Veranlassung gibt, deren jede umgeben wird von einer abgegrenzten Protoplasma-masse und wodurch eine starke Zellvermehrung infolge multizentraler Segregation eintritt, so scheint in den großen scheibenförmigen Makroplasten von *B. rubescens* eine Bildung unzähliger neuer Plastiden vorzukommen, nicht durch progressive Teilung in 2, 4, 8 usw. — sondern durch simultane multizentrale Segregation.

HANSEN berichtete 1880 und 1882 über das Vorkommen von „braunen Elementen“ im leprösen Gewebe, die angefüllt sind entweder mit feingranulierten Massen oder mit normalen Stäbchen. Seine Angabe wurde kurz darauf (1883) bestätigt von BABES, der im leprösen Gewebe oft „eine homogene und granuliert Masse“ fand, während Stäbchen praktisch nicht zu sehen waren.

ALBRECHT (1881) beobachtete im Verlauf seiner Untersuchungen über die Entwicklung der *Spirochaeta Obermeieri* außer beweglichen Granulis und Spirochäten auch „unförmliche Haufen“ von dunklen Punkten im Blut, welche dauernd ihre Form änderten.

Zur gleichen Zeit (1881) stellte FOCKER fest, daß der Milzbrandbacillus im Wirtskörper einen fein granulierten „Detritus“ bildet, und bei weiteren Untersuchungen (1882) kam er zu dem Ergebnis, daß nach 300 Impfungen bei Mäusen in keinem Fall Bacillen gefunden wurden, in 3 Fällen kokkoide Körper und in allen anderen Fällen fand er in Blut und Leber „eine bedeutende Menge grobkörniges Material, das sich gar nicht färben und weder durch Alkohol noch auch durch Erhitzen am Glase ankleben ließ“.

Zwanzig Jahre später (1902) kam er auf diesen Gegenstand zurück und beobachtete die Regeneration zu Milzbrandstäbchen. Bezüglich des Regenerationsmodus nimmt er an, „daß sich aus diesem gelösten Plasma Granula verdichten und aus diesen Granulis wieder Bacillen hervorgehen, oder aber daß, nachdem sich ein osmotisches Gleichgewicht ausgebildet hat, das Plasma wieder von den Gerüsten aufgenommen wird.

FOKKER deutete diese und weitere Befunde in seiner „Neuen Bakterienlehre“ in heterogenetischem Sinne aus, was die Würdigung seiner Beobachtungen verhinderte.

Das amorphe Stadium wurde ferner von BÉCHAMP (1883) bei seinen Studien über die „Mikrozymas“ bei Essigsäurebakterien, ferner von COCARDAS (1884) beschrieben.

HABERKORN (1882) beschreibt unter dem Namen Bakteriophytom in alten Kulturen das Auftreten von kompakten großen, ovalen oder runden Gebilden mit granulärer Oberfläche und verschiedener Lichtbrechung, die entweder

„Körnerhaufen“ produzierten, die später zu Stäbchen auswuchsen, oder die unmittelbar zahlreiche junge Bakterien bildeten, wodurch der „Mutterboden wie gestrichelt“ aussah.

MARPMANN (1884) schrieb folgendes:

„Unter Umständen löst sich eine ganze Familie oder ein Einzelwesen ganz in Schleim, Protoplasma auf. Dieses Protoplasma kann wahrscheinlich unter günstigen Umständen wieder die ursprüngliche Spaltpilzform hervorbringen.

Man findet solche Schleimmassen in allen älteren Kulturen; daher ist es wahrscheinlich, daß der Lebensprozeß der Spaltpilze mit der Protoplasmaabildung abschließt. Ob diese Schleimbildung stattfindet, wenn Spaltpilze in den gesunden Körper gelangen und sich nicht normal entwickeln können, ist nicht bewiesen, dagegen sehr wahrscheinlich.

Die encystierten Bacillenhaufen, die nach BABES (1883) im tuberkulösen Gewebe vorkommen, und die häufig keine Stäbchen, sondern nur gut gefärbte runde oder kubische, sarzinenähnliche Granula enthalten, und die „tuberculose zooglétique“ von VIGNAL und MALASSEZ mit ihren „charakteristischen zooglöischen Massen von Mikrokokken“, die in alten Läsionen die typischen Kochschen Bacillen reproduzieren, sind nach LÖHNIS „Symplasmastadien, die jeden Zweifel darüber beseitigen, daß die obengenannten Beobachtungen von KLEBS exakter und vollständiger als die von ROBERT KOCH waren“.

AMRUSCHS (1886) Beobachtungen „Über eine Zoogloeaform“ des Tuberkelbacillus sind grundsätzlich den obengenannten ähnlich.

Daß auch Vibriolen ein Symplasmastadium bilden können, wurde zuerst von FINKLER und PRIOR (1884—85) berichtet. Alte Kulturen ihres Vibrio lieferten „körnige Massen, die man als Detritus bezeichnen könnte“, die jedoch — auf neue Nährböden gebracht — in 12—24 Stunden außerordentlich kleine Komma-bacillen bilden, die langsam zur normalen Größe heranwachsen.

Bald darauf (1887) fügte WEIBEL seiner Beschreibung eines „Vibrio aus Nasenschleim“ folgende Fußnote bei:

„Eine eigentümliche Beobachtung habe ich noch nachträglich gemacht. Präparate von einer 4 Wochen alten Agarkultur zeigen nirgends mehr intakte Stäbchen oder Fäden, sondern nur einen kleinkörnigen Detritus, der die Farbe schlecht annimmt, also das Bild abgestorbener und zerfallener Bakterien.

Wohl charakterisierte Sporen findet man auch nicht; und doch, wenn man aus dieser Masse in gewöhnlicher Weise auf neuen Agar überträgt, so wächst in 2 Tagen die üppigste Kultur.“

DOWDESWELL (1889) fand in seinen Cholerakulturen Massen feinsten Granula, die zum Teil amöboide Bewegung zeigten. Die in den Massen enthaltenden Granula reproduzierten Vibriolen und Fäden.

P. ERNST (1888) berichtet über das Auftreten kleiner Granula beim Xerobacillus, die in einer „krümeligen, pulpösen Einbettungsmasse“ lagen, und außer der in 3 Monate alten Kulturen sich nichts mehr vorfand.

Diese Granula entwickelten sich auf Nährböden schnell wieder zu Stäbchenformen.

Bei seinem Proteus hatte HAUSER (1892) die Umbildung von Stäbchen und Fäden in eine fein granuliert Zoogloea beobachtet, aus der später wieder neue Stäbchen und Fäden auswuchsen.

Ausgezeichnete Untersuchungen über das Symplasmastadium der Bakterien wurden von W. WINKLER (1899) angestellt.

WINKLER stieß immer auf kleinere oder größere Klumpen von fein granuliertem oder homogenem Plasma, die mitunter von soliden Membranen umgeben,

mitunter auch nackt waren und dabei amöboide Bewegungen wie ein Plasmodium zeigten.

Oft nahmen diese Klumpen „rindenähnliche“ Struktur an, und ein kleines Mittelpunktkörperchen wurde in jedem Lobus sichtbar. Die Umbildung dieser plasmatischen Massen in Bakterien wurde direkt unter dem Mikroskop beobachtet und folgendermaßen beschrieben: „Die am Rande zunächst liegenden Granula ordneten sich in Reihen; die einzelnen Körner umgaben sich mit Plasma, rückten auseinander, schwoilen an, streckten sich und wurden nach und nach zu Bakterien“.

RUZICKA (1903) verfolgte fortlaufend die Auflösung von Bakterien und ihre Rekonstruktion aus den plasmatischen Massen, die er als Zoogloea bezeichnet und schließt:

„Es kann als gesichert gelten, daß die Zoogloea ein Syncytium darstellt, in welchem die beiden Komponenten, die geformten Elemente und das strukturelose Plasma, ineinander übergehen.“

Als N. K. SCHULTZ (1901) ihre Untersuchungen über die Lebensdauer der Gonidien und ihre Zugehörigkeit zum Entwicklungszyklus des *B. pestis* anstellte, bemerkte sie in alten Kulturen feine Granula, die in schwach färbbaren Flocken eingebettet waren und die — in frische Substrate verbracht — zuerst Agglomerate von runden Körpern bildeten, um später zu normalen Bakterien auszukeimen; aber 14 Tage später traten die Flocken mit ihren feinen Granulis erneut auf und ersetzten die vegetativen Stäbchen.

Bei einem dem *B. pneumoniae* nahestehenden Bacterium fand JEHLE (1902) in 5—8 Tage alten Kulturen kaum noch normale Bakterien, wohl aber zahlreiche krümelige, helle Massen und Flocken, die auf neuen Substraten sofort polymorphe Zellen produzierten.

In bezug auf den Leprabacillus kam PERNET (1902) zu dem Schluß, daß die „gloel masses“, die er wie HANSEN, BABES und LUTZ in Gewebszellen fand, keine Degenerationsprodukte seien, sondern „a phase in the parasite's life-history, a resting stage, during which it prepares for further proliferation“.

FUHRMANN (1906—1908) machte an *Pseudomonas cerevisia* die gleichen Beobachtungen wie N. K. SCHULTZ (s. oben) bei *B. pestis*.

Der Detritus, der feinste Granula enthielt, konnte noch nach langen Ruheperioden neue vegetative Zellen hervorbringen.

ROSENBACH beobachtete (1909) beim *Bac. erysipeloides* Agglutination und granuläre Auflösung der Stäbchen. Die granulären Klumpen können entweder feine Fäden mit z. B. mycelartigem Wachstum hervorbringen, oder aber die Auflösung der Stäbchen endet mit der Bildung völlig homogener Massen, welche solide Membranen bilden, sich also „encystieren“.

Das schon von KLEBS (1883) (s. oben) beim Tuberkelbacillus beschriebene symplastische Stadium wurde von MAHER (1910—13) erneut entdeckt. Er beobachtete, daß besonders eine nicht säurefeste Matrix morphologisch und färberisch sich verschieden verhaltende Formen zu bilden vermochte.

Bei seinen Untersuchungen über die Entwicklung der Bakterien beschrieb MEIROWSKI (1914) u. a. Doldenbildung, die er zuerst mit der Knospung für verwandt hielt; er sagte:

„Die Dolden sitzen stets am Ende des Bacillus und stellen eine feine wolkige Masse dar, die aus zahlreichen, sehr kleinen, lichtbrechenden Körperchen besteht.“

Später jedoch stellte er fest, daß die „Dolden“ auch aus kleinen Körnchen entstanden, die in eine zoogloeaähnliche Matrix eingebettet waren, ohne daß diese Matrix in Verbindung mit einem Stäbchen stand, und er sah auch alle Entwicklungsstadien zwischen diesen Massen und neuen vegetativen Zellen.

ALMQUIST (1916/17) demonstriert die Entwicklung neuer Zellen aus „bakteriellen Plasmodien“ in guten Abbildungen beim *B. typhi* und *Vibrio cholerae*.

LÖHNIS und SMITH (1916) fassen ihre Beobachtungen über die amorphe Entwicklungsphase der Bakterien folgendermaßen zusammen:

„Alle Bakterien leben abwechselnd in einem organisierten amorphen Stadium, das letztere ist „symplastic stage“ genannt worden, weil zu dieser Zeit die belebte Materie, die vorher in den getrennten Zellen eingeschlossen war, eine vollständige Durchmischung durchmacht, und zwar entweder durch vollständige Auflösung von Zellwand und Zellinhalt, oder durch Verschmelzen des Inhalts vieler Zellen, wobei die leeren Zellwände zurückbleiben.

Gemäß der verschiedenen Entstehung und Qualität des Symplasmas erfolgt die Entwicklung neuer individueller Zellen in verschiedenen Richtungen. In allen Fällen werden zunächst „Regenerativeinheiten (regenerative units)“ sichtbar; diese nehmen an Größe zu und verwandeln sich in die „Regenerativkörperchen (regenerative bodies)“, welche entweder später durch Auskeimung oder Streckung zu Zellen von normaler Form werden. Die Umbildung der sporenfreien in sporentragende Bakterien scheint abhängig zu sein von den Bedingungen, die auf das Symplasma und die Regenerativkörperchen einwirken.“

LÖHNIS und SMITH gaben an, daß das Symplasma nicht nur in alten, sondern auch in ganz jungen Bakterienkulturen auftritt; sie machen ferner darauf aufmerksam, daß Autolyse und granuläre Dekomposition bei Bakterien unter keinen Umständen mit ihrem Tod gleichzusetzen sind, sondern daß in diesem autolytierten Zustand die lebende Materie sich rekonstruieren und in ein den äußeren Umständen besser adaptiertes Zelleben wieder eintreten kann.

Daß auf die Autolyse ein erneutes Bacteriumwachstum folgen kann, wurde z. B. von MALFITANO (1900) bei seinen Untersuchungen über die Bakteriolyse und Bakterizidie des Milzbrandbacillus beobachtet; wenige Stunden, nachdem die Bacillen in destilliertes Wasser gebracht waren, war nur noch ein „amas de débris informes“ übrig, aber der Autor fügt hinzu:

„Le phénomène est très bien que dans ces conditions de nouvelles bactériidies puissent se former.“

In neuerer Zeit wurde die Entstehung des bakteriellen Symplasmas beim sog. *B. typhi flavum* von KATHE beobachtet und auf der Heidelberger Mikrobiologentagung (1931) mitgeteilt.

In einer weiteren Arbeit (1933) beschreibt der Autor den Vorgang wie folgt: „In 24stündigen und noch jüngeren Kulturen der Gelbkeime, die bei Zimmertemperatur gehalten werden und dann meist üppig wachsen, findet man bei der Untersuchung im Frischpräparat, besonders reichlich im Kondenswasser, scharf konturierte, wurst- oder kugelförmige Gebilde, etwa von der Größe der weißen Blutkörperchen. Sie kleben meist unbeweglich am Glase fest, während die beweglichen Kurzstäbchen der Gelbkultur sie umschwirren.“ Und ferner: „Bakterien, etwas plumper gestaltet als die übrigen, lagern sich zusammen, verkleben anscheinend durch Absonderung von Schleimhautsubstanz, welche die

Bakterienklumpen schließlich als eine gut färbbare und gegen mechanische Einwirkungen (Druck) ziemlich widerstandsfähige Hülle umgibt.“

Die intensive Färbung der Hülle hat zur Folge, daß der aus plumpen Stäbchen bestehende Inhalt nur noch an den jungen Wuchsformen zu erkennen ist. In späteren Stadien machen sie mehr den Eindruck kompakter, intensiv gefärbter, scharf konturierter, körniger Massen.

Der gleiche Vorgang wird von WAMOSCHER (1931) beobachtet und als Syncytium bezeichnet.

SONNENSCHNEIN (1931) sieht bei den Gelbkeimen ebenfalls diese schleimige, kugel- und wurstförmige Verbandbildung auftreten, und zwar in wenigstens 24stündigen Kulturen; nach Zusatz von Gelbkeimbakteriophagen trat der Vorgang jedoch schon nach wenigen Stunden ein. SONNENSCHNEIN spricht von „geformten Bakterienverbänden“.

Nach DIENES (1935) bringen eine Reihe von Bakterien, z. B. auch solche der Subtilisgruppe, auf Saccharosenährböden eine nicht färbbare, extrabacilläre Substanz hervor, die sich unabhängig von den Keimen vermehrt. Die Granulamassen nehmen von den Subtiliskulturen ihren Ursprung, indem sie einen Hof um die Kolonien bilden; auf zuckerarmen Nährböden wachsen sie in Gestalt kleiner Kolonien im Agar um die Bakterienkulturen herum.

Auf Saccharosenährböden wurden diese Granula in 4 Generationen weiter gezüchtet.

Die extrabacilläre Substanz bildet große Kapseln um den Keim, und zwar ähnelt diese Kapselsubstanz chemisch der der kapseltragenden Bakterien.

BAHRMANN (1935) beschreibt einen Entwicklungszyklus des Tuberkelbacillus sowie des *B. mesentericus*, bei dem die Entwicklung des Bacteriums durch Zerfall zu den „Urzellen“ geht, die ihrerseits unter Aufgabe ihrer Selbständigkeit in dem mikroskopisch homogenen Symplasma untergehen. Aus diesen entstehen wieder Körnchen, die wieder zu Stäbchen auswachsen.

Nebenher aber können „Urzellen“ auch unmittelbar in Gestalt von „Gonidien“ auswachsen.

Eine interessante und sehr detaillierte Schilderung der amorphen Entwicklungsphase gibt BROADHURST (1933). Er beobachtet bei seinem *Bac. polygenesis* das Auftreten von „Ballonkörperchen“, die auf verschiedene Weise entstehen können:

1. In einer normalen Kette vegetativer Zellen durch Teilung.
2. Aus stark vergrößerten freien Spindelzellen.
3. Durch Zusammenrollen eines langen Fadens und Absorption einer berührten Zelle.

Alle diese Typen von „Ballonkörperchen“ können ganz gleich aussehen und können alle 2 oder 4 Kerne bzw. Gebilde im Innern produzieren, die die Ballonzellen ausfüllen wie die Sporen in einem Hefesporangium.

Ferner beobachtet er kleine kokkoide Gebilde, die — identisch in Form, Größe, sowie Art und Auswahl der Beweglichkeit — aus verschiedenen bakteriellen Entwicklungsphasen entstehen können, und zwar: 1. Aus diffusem amorphem Material. — 2. Aus dichten kapsulären Gebilden. — 3. Aus bereits desintegrierten Massen. — 4. Als Gonidien aus normalen vegetativen Stäbchen.

Alle diese augenscheinlich ähnlichen Entwicklungsstadien produzieren etwa scheibenförmige Gebilde, wie sie direkt aus amorphen Massen zu entstehen pflegen.

Die Vermehrung des amorphen Materials von *B. polygenesis* beobachtet der Autor zuerst in hängenden Tropfen einer 24stündigen Dextrosebouillonkultur.

NEUMANN (1934) beobachtet, daß die Zellfäden von *Sphaerotilus natans* in schwefelwasserstoffhaltigem Wasser ihren Zellinhalt zerstäuben; er hält diese staubfeinen Körnchen für Dauerbildungen, aus denen sich die Bakterien regenerieren.

Über einen Wechsel von autolytischen Zerfallserscheinungen bei Kapselbakterien sowie Wiederauskeimen der Restkörper berichtet VIERTHALER (1937).

Die Beobachtung des plasmodialen Entwicklungsstadiums der Bakterien und anderer Organismen hat auch zu *klassifikatorischen Erwägungen* Anlaß gegeben.

W. WINKLER (1899) schloß aus seinen Beobachtungen über das Plasmodienstadium der Bakterien, daß die Bakterien sowohl mit den Myxomyceten wie mit den Amöben verwandt seien. Schon 1866 hatte WORONIN das *B. radicola* systematisch in die Nähe von Plasmodiophera gestellt, wie es auch später von KUY (1879) und PRILLEUX (1879) geschah. SCHRÖTER (1886) und ATKINSON (1893) klassifizieren es unter die Myxomyceten, während ZUKAL (1897), STEPHAN (1906), JÖRGENSEN (1911) und PINOY (1913) für seine Verwandtschaft mit den Myxobakterien eintreten.

Übrigens wurden auch für Hefen von HENNEBERG (1904) amöboide Entwicklungsstadien beschrieben.

WADE (1918) beobachtete bei einem Fall von *Ulcus tropicum* das Auftreten amorpher Massen, bei deren Deutung er zu einer Hypothese kommt, die seiner eigenen Meinung nach „departs radically from orthodox views“. Er sagt:

„Es scheint so, als ob das gut nachweisbare parasitische Element bei einer mykotischen Läsion zum Entstehen einer morphologisch nicht differenzierten und vielleicht ganz amorphen Substanz Veranlassung gibt, welche — unähnlich den bekannten Toxinen — löslich oder unlöslich ist und die — in gewissem Ausmaß — wenigstens unter besonderen Bedingungen als solche bestehen und sich sogar vermehren oder wachsen kann.“

Diese Substanz wurde von WADE „cryptoplasma“ genannt, während die großen runden Körper, die er aus dem Cryptoplasma sich entwickeln sah, von ihm „Cryptokokken“ genannt wurden.

Schon KLEBS (1878) und ZIEGLER (1885) legten dar, daß epitheliale Zellen, wenn sie von Bakterien angegriffen werden, anschwellen und sich verflüssigen oder zu homogenen Stücken oder zu granulärem Detritus degenerieren.

Inwieweit diese Vorgänge dem amorphen Stadium der Bakterien vergleichbar sind, ist anscheinend nur selten Gegenstand von Erörterungen gewesen.

ROBIN (nach BÉCHAMP 1883) sprach sich dahingehend aus, daß auch die lebenden plasmatischen Substanzen höherer — insbesondere tierischer — Organismen ein amorphes Stadium wie die Bakterien durchmachen könnten.

„En anatomie générale on appelle blastème ou cytoblastème des espèces de substances amorphes liquides et demiliquides, soit épanchées entre les éléments anatomiques préexistantes dans un tissu ou à sa surface, soit interposées entre les éléments qui naissant à leur dépens au fur et à mesure de leur production au sein ou à la surface du tissu.“

Dans le blastème prennent ou peuvent prendre naissance des éléments anatomiques, normaux ou morbides (granulations moléculaires, filtres, tabes, cellules etc.).

Le blastème est une matière complètement homogène, amorphe, sans structure.“

Das Entstehen von Granulis (Regenerativeinheiten nach LÖHNIS) aus der homogenen amorphen Phase und deren Rolle beim Aufbau neuer Zellen erinnert an die Eigenschaften, die den hypothetischen „gemmules“ DARWINS (1868), den Plastidulen HÄCKELs (1876), den Mikroplasten HANSTEINs (1882), den Pangenen von DE VRIES (1889), dem Keimplasma WEISMANNs (1886, 1892), den Bioblasten ALTMANNs (1894), den „physiologischen Einheiten“ SPENCERs (1898) und den Granulis HEIDENHAINs (1907) zugeschrieben wurden (s. das spätere Kapitel: Die Bausteintheorien der belebten Materie).

PASCHER (1909) berichtet über merkwürdige amöboide Stadien einer höheren Grünalge.

Die Tatsache, daß eine hochdifferenzierte Alge außer dem cellulären Stadium (normale Regulativform) und dem Flagellatenstadium (Zoosporen) auch noch amöboide Stadien zu bilden vermag, zeigt ihm, daß amöboide und plasmodiale Zustände keineswegs immer als primitive Organisation ausgefaßt werden müssen.

Er glaubt infolgedessen auch nicht, daß die Myxomyceten die primitiven Organismen sind, als welche sie in den Lehrbüchern am Beginn des Systems rangieren. Der Autor weist weiter darauf hin, daß diese amöboiden Stadien auch schon für höhere Lagerpflanzen beschrieben worden sind, woraus hervorgehe, daß auch höhere Pflanzen die Fähigkeit haben, phylogenetisch weit abliegende einfache Entwicklungsstufen zu bilden.

Beziehungen zwischen Zellkern und keimfähigen Granulis.

Die Unterscheidung der angeblich keimfähigen Bakteriengranula von morphologisch ähnlichen Zellinhaltsgebilden, die als Bakterienkerne, Chromatin, metachromatische Granula, Volutin, Glykogen, Fett und andere Reservestoffe beschrieben wurden, läßt sich praktisch nur dadurch ermöglichen, daß man die weitere Entwicklung dieser Granula verfolgt.

Hinsichtlich der Beziehungen zwischen reproduktiven Granulis und den anderen obengenannten Zellinhaltsgebilden muß man, wie schon gesagt, nicht mit Notwendigkeit annehmen, daß die einzelnen Begriffe einander ausschließen. Chromatinsubstanz ist nach LÖHNIS und anderen Autoren das materielle Substrat sowohl des Kerns wie zahlreicher reproduktiver Granula. Von den Milzbrandsporen vermutete KOCH, daß sie im wesentlichen aus einem Öl aufgebaut seien, was mit ihrer nachgewiesenen reproduktiven Fähigkeit nicht im Widerspruch steht. Das gleiche gilt von allen übrigen Zellinhaltsstoffen einschließlich der Vakuolen, wie weiter unten gezeigt wird.

Im Zusammenhang mit cytologischen Studien machte ZUKAL (1896) einige interessante Beobachtungen über die Bildung von Zoosporen. Er beobachtete, daß die Kerngranula, die er „Mikrosomen“ nennt und die er häufig in Bakterien, Cyanophagen und Protozoen fand, in der Lage sind, unter gewissen Bedingungen den Charakter regulärer Zoosporen anzunehmen.

Beweglichkeit und Teilung der Chromatingranula sowie deren Teilnahme bei der bakteriellen Zellteilung wurde von BABES schon 1885 studiert.

Ihre Teilnahme an der Bildung der Endosporen wurde angegeben von ZETT-NOW (1899), SCHAUDINN (1902 und 1903), GUILLIERMOND (1908), RUZICKA (1908/09), A. MEYER (1912) und SWELLENGREBEL (1913). — Der nucleäre

Charakter der Aktinomyces sporen wurde von NEUKIRCH (1902) behauptet, während nach Angabe von FONTÈS (1910) die keimfähigen Granula der Tuberkelbacillen aus Nucleoalbumin bestehen.

Die sog. sporoiden Körnchen, die mitunter die regulären Endosporen in Sporenträgern ersetzen, sind ihnen chemisch äquivalent (RUZICKA 1908/09 und PETSCHENKO 1913).

Wie AMATO (1908) ausführt, ging die „Sporenbildung“ bei *Spirillum volutans* in der gleichen Weise vor sich wie die Endosporenbildung bei *B. mesentericus*, *subtilis* und *mycoides*.

Daß Kernmaterial aus alten Bakterien austreten kann, wurde von ROWLAND (1899) und MENCL (1911) beobachtet und als exkretorischer Prozeß gedeutet.

Dagegen hat PRAZMOWSKI (1912 und 1913) bei Azotobakter die Bildung neuer Zellen aus Kerngranulis sowohl innerhalb wie außerhalb der Mutterzelle beobachtet.

EISENSCHITZ (1905) machte Angaben über Färbbarkeit, Beweglichkeit, Teilung und Anordnung von Kerngranulis in Hefezellen und über deren Beteiligung bei der Knospenbildung, und HEFT (1907) berichtete über „Pseudovakuolen“ und Pseudonuclei bei Hefen und zeigte, daß auch in diesem Falle die oft mißverständlichen Granula ähnlich wie die Gonidien der Bakterien deutlich als Reproduktionsorgane fungierten.

A. FISCHER (1897) betrachtet die Chromatingranula als Reservematerial, während MIGULA (1897) in ihnen den Beginn der Kernbildung sieht.

SWELLENGREBEL (1907) sah runde Körper von „sehr komplizierter Struktur“, die sich in der Mitte oder am Ende der Zellen entwickelten, aber er hält auch diese „nur für Involutionsformen“.

PETSCHENKO (1913) unterscheidet solche Chromatinkörnchen, die zu „Sporoiden“ werden von den anderen, die am Zellstoffwechsel beteiligt sind. Die letzteren sollen je nach den Umständen an Größe zu und abnehmen, während die ersteren nur eine allmähliche Größenzunahme zeigen.

In einer zweiten Arbeit macht BABES (1895) Angaben über die Beteiligung der Chromatingranula bei der Bildung von Sporen, Knospen und Verzweigungen und 1914 identifizierte er die Chromatingranula mit den sog. „MUCHSchen Granula“, wobei ihre Rolle als Reproduktionsorgan nochmals betont wird.

A. MEYER (1903) identifiziert die Chromatingranula mit seinem sog. „Volutin“, das er für einen Reservestoff hält.

Nach BABES werden die metachromatischen Granula nicht nur von Bakterien, sondern auch von Protozoen, Hefen, anderen Pilzen, auch von höheren Organismen gebildet.

LÖHNIS weist darauf hin, daß bezüglich der Deutung mikrochemischer Farbreaktionen daran zu denken ist, daß es einerseits keine Reaktion gibt, um Chromatin und metachromatische Granula von reproduktiven Granulis zu unterscheiden, und daß andererseits Fett, Glykogen, Volutin und andere sog. Reservestoffe von Bakterien zum Aufbau ihrer Reproduktionsorgane benutzt werden, und daß infolgedessen auch bei ihnen die charakteristischen Reaktionen dieser Stoffe gefunden werden müssen.

So wies schon ALTMANN (1894) darauf hin, daß die Zellgranula, die aktiv am Zelleben höherer Organismen beteiligt sind, beträchtliche Mengen von Fett

assimilieren können, ohne ihre vitale Aktivität zu mildern, ja selbst dann nicht, wenn sie mikrochemisch wie große Fetttropfen erscheinen.

Bei Blastomyceten fand CASAGRANDE (1897), daß solche offenbaren Fettgranula nach alkoholischer Fettextraktion wie Nuclein und Proteinsubstanzen reagierten.

Dasselbe stellten RUZICKA (1909), VAY (1909) und AMBROZ (1909) besonders entgegen der Auffassung EISENBERG's fest.

Daß besonders die Granula des Tuberkelbacillus gleichzeitig Eiweiß- und Fettsubstanzen enthalten, wurde festgestellt von DEYKE (1910) und bestätigt von BABES (1914), der sie auch in dieser Hinsicht mit den Endosporen der Bacillen vergleicht.

Außer Fett spielt nach MEYER und seinen Schülern das „Volutin“ eine große Rolle als Reservestoff in der Bakterienzelle; das „Volutin“ gehört zu den Protein-substanzen und die sog. Volutingranula in den großen Spirillen gleichen weitgehend jenen Granulis, deren Auskeimen zu neuen Spirillen von verschiedenen Autoren beschrieben wurde (z. B. Sorokin bei seinem *Spirillum endoparagoticum*, 1884).

Schon DIETRICH und LIEBERMEISTER (1902) und RUZICKA (1908) haben die Volutinhypothese kritisiert und PRAZMOWSKI (1912) nennt diese Substanz „höchst problematisch“. MINCHIN (1915) gibt an, daß die „infective Granules“ von Trypanosomen (Spirochäten) oft als „Volutin“ angesehen worden sind.

Die Granula und Kügelchen, die in- und außerhalb der Bakterien sichtbar sind, wurden schon oft als Glykogen angesprochen, nur weil sie sich mit Jod braun färbten.

Jedoch zeigten die runden Aussprossungen von *B. radicola* nach HILTNER und STÖRMER (1903) ebenfalls Glykogenreaktion. — Die aufgetriebenen Formen von *B. Chauvoei* wurden nach HIBLER (1908) braun, violett und gelb. Ähnliche Verhältnisse wurden von PRAZMOWSKI (1912) bei *Azotobakter* beobachtet.

LÖHNIS sagt: „Anzunehmen, daß Gebilde, die die Glykogenreaktion zeigen, nur aus Glykogen beständen, würde genau so irrtümlich sein als wenn man andere, weil sie Fettreaktionen geben, nur als Fetttropfen bezeichnen würde.“

Die kokkoiden Körper der Schwefelbakterien, deren Beweglichkeit und Vermehrung von ZOPF studiert worden war, wurden von WINGRADSKY (1888) als reine Schwefelkörnchen angesprochen.

Diese Ansicht wurde von ZOPF (1895) ausreichend widerlegt.

ZETNOW (1896) beschreibt bei *Spirillum undulans* „Vakuolen“, die sich in Kügelchen von verschiedener Größe umwandeln, von der Mutterzelle trennen, frei wurden und nunmehr leicht zu färben waren.

DIETRICH und LIEBERMEISTER (1902) sowie BRANDT (1913) beschreiben sauerstoffübertragende Granula, was jedoch die mögliche Beteiligung dieser Granula an den Vermehrungs- und Reproduktionsprozessen nicht ausschließen muß.

Die Untersuchungen von PFEIFFER (1894) und von PFEIFFER und KOLLE (1896) über die granuläre Dekomposition von Cholera- und Typhusbacillen in immunisierten Meerschweinchen, sowie die von EMMERICH und SAIDA (1900) über das analoge Verhalten von Milzbrandbacillen, die mit Pyocyanase behandelt waren, haben die Überzeugung verbreitet, daß der granuläre Zerfall ausnahmslos ein Kennzeichen des Todes der Bakterien sei.

Jedoch hatte CANTACUZÈNE schon 1898 gezeigt, daß die Granula im PFEIFFERschen Versuch — wenigstens manchmal — belebt sind und sich vermehren können; er entdeckte auch die interessante Tatsache, daß lebende, nicht tote Bakterien granulär zerfallen. Durch Hitze abgetötete Bakterien wurden im Tier nur agglutiniert, aber im übrigen während 3—4 Stunden unverändert gelassen.

KOHLBRÜGGE (1901) stellte fest, daß Hämoglobin die granuläre Umbildung von *V. cholerae* begünstigt und er beobachtete auch die Bildung regulärer Vibrionen aus diesen Granulis.

GOTSCHLICH (1903) gibt zu, daß die sonderbar körnigen Degenerationsprodukte der Choleravibrionen beim PFEIFFERschen Phänomen sowie der Pestbacillen in Bubonen eine Zeitlang ihre Lebens- und Regerationsfähigkeit in Kulturen erhalten können.

Daß solches nicht nur in Kulturen, sondern auch im Tierversuch vorkommt, beobachtete NAKAYAMA (1906) bei Tierversuchen mit *Actinomyces asteroides*, wo der granuläre Detritus innerhalb der Phagocyten zu neuen Fäden auswuchs.

MUCH (1909) betont in bezug auf die Auflösung der Bakterien in den Leukocyten:

„Die Auflösung ist nicht gleichbedeutend mit Abtötung. . . Bringt man Pneumokokken mit einem agglutinierenden Serum in Berührung, so quellen sie auf und verlieren vollständig ihre Färbbarkeit. Trotzdem sind sie aber nicht abgetötet.“

Eine sehr ausführliche Untersuchung des ganzen Problems wurde von HERZOG (1913) veröffentlicht, der ebenfalls versicherte, daß „granuläre Dekomposition“ und „partielle Bakteriolyse“ von Gonokokken, Pest-, Cholera-, Schweinepest und anderen pathogenen Bakterien durchaus nicht ihrer endgültigen Zerstörung gleichzusetzen ist, sondern daß die Granula gegebenenfalls eine neue Generation typischer Bakterien hervorzubringen vermögen.

SIMONINI, A. (1914—15) untersuchte den Einfluß seltener Erden (Lanthan, Cer, Thorium) auf *B. coli*, *typhi*, *dysenteriae*, *cholerae*, *subtillis*, *anthracis*, Meningokokken, Gonokokken u. a. und stellte fest, daß die bei der granulären Dekomposition auftretenden Granula als Reproduktionsorgane fungieren konnten, obwohl der Regenerationsprozeß verzögert war und manche Eigenschaften der aus den Granulis hervorgegangenen Bakterien wie Virulenz, Beweglichkeit, Gelatineverflüssigung in den neuen Kulturen lange Zeit fehlen konnten.

Ein ähnlicher Vorgang, die Fragmentation der Bakterien, wurde schon von ZOPF (1883) als eine Art der „Propagation“ beschrieben, die der Bildung sog. Hormogonien bei Spaltalgen gleichzusetzen sei. — Entsprechend wurden beide Ausdrücke in der bakteriologischen Literatur, insbesondere der der Actinomyceten, praktisch synonym gebraucht, z. B. von LACHNER-SANDOVAL (1898), NEUKIRCH (1902), GILBERT (1904), HAAS (1905), SCHULZE (1899), LEHMANN und NEUMANN (1912).

STAMM (1914) züchtete die Granula aus Choleravibrionen auf Nährböden, wo sie sich über 65 Passagen 7 Monate lang als „bewegliche Kokken“ vermehrten, um dann wieder in die bekannte Kommaform überzugehen. Diese kokkoiden, vermehrungsfähigen Granula trugen eine lange Geißel; dasselbe wurde berichtet von GIARD (1882) für *Crenothrix*, von BELJERINK (1888) für *B. radicularis*, von PLAUT (1907) für *B. fusiformis*, von JONES (1913) für Azotobakter und von MARRASSINI (1913) für *B. subtilis*.

Über die Beweglichkeit der Granula (Gonidien) werden verschiedene Angaben gemacht.

So sind nach MIGULA die Gonidien von Chrenotrix unbeweglich, während andere Autoren Beweglichkeit angeben und bei Cladotrix sah er sowohl bewegliche wie unbewegliche Gonidien. ADAMI und Mitarbeiter fanden sie bei *B. coli* unbeweglich, während KELLERMANN und SCALES (1916) über ihre auffällige Beweglichkeit berichten.

Die Beweglichkeit der Cholera„gonidien“ wurde mitgeteilt von HAMMERL (1906), KOLLE und HETSCH (1911), STAMM (1914) und *vielen* anderen. ALMQUIST fand sie bei 20° beweglich, bei 10° unbeweglich.

Filtrierbare Entwicklungsstadien der Bakterien.

Im Anschluß an die beiden bislang literaturmäßig beschriebenen bakteriellen Entwicklungsstadien, nämlich das granuläre und das amorphe, sind die Angaben über das Auftreten filtrabler bakterieller Entwicklungsphasen zu nennen. Bei dem Begriff „filtrierbar“ handelt es sich *nicht* um eine biologische, sondern um eine versuchstechnische Klassifikation; es soll damit nur angegeben werden, daß das infektiöse Agens solche Hartfilter passiert, welche die bakteriellen Erreger zurückhalten, mithin eine wesentlich geringere Größe besitzt als die kleinsten Bakterien.

IWANOWSKI (der Entdecker des ersten filtrierbaren Virus (der Mosaikkrankheit des Tabaks (1899), hielt sein Virus für invisibel; er stellte seinen Hartkernfiltrationsversuch an, um die Invisibilität des Virus zu erweisen.

Nach gelungenem Versuch hielt er die Begriffe invisibel und filtrierbar für identisch. Es zeigte sich jedoch bald, daß die Porengröße der verschiedenen Hartkerzen verschieden war, d. h. daß von den meisten Filtern noch mikroskopisch sichtbare feine granuläre Partikel verschiedener Größe durchgelassen wurden und daß erst bei den kleinstporigen Filtern die Begriffe invisibel und filtrierbar ungefähr zur Deckung kommen; man müßte also eine bestimmte Filtertype angeben, deren Permeabilität der optischen Grenze entspricht; das ist jedoch bislang nicht geschehen; infolgedessen haben eine Reihe von Autoren den Begriff „filtrierbar“ aufgegeben und sprechen von invisiblen, ultramikroskopischen, submikroskopischen Virusarten, von Ultravirus oder von Ultra- bzw. Inframikroben.

Jedoch auch diese Begriffe werden nicht mehr konsequent angewandt. DOERR (1934) sagt:

„Für die Zuordnung eines Infektionsstoffes zur Gruppe der submikroskopischen Virusarten ist es gleichgültig geworden, ob seine Elemente de facto so beschaffen sind, daß ihre Größenmaße das Auflösungsvermögen unserer Mikroskope unterschreiten oder ob sie noch optisch erfaßt werden können, sei es im gewöhnlichen, sei es im ultravioletten Licht. Es genügt also, wenn sie sich der Grenze der Invisibilität soweit annähern, daß die morphologische Untersuchung nunmehr kleinste Gebilde (Körnchen, Granula) erkennen läßt, die man nicht mehr als Organismen, geschweige denn als Organismen besonderer Art (als spezifische Erreger) zu agnoszieren vermag. An die Stelle der effektiven Unsichtbarkeit ist somit als neues Kriterium die durch die Dimensionen der Elemente bedingte Unbestimmbarkeit, der Mangel an morphologischer Differenzierung getreten, und die Unsichtbarkeit repräsentiert bloß das Extrem einer absteigenden Reihe, die man unter Wahrung des methodologischen Einteilungsprinzipes in einem höheren Größenbereich beginnen läßt.“

Dieser Tatbestand, daß sichtbare granuläre, aber noch filtrierbare Gebilde einerseits und echte invisible Infektionsstoffe andererseits unter dem Begriff

des „filtrierbaren Virus“ zusammengefaßt werden, bringt es mit sich, daß sowohl ein Teil der oben beschriebenen „granulären“ wie auch der amorphen bakteriellen Entwicklungsstadien unter den Angaben über vorhandene filtrierbare Entwicklungsformen der Bakterien wieder erscheinen. Die umfangreichste Literatur dieser Art liegt für den Tuberkelbacillus vor.

Bald nachdem MUCH (1908) die breitere Aufmerksamkeit auf die (schon viel früher bekannten, s. o.) Granula des Tuberkelbacillus gelenkt hatte, teilte FONTÈS (1910) mit, daß es ihm gelungen sei, mit einem Filtrat aus tuberkulösem Eiter bei Meerschweinchen in der zweiten Passage den Beginn einer tuberkelbildenden Reaktion in Lungen und Lymphdrüsen mit positivem Granula- und Bacillenbefund zu erzeugen. Er glaubte, daß MUCHsche Granula unter Abschwächung ihrer infektiösen Eigenschaften die Filterkerze passiert und im Tierkörper unter Weiterentwicklung zum säurefesten Tuberkelbacillus eine (latente) Tuberkuloseinfektion erzeugt hätten.

Diese Angaben von FONTÈS fanden lange Zeit keine Beachtung, und erst 12 Jahre später (1922) gelangte VAUDREMER beim Studium der Säurefestigkeit des Tuberkelbacillus zu der Auffassung, daß in sauerstoffarmen Nährböden atypische, nicht säurefeste Formen dieses Bacillus in den tieferen Schichten erscheinen und daß die kleinsten dieser Formen durch CHAMBERLAND-Kerzen (L_3) filtrierbar seien.

Bei Wiederverimpfung des Filtrats auf PETROFF-Nährböden entwickelten sich säurefeste Bacillen. In weiteren, zusammen mit HAUDUROY ausgeführten Versuchen ließen sich mit solchen Filtraten Kulturen züchten, die aus anastomosierenden Fäden und Körnchen von verschiedener Größe bestanden. Die Kulturen erzeugten beim Meerschweinchen nach subcutanen Injektionen lokale Indurationen, die nach 3 Wochen wieder verschwunden waren, nach intravenöser Applikation eine sich langsam entwickelnde Polyadenitis, manchmal käsige Erweichung einer Drüse.

Bei vorstehenden Angaben handelt es sich also um optisch sehr wohl sichtbare granuläre, filtrable Stadien, die auf künstlichen Nährböden züchtbar sein sollen.

Demgegenüber stellte 1 Jahr später VALTIS (1923) als erster die experimentell fundierte Behauptung auf, der Tuberkelbacillus könne in unsichtbare, unzüchtbare Formen umgewandelt und damit zum echten Virus werden.

Er injizierte Kerzenfiltrat von autolytiertem tuberkulösem Sputum unter die Haut von Meerschweinchen und beobachtete dabei regelmäßig das Auftreten einer kurz dauernden Hypertrophie der regionären Lymphdrüsen, Vergrößerung der tracheobronchialen Lymphdrüsen und Hepatisationerscheinungen der Lungen, in denen er Tuberkelbacillen fand. Nach Verimpfung der Filtrate auf die üblichen Nährböden blieben dieselben stets steril.

Nach VALTIS ist also die invisible Form des Tuberkelbacillus nicht auf künstlichen Nährböden, sondern nur im Tierkörper züchtbar.

Diese beiden Behauptungen: Züchtbarkeit der filtrablen, granulären, Nichtzüchtbarkeit der echten invisiblen Phasen auf künstlichen Nährböden kehren in den Angaben der zahlreichen Bearbeiter des Problems des tuberkulösen Ultravirus häufig wieder.

Nach Impfung eines Filtrats tuberkulöser Drüsen [CHAMBERLAND (2)] in die Bauchhöhle von Kaninchen, beobachtete er schnelle Lokalisation der filtrier-

baren Bacillenform in den Lymphdrüsen, wo er sie vom 12. Tage an unter der Form der typischen säurefesten Stäbchen wiederfindet.

1927 beobachtet VALTIS (zusammen mit NÈGRE, BOQUET und CERTONCINY) bei Meerschweinchen, die mit Tuberkelbacillen-Bouillonkulturfiltrat intraperitoneal infiziert wurden, bereits vom zweiten Tage ab zunehmend das Auftreten von Tuberkelbacillen im Omentum und anderen Organen. Weiterimpfung der aus diesen Organen gewonnenen Tuberkelbacillen auf Meerschweinchen in 5 Passagen gab wohl Vermehrung der Tuberkelbacillen, aber keine Erkrankung.

VALTIS und MISLEWICZ (1928) fanden unter 5 Fällen von fibröser Lungentuberkulose ohne ein Zeichen einer akuten Entwicklung zweimal während der Menstruation im Blut filtrierbare Formen des Tuberkelbacillus.

Nach Impfung mit diesem filtrierten und nichtfiltrierten Blut entstand bei Meerschweinchen angeblich die klinische Form der Tuberkulose.

Zusammen mit SAENZ (1929) glaubte VALTIS experimentell nachgewiesen zu haben, daß die ultraviolette Form des Tuberkelbacillus bei Schafen (ebenso wie bei Meerschweinchen) durch die Placenta treten und das Lamm der infizierten Mutter erkranken lassen kann.

Ebenfalls VALTIS und SAENZ teilen (1929) mit, daß die in Filtraten junger Tuberkelbacillenkulturen enthaltenen ultravioletten Formen jungen Meerschweinchen keine Immunität gegenüber späterer experimenteller Infektion mit normalen säurefesten Tuberkelbacillen verleihen.

1930 beobachtete VALTIS, daß junge Meerschweinchen, die transplacental eine Infektion mit der ultravioletten Form des Tuberkelbacillus erworben haben, während vieler Monate säurefeste Stäbchen in ihren Lymphknoten beherbergen, ohne daß die Virulenz dieser Keime zunimmt.

Über ähnliche Beobachtungen berichtet VALTIS besonders zusammen mit VAN DEINSE in den folgenden Jahren (1933—35). Auch DURAND (1924), ARLOING und DUFOURT (1925, 1926—34) sowie THÉVENOT (1928) teilen ähnliche Beobachtungen mit.

Der führende Vertreter der Ansicht von der Existenz eines filtrierbaren Tuberkulosevirus ist in Frankreich zur Zeit CALMETTE, der seine Arbeiten im Jahre 1923 begann. Er erzeugte durch subcutane Filtratimpfung bei Meerschweinchen ein Krankheitsbild, das hauptsächlich durch Hyperplasie des Lymphknotensystems gekennzeichnet war und bei dem sich in den Knoten färbereich säurefeste Stäbchen nachweisen ließen. Unter 300 filtratgeimpften Meerschweinchen fanden sich niemals Primäraffekte, nur zweimal knötchenartige, bacillenreiche Veränderungen in Milz und Leber, sonst immer „les lésions ganglionnaires généralement discretes“. CALMETTE und seine Mitarbeiter BOQUET, NÈGRE, LACOMME, SAENZ u. a. glaubten die Anwesenheit von unsichtbaren und filtrierbaren virulenten Elementen in Organen, Eiter, Sputum, Blut, Urin, Milch, serofibrinösen Pleuraexsudaten und auch in jungen Tuberkelbacillenkulturen nachgewiesen zu haben; ferner beschreiben sie den Durchtritt dieser unsichtbaren Elemente durch die Placenta bei schwangeren tuberkulösen Frauen und weiblichen Tieren, die häufige Infektion und Intoxikation des Fötus und Neugeborenen durch diese filtrierbaren Elemente, die man mit großer Mühe und ausschließlich in vitaminhaltigen Nährböden züchten könne; außerdem die Anwesenheit eines sehr aktiven und labilen, den Tuberkulinen nicht identischen Toxins in diesen Kulturen, dem die von CONVELAIRE studierten Fälle von „dénu-

trition progressive“ und die in den ersten Wochen nach der Geburt bei von tuberkulösen Müttern geborenen Kindern so häufigen, ungeklärten Todesfälle (L. BERNARD, R. DEBRÉ und LÉLONG) zugeschrieben werden müßten und schließlich die Wahrnehmung der Entwicklungsstadien des Ultravirus, das zuerst in Form äußerst feiner Staubpartikelchen, dann als kokkenartige Körner erscheint, deren einige zu sehr dünnen Bacillen auswachsen, die, länger werdend, sich transversal teilen, säurefest werden und zu echten Tuberkelbacillen auswachsen.

Als eine der merkwürdigsten Eigenschaften dieses Ultravirus wird seine Vorliebe zur Lokalisation in den lymphatischen Organen, vor allem den Coronar-, Tracheobronchial- und Mediastinaldrüsen, wo es seine Wirkungen ausübt, betont. Dort entwickle es sich in ähnlicher Weise wie in den KOCHSchen Kulturen zu Bacillen, ohne jedoch echte tuberkulöse Läsionen zu setzen. Es verursache eine mehr oder weniger auffallende Drüsenhyperplasie (atypische Tuberkulose), aber weder echte Tuberkulose noch Primäraffekte.

Tuberkeln treten erst nach mehreren Tierpassagen auf und bekommen dann alle die von virulenten Bacillen verursachten kennzeichnenden Eigenschaften.

Obwohl das Ultravirus kein Tuberkulin zu produzieren imstande zu sein scheine, mache es Tiere allergisch, d. h. es sensibilisiere sie gegen Tuberkulin und, wenn es nicht durch Toxinämie schnell tödend wirke (wie beim Fötus oder Neugeborenen einer tuberkulösen Mutter), gingen aus ihm säurefeste Bacillen hervor, welche nur okkulte Tuberkuloseformen verursachen, die unschädlich zu sein schienen, vielleicht aber doch einigermaßen immunisierend wirkten.

CALMETTE glaubt, im Licht der neuen Tatsachen in der Zukunft folgende klinische Erscheinungsformen der Tuberkulose unterscheiden zu sollen.

1. Eine Gruppe gewöhnlich akuter Krankheiten, durch das Ultravirus verursacht und gekennzeichnet durch die Abwesenheit oder Seltenheit normaler säurefester Tuberkelbacillenformen.

2. Eine andere Gruppe gewöhnlich chronischer Krankheiten, die entweder das Endstadium einer zuerst vom Ultravirus und dann von den aus ihm hervorgegangenen säurefesten Bacillen verursachten Infektion, oder eine Infektion durch unmittelbares Eindringen von KOCHSchen Bacillen in den Organismus darstellen.

Nur in diese zweite Gruppe gehören die verschiedenen Formen oder Lokalisationen echter Bacillose, in denen man mehr oder weniger virulente und bei sensiblen Tieren serienweise verimpfbare, bacillenhaltige Riesenzellen und tuberkulöse Knötchen findet.

Zu der ersteren, von den filtrierbaren, virulenten, von CALMETTE als Ultravirus bezeichneten, nicht unmittelbar tuberkuligen Elementen verursachten Krankheitsgruppe gehören nach CALMETTE unzweifelhaft eine große Anzahl jener pathologischen Zustände, deren tuberkulöse Natur von den Kliniken vermutet, aber noch nicht bewiesen worden war, und die an die Anwesenheit des Ultravirus gebunden sei: Pleura-, Peritoneal-, Gelenk-, Meningealexsudate, Hydroperikard, Hydrocele, Erythema nodosum, polymorphe Erytheme, verschiedene Hautkrankheiten (Sarkoide, papulonekrotische Tuberkulide), gewisse Septikämien, zu denen die bei Kindern und jungen Leuten so häufigen, von LANDOUZY als Typhobacillose bezeichneten Symptomenkomplexe gehören, endlich die Miliartuberkulose oder Granulie, in der gewöhnlich nur sehr schwer echte, nach ZIEHL färbbare Tuberkelbacillen, jedoch große Mengen filtrierbarer Elemente zu finden sind.

CALMETTE bezeichnet all diese genannten Infektionsformen als „praebacilläre Garanulämie“, die den tuberkulösen Lokalisationen vorangehe. Diese Lokalisationen hält er für das Endstadium einer allgemeinen Lymph- und Blutinfektion, entweder durch das Ultravirus oder durch die aus ihm hervorgehenden, zuerst granulären, dann bacillären Formen. Es scheint ihm sicher, daß sie entweder durch Ansteckung oder direkte, unmittelbar zu Bacillose führende Übertragung von säurefesten Bacillen, oder durch orale, nasopharyngeale, okuläre, transplacentare Absorption von dem reichlich in Expektorationsprodukten Blut, Urin, Milch von Phthisikern anwesenden Ultravirus zustande kommt.

Die Existenz einer ultravisiblen Entwicklungsphase des Tuberkelbacillus wird ferner auf Grund eingehender Experimente als erwiesen angesehen von VERDINA, SERGENT, DURAND, BENDA, OWEY (1926), TOGOUNOFF, RABINOWITSCH-KEMPNER, DE POTTER, NÉLIS, NASTA, FLOYDE und HENRIK, MELON und JOST (1929), ARMAND-DELILLE, SAENZ und BERTRAND, VASELLARI, SWEANY, STERLING-OKUMIEWSKI, DE SANCTIS-MONALDI, ROSSI, REMLINGER, POPPER und REILEANU, PERITI, DE PARTEARROYA, LINDEMANN und BANG-DSCHEG-LI, JONESCO und BONCIU, COULAND, LACOMME und VALTIS (1928). VEBER und JONESCO (1929) fanden sowohl im Blut als auch im Liquor einer tuberkulösen Wöchnerin das tuberkulöse Ultravirus, dgl. in den Organen des 18 Tage nach der Geburt gestorbenen Kindes. SERGENT und PRIBOIANO (1929) erzeugten beim Meerschweinchen durch Injektion mit filtrierter Ascitesflüssigkeit eines Patienten mit LAENNEC-scher Cirrhose angeblich typische Tuberkulose und PRIBOIANO und LACOMME (1929) bewirkten durch Impfung von Meerschweinchen mit steril entnommener Milch tuberkulöser Frauen Drüsenveränderungen.

Nach LÖWENSTEIN und SINGER (1929) kann sich mikroskopisch tuberkelbacillenfreies Material im Tierversuch oder bei der Kultur auf künstlichen Nährböden als keimfähig erweisen.

L. LANGE und CLAUBERG (1929) fanden nach Filtratinjektion von 28 Sputen 4 Reinkulturen usw., bei 2 Sputumversuchen und einem Reinkulturversuch in den inneren Organen der gespritzten Meerschweinchen säurefeste Stäbchen in wechselnder Menge.

Nach FELSENFELD (1929) gelingt es bei einwandfreier Technik regelmäßig, durch Einspritzen der Filtrate tuberkulöser Produkte Ultravirustuberkulose hervorzurufen. Man muß es daher seiner Meinung nach als erwiesen ansehen, daß der KOCHSche Bacillus eine das Filter passierende Form hat, und daß auch höchstwahrscheinlich alle anderen Bakterien eine solche Form besitzen und daß die sog. echten filtrierbaren Krankheitserreger (Lyssa, Polyomyelitis usw.) auch eine visible, bisher aber unbekannt Form besitzen.

Weitere Anhänger der Lehre vom ultravisiblen Tuberkulosevirus sind auf Grund eigener Versuche ISABOLINSKI und GILOWITSCH, DOYLE, ORR und PURCHASE (1929), RAVAUT, PANEK und ZAKHAROFF, NÈGRE, NASTA, JOVIN und BLECHMANN, KUTEISTSCHIKOW, HÜBSCHMANN und UNGAR (1930), ferner TOULOUX, SCHIFF, SEPELLI und RAVASINI, SANARELLI und ALESSANDRINI, ROSETTI, NINNI, MONDOLFO, ELKES, AUBERTIN und REYNES (1931), weiterhin BLASIO, GASPAR, BRINDEAU und POUGIN, VAN BENEDEN und VANDESTRATE (1932), CECH, BEERENS, VOLPINO (1933), VERGE und SERGENT, PAISSEAU, BOTZARIS, BOER und STOOP (1934), STERZY, NÈGRE und BRETY, MARCANTONIO und viele andere.

Manche Autoren, wie ZECHNOWITZER und KARUTH (1928) u. a., bestätigen zwar die Infektiosität von BERKEFELD-Filtraten, glauben jedoch nicht an ein Virus, sondern an gröbere Bakterienteilchen und denken an einen Entwicklungszyklus im Sinne der Lehre ENDERLEINs. Andere, wie LUCKSCH (1930), halten die von ihnen im Sputum von Patienten mit lang dauernder, wenig aktiver Tuberkulose gefundenen Körnchenformen der Tuberkelbacillen für Kümmerformen, die auch BERKEFELD-Filter und CHAMBERLAND-Kerzen passieren können, eine Eigenschaft, die auch einer Reihe anderer Bakterien zukomme. Es wird angenommen, daß die filtrierbaren Körnchen „Symplasmen“ bilden und sich dann durch Sprossung weiter entwickeln. Die filtrierbaren Körnchen hätten mit den filtrierbaren Virusarten das äußere Merkmal der Filtrierbarkeit gemeinsam und sonst nichts.

Angaben über die Filtrierbarkeit anderer Bakterien und sonstiger Erreger.

Die erste Angabe über die Existenz filtrierbarer Entwicklungsstadien von Krankheitserregern betrifft übrigens nicht bakterielle Erreger, sondern Trypanosomen und Spirochäten. SCHAUDINN (1904) stellte als erster die Theorie auf, daß gewisse, morphologisch wohl charakterisierbare Krankheitserreger eine filtrierbare Entwicklungsphase zu bilden vermöchten, und zwar behauptete er ihr Vorhandensein für Trypanosomen und Spirochäten. Bald darauf beschrieben NOVY und KNAPP (1906 und 1907) sowie BREINL (1907) ein filtrierbares und ultravisibles Stadium der Recurrensspirochäte; entsprechende Angaben wurden im Laufe der Zeit für alle Spirochätenarten gemacht, so z. B. von TODD und WOLBACH (1914) für die *Spirochaeta duttoni*, von TODD (1920) für *Sp. obermeiri*. Auch NICOLLE und BLANC konnten mit Kerzenfiltrat Tiere infizieren; sie halten die nichtvisiblen Spirochätenformen für die fast ausschließlich virulenten.

Für die *Spirochaeta pallida* und *Sp. cuniculi* sind Entwicklungsgänge mit Auftreten einer ultramikroskopischen filtrierbaren Entwicklungsphase beschrieben worden von LEVADITI und seinen Mitarbeitern ANDERSEN, LI YUAN, PO, LÉPINE, SCHOEN, VAISMAN und CONSTANTINESCO. Nach MANOUÉLIAN (1935) teilen sich die Spirochäten u. a. durch Mehrfachteilung, so daß kleinste Formen von 2,1 oder weniger als einer Windung und schließlich körnchenartige „Spirochätogene“ auftreten. Diese sind seiner Meinung nach die Erreger der Spätluess und sind außerdem mit den therapieresistenten Keimen identisch. Auch in syphilitischen Placenten wurden die Spirochätogene oder kleinste junge Spirochäten oder die Form des syphilitischen Ultravirus von ihm gefunden. Nach ROUCKAVISCHNIKOFF treten bei *Sp. pallida* folgende Entwicklungsstadien auf: 1. Ein avisuelles Stadium, 2. als erste wahrnehmbare Form eine homogene, nach GIEMSA färbbare Substanz, 3. kokkenähnliche Elemente, durch Querteilung und intracelluläres Wachstum entstanden, 4. granulierte, kugelförmige Gebilde und 5. sphäroide Anhäufung von Spirochäten.

HÜBENER und REITER berichten in ihrer ersten Veröffentlichung über den Erreger der WEILschen Krankheit vom 21. Oktober 1915 — also 10 Tage vor der ersten entsprechenden Veröffentlichung durch UHLENHUTH und FROMME —, daß BERKEFELD-Filtrate von infektiösem Blut für Meerschweinchen virulent waren, wenn sie auch später erkrankten als die Kontrolltiere. Die gleichen Angaben machen die japanischen Entdecker der WEIL-Spirochäte INADA und IDO

(1917). DIETRICH (1917 und 1924) beschreibt ein granuläres Entwicklungsstadium der WEIL-Spirochäte, das durch REICHEL-Kerzen filtrierbar war. Die mit dem Filtrat geimpften Meerschweinchen gingen an Weil zugrunde. MARTIN und PETTIT (1919) filtrierten durch CHAMBERLAND-Kerzen mit positivem Resultat. Auch WALCH-SORGDRAGGER (1925 und 1927) sowie BUCHANAN (1927) hatten gelegentlich positive Resultate mit BERKEFELD-Kerzen. Andere Autoren jedoch (UHLENHUTH und FROMME, ZUELZER u. a.) hatten mit Kerzenfiltraten aus infektiösem Material negative Impfergebnisse. Von der Geflügelspirochäte erhielt als erster BALFOUR (1911) infektiöse Kerzenfiltrate.

Für die Bakterien berichtete als erster LOURENS über die Existenz einer filtrierbaren Phase, und zwar beim Bac. supestifer. Er beschrieb filtrierbare Granula, die in Kulturen unzüchtbar waren, aber im Tier zur Vermehrung kamen; er sah infolgedessen die filtrable Phase als die primäre, die Bakterien als die sekundäre Ursache der Schweinepest an. Zwar wurden seine Angaben von HÜBNER (1908), ferner von XYLANDER, UHLENHUTH, HÜBNER und BOHTZ (1908/09) nachgeprüft und nicht bestätigt; trotzdem entspricht grundsätzlich die LOURENSsche Feststellung heute insofern der allgemeinen Ansicht, als man für die Schweinepest ein Virus als primäres und den Bac. supestifer als sekundäres ätiologisches Agens ansieht.

Nach RÜTHER (1910) werden die von LOURENS beschriebenen Granula von Spirochäten produziert, die er im Blut, Urin und in den Organen der kranken Schweine fand, während gesunde davon frei waren. Nach 10 Tagen traten dieselben Spirochäten in Form eines filtrierbaren Virus auf, und ihre Entwicklung aus den filtrierbaren Granula wurde angeblich beobachtet.

Ähnliche Resultate wurden erhalten von KING, BAESLACK und HOFFMANN (1913) bei einer Spirochaete suis, die ebenfalls nur in kranken Schweinen gefunden und deren Zerfall in filtrierbare infektiöse Granula beobachtet wurde.

HEALY und GOTT (1916) konnten solche filtrierbaren Formen in 1%iger Dextrosebouillon bei Gegenwart von Schweine-Mesenterialdrüsengewebe züchten, und PROESCHER und SEIL beschrieben (1917) nochmals die kleinen, kokkoiden Gebilde, die sie in Endothelzellen, Blut und Urin fanden.

ALMQUIST erhält (1911) beim Filtrieren von Typhuskulturen durch BERKEFELD-Filter kleine Körnchen, deren Auftreten insbesondere unter Einwirkung niedriger Temperatur (10°) er bereits 1907 und 1908 beschrieben hatte. Diese filtrierbaren Körnchen wuchsen in gewöhnlichen Nährmedien und bei Körpertemperatur kaum, aber bei Zimmertemperatur und noch bei 10° brachten sie auf Lactose und Lactatagar eine dicke Kultur in Form eines schmierigen, gelben Belags hervor; mikroskopisch besteht die Kultur aus Körnchen, die im allgemeinen nicht rund, sondern etwas länglich bzw. oval sind (etwa $0,5 \times 0,7$ bis 1μ). Diese unbeweglichen Körnchen sind leicht färbbar. Die Körnchen sind für Kaninchen und Meerschweinchen nicht pathogen. Bei intravenöser Injektion bilden die Körnchen ein Serum, das in starker Verdünnung nicht nur die Körnchen, sondern auch Typhusbakterien agglutiniert. Dasselbe Serum zeigt auch beim PFEIFFERSchen Versuch deutlich die schützende spezifische Wirkung. Die Körnchen immunisieren kräftig gegen Typhusbakterien. ALMQUIST nannte sie infolgedessen Bacterium antityphosum.

LÖHNIS und SMITH (1916) beschreiben filtrierbare und kultivierbare Formen (Gonidien) von Azotobakter, Bac. subtilis, Bac. pneumoniae und Bac. fluorescens.

Von 1923 ab erschienen die obengenannten zahlreichen Arbeiten der französischen Schule (VALTIS, VAUDREMER u. a.) über das Tuberkuloseultravirus.

Im gleichen Jahre und unabhängig von der französischen Schule behauptet FRIEDBERGER die Existenz einer filtrierbaren, invisiblen Entwicklungsphase für den Typhusbacillus und vermutet, daß alle Bakterien ein filtrierbares Entwicklungsstadium durchmachen können, nachdem er bereits 1917 nachgewiesen zu haben glaubte, daß das fleckfiebererzeugende Virus eine Entwicklungsphase des Bac. Proteus X₁₉ sei.

1924 beschrieb HAUDUROY, daß durch Bakteriophagen aufgelöste Typhus- und Ruhrbacillen in so kleine Bruchstücke zerfallen, daß sie durch Porzellanfilter hindurchgehen. Bei der Bebrütung bildeten sich dann gramnegative Körnchen, bis zur Größe eines Einzelstaphylococcus, die in die bacilläre Form zurückgehen könnten. In den folgenden Jahren (1925/26) berichtet HAUDUROY auch für die Diphtheriebacillen und Streptokokken das Auftreten invisibler und filtrierbarer Entwicklungsformen; er gab ein allgemeines Verfahren an, mit dem es möglich sein soll, die invisiblen wieder in die normalen Formen zurückzuführen.

B. FEYGIN (1925) erhielt aus mit Bakteriophagen lysierten Typhusbacillen Filtrate, die sie mit dem FRIEDBERGERSCHEN kryptantigenen Virus identifiziert. CLAUBERG (1929) beobachtet bei Filtrationsversuchen mit 59 Typhusbacillensstämmen immer wieder die von HAUDUROY beschriebenen Bodensätze und die Opalescenz der Filtrate, erhielt aber nur in einem Falle nach wochenlanger Bebrütung gramnegative Stäbchen und Körnchen neben amorphen körnigen Massen. Der Autor hält diesen Befund nicht für ausreichend als Beweis für die Existenz einer filtrierbaren Phase des Typhusbacillus.

Nach SANARELLI und ALESSANDRINI (1931 und 1933) erzeugen der Typhus- und Paratyphusbacillus *in vitro* und *in vivo* ein Ultravirus, das Kollodiumfilter leicht passiert. Dieses Ultravirus halten sie für eine biologisch abgeschwächte oder unreife, nicht immer *in vitro* kultivierbare Phase des entsprechenden Bacillenstammes; es genügen jedoch angeblich einige Passagen der ersten von dem unsichtbaren Virus abgeleiteten Bakterienformen *in vitro* und *in vivo*, um denselben die ursprünglichen oder pathogenen Eigenschaften wiederzugeben.

Die Autoren beschreiben ferner eine ultravisible Form des „Bac. icteroides“ (zur Paratyphusgruppe gehörig), die bei Versuchstieren eine chronische, jedoch nur selten zum Tode führende Erkrankung hervorruft.

Filtrierbare Granulaformen (G-Formen) beschreibt HADLEY (1931) bei Bact. typhi, paratyphi, enteritidis, diphtheriae sowie bei Choleravibrionen. Die Granula, die — meistens zu 4 — in den Stäbchen entstehen, lagern nach Zugrundegehen der Zellmembran frei in Strepto- oder Staphylokokkenanordnung; sie können BERKEFELD-Filter V, N und W passieren.

7 von den G-Stämmen konnten wieder in die normale Stäbchenform zurückgezüchtet werden.

EMANUELS (1931) hat im Laboratorium von FLU die verschiedenen Angaben über das Bestehen von filtrierbaren und unsichtbaren Formen von Typhusbacillen nachgeprüft. Bei i. p.-Injektionen von Meerschweinchen mit Filtraten von 12 Typhusstämmen gelang es ihm nicht, bei den Tieren Fieber zu erzeugen. Das Serum dieser Tiere agglutinierte Typhusbacillen nicht, wohl aber wurden in Leber, Milz und Gehirn der Tiere, welche bald nach der Infektion starben, Typhusbacillen gefunden.

CASAGRANDE (1932) erhielt aus Typhusbacillen durch Amöbenverdauung ein Virus, das nach langen Zeiträumen, in denen es unkultivierbar war, und bei absoluter Sterilität der Nährböden, allmählich wieder in mehr oder weniger reichem Maße unter Gewinnung sichtbarer Form kultiviert werden konnte.

Nach SANARELLI und ALESSANDRINI (1933) können die ultravisiblen Elemente des Typhusbacillus, die in vivo intraperitoneal eingeführten Kollodiumsäckchen bei Kaninchen passieren, werden jedoch durch die natürlichen Widerstandskräfte des Tieres an weiterer Entwicklung gehindert. Erst nach weiterer Schwächung, z. B. Sekundärinfektion mit Staphylokokken, entwickelt sich das Virus in dem geschwächten Organismus zu Typhusstäbchen.

CANTANI (1935) beschreibt das Auftreten einer filtrablen Entwicklungsphase des Typhusbacillus bei seiner Kultur in Milch.

Dysenteriebacillen. SUKNEFF (1936) stellt fest, daß sich im Bakteriophagenfiltrat von Dysenteriebacillen avisielle Bakterienformen befinden, nach seiner Ansicht kein pathologischer, sondern ein physiologischer Prozeß, der unter Einwirkung des Bakterienhormons „Avisuagens“ zustande kommt. Hand in Hand mit dem Unsichtbarwerden verändern die Bakterien ihre biologischen Eigenschaften. Durch Züchtung in Ammenkulturen jedoch können die avisiellen Formen in visuelle zurückverwandelt werden.

MCDANIELS und NEAL (1932) gelang es mit den HAUDUROYSchen Plattenverfahren (s. oben), aus dem BERKEFELD-N-Filtrat des mit Abwasser verunreinigten Flußwassers Wachstum in Gestalt eines zarten, grauen Überzuges zu erhalten. Auch in weiteren Passagen waren keine einzelnen Kolonien unterscheidbar. Der Ausstrich zeigte feine, gramnegative Stäbchen, dazwischen oder an ihren Enden grampositive Körnchen.

BRÜCKNER und SCHERMAN (1932) weisen in der aseptisch gewonnenen Milch gesunder Kühe Primitivformen von Bakterien nach in der Weise, daß von der Milch fallende Verdünnungen in Dextrosebouillon hergestellt wurden, die einen Tag bei 37° und dann zwei Wochen bei 30° bebrütet wurden. Diejenigen Verdünnungen, die kein Wachstum der gewöhnlichen Bakterienarten mehr aufwiesen, also steril erschienen, wurden alsdann auf Traubenzuckeragar ausgestrichen und zwei Tage bei 37° bebrütet. Es traten charakteristische kleine Bakterienkolonien auf; die Zahl der Primitivkeime wird auf 10¹² je Gramm Substanz geschätzt. Die beobachteten Bakterien hatten sowohl Kokken- als auch Stäbchenformen. Ob es sich dabei um eine besondere Spezies oder um Dissoziationsformen oder um Stadien eines Bakterienzyklus handelt, wird offengelassen.

DIENES (1935) bestätigt die Befunde OERSKOVs über einen fluoreszierenden, gramnegativen Milchkeim, in dessen Kulturen sich unfärbbare, sich vermehrende Granula finden. Diese Granula hält er aber im Gegensatz zu OERSKOV nicht für Symbionten, sondern für Bakterienabkömmlinge. Nach Zusatz von Saccharose zu einer Dextrosebouillon des OERSKOVschen Bacillus beobachtet er nämlich bei Krystallviolettgelatinepräparaten folgendes: Ein großer Teil der Keime bleibt ungefärbt. Diese Keime enthalten an ihren Polen weiße Granulamassen. Im Dunkelfeld kann man beobachten, wie diese Granula zwischen den Bakterien auftauchen; dieser Vorgang erreicht bei Zugabe von Saccharose nach 20 Minuten seinen Höhepunkt. Die Bakterien sind entweder vollgefüllt mit Granulis und zerfallen in zusammenhängende Klumpen, oder aber die Körner wachsen innerhalb des Bacteriums und befreien sich daraus. Es wurde auch das Entstehen

solcher Granula zwischen den Milchkeimen beobachtet. Wurde eine junge Sacharosebouillonkultur durch BERKEFELD-Filter filtriert, so wuchsen im ausgeimpften Filtrat unzählige kleine Kolonien dieser Körnchen. Die großen Kolonien konnten nur einmal übertragen werden.

Nach PISTELLI (1932) konnte der „*Mikrococcus prodigiosus*“ BERKEFELD-Kerzen N und V nicht passieren, selbst wenn die physikalisch-chemischen Verhältnisse der filtrierten Flüssigkeiten geändert wurden. In Nährböden hingegen, in welche Kollodiumsäckchen mit *Prodigiosus*-keimen versenkt waren, wurde stets die charakteristische Entwicklung der letzteren beobachtet.

Pestbacillus. BURNET (1926) erhielt durch Filtration von Organen pestkranker Tiere durch Filter verschiedener Dichtigkeit unter 17 Versuchen 3mal seine Kultur aus dem Filtrat, aber keine Infektiosität. Einmal war das Filtrat infektiös, ergab aber keine Kultur.

Nach HAUDUROY und GHALIB (1929) entwickelte sich aus Kerzenfiltraten von *Pestbacillen*kulturen, die mit einem Bakteriophagen lysiert worden waren, bisweilen Sekundärkulturen von *Pestbacillen*.

*Cholera*vibrionen. Nach BISCEGLIE (1929) waren BERKEFELD-Filtrate von Typhus- und Cholera**ouillon**kulturen frei von körperlichen Elementen und gaben auf Nährböden kein Wachstum. Ebenso verhielten sich die Organfiltrate cholera**in**fizierter Meerschweinchen. Sie verursachten aber bei Meerschweinchen Fieber, progressiven Verfall und Tod. Die Organe dieser Tiere riefen — obwohl kulturell steril — bei neuen Meerschweinchen in unbegrenzten Passagen das gleiche Krankheitsbild hervor.

Nach Überstehen der Krankheit waren die Tiere gegen mehrfach tödliche Dosen von *Cholera*vibrionen geschützt.

KAMADA (1930), der die Versuche BISCEGLIES nachgeprüft und erweitert hat, kann die Existenz eines filtrierbaren *Cholera*virus nicht bestätigen.

Kokken. RAMSINE (1926) hat filtrierbare Formen bei hämolysischen *Streptokokken* nachgewiesen, die wieder in die Ursprungsform zurückzuchtbar waren; dabei soll der *Streptococcus* in seinem Zyklus nicht nur *Kokken*- und *Mycel*formen annehmen, sondern auch bacilläre und spirilläre Formen, insbesondere vom Typ des *Diphtheriebacillus*, bilden können, wobei eine nahe Verwandtschaft zwischen *Streptococcus* und *Diphtheriebacillus* angenommen wird.

PALANTE und Koudriavetzeva (1927) konnten die Ergebnisse RAMSINES bestätigen.

HAUDUROY (1926, 1928) hat angeblich auf Lackmus-Nutrose-Agar die filtrablen *Streptokokken*formen in die Ausgangsbakterien zurückgezüchtet.

Bei der morphologischen Entwicklung der *Kokken* aus den filtrablen Formen wurde beobachtet, daß sich zunächst eine Art gramnegativer Gallerte bildet, aus der sich im weiteren Verlauf grampositive Körnchen differenzieren. Bei Weiterimpfung verwandelten sich diese Körnchen nach Verschwinden der schleimigen Substanz in den regulären *Streptococcus*.

ZLATOGOROFF (1928) beobachtet im Filtrat von Scharlachstreptokokken kleine Körnchen, die die Chamberlandfilter L₅ passieren und anaerobe Massen von grampositiven Doppelkörnchen bilden. Dieses Virus muß seiner Ansicht nach die Scharlachstreptokokken aktivieren; nur solche aktivierten *Streptokokken* rufen durch ihre toxischen Substanzen das Bild des Scharlachs hervor, während das Virus allein bei Tieren einen besonderen Symptomenkomplex bedingt.

URBAIN (1927) kann in Glucose- oder Serumbouillon aus 18 verschiedenen Streptokokkenfiltraten vier Streptokokkenkulturen zurückgewinnen. Es ist hier nicht möglich, auf die umfangreiche Literatur bezüglich der Scharlach-ätiologie einzugehen; es sei nur daran erinnert, daß im wesentlichen drei Anschauungen bestehen, einmal diejenige, welche hämolytische Streptokokken, zweitens die, welche ein filtrierbares Virus und drittens jene, welche ein Zusammenwirken zwischen beiden als ätiologisches Moment für den Scharlach ansehen.

GRANDCLAUDE, LESBRES und FOULON (1931) konnten in Lymphdrüsen von Personen mit HODGKINScher Krankheit durch Züchtung auf geeigneten Nährböden filtrierbare Streptokokken nachweisen.

KENDALL (1933) konnte angeblich unter Verwendung eines besonderen, von ihm für diesen Zweck angegebenen Nährbodens aus mehreren Streptokokkenfiltraten die bakteriellen Normalformen wieder herauszüchten. Das gleiche gelang ihm bei mehreren Colistämmen, bei *Bac. alcaligenes*, bei *B. proteus vulgaris* und *B. proteus X₁₉*, bei Paratyphus-B-Bacillen sowie bei mehreren Influenzafällen, aus deren Kerzenfiltraten auf gewöhnlichen Blutnährböden kein, auf seinen Spezialnährböden ungehemmtes Wachstum auftrat.

Auf die umfangreiche Literatur betr. filtrable Formen des Influenzaerregers bzw. die Existenz eines Virus als ätiologisches Agens der Grippe und verwandter Erkrankungen kann hier nicht eingegangen werden.

Gegen die zahlreichen Angaben, betr. die Existenz von bakteriellen Ultravirusformen werden eine Reihe von Einwänden erhoben. So prüft z. B. FEISLER (1926) die Befunde VAUDREMERS mit negativem Ergebnis nach. Ebenso wenig glauben MONTEMARTINI (1926) und PETRAGNANI (1926) sowie MARINO und RICCARDO (1927) die behauptete Filtrierbarkeit des Tuberkulosevirus bestätigen zu können. Über negative Versuchsergebnisse berichten ferner VAN DER LEE (1928), BIJL (1929), KELLER und WETHMAR (1929), GLOYNE, ROODHOUSE, GLOVER und GRIFFITH (1929), GREGERSEN (1930), G. W. SCHMIDT (1931), BALOZET (1931), MARTOADMODO (1931), CALLERIO (1932), FONSEKA (1934), PIASECKA (1935) u. a.

Auch eine Anzahl kritischer Literaturübersichten kommen zu einem negativen Ergebnis. So erklären SELTER und BLUMENBERG (1929) nach kritischer Durchsicht der bis dahin vorliegenden Angaben über ein filtrables Tuberkulose-Virus die Existenz eines solchen Virus für unbewiesen; sie glauben jedoch auf Grund eigener Versuche, daß Bakteriensplitter unter Umständen das Filter passieren und als Biogene im Sinne von TSCHERNOWITZER und KARUTH wieder auskeimen können.

Nach INON (1929), der sich ebenfalls mit der vorhandenen Tuberkulose-Ultravirusliteratur auseinandersetzt, ist die Existenz dieses Ultravirus nach allem sehr wahrscheinlich, entbehrt aber bislang noch genauer wissenschaftlicher Bestätigung.

B. LANGE (1932) kommt nach kritischer Beurteilung der Literatur über Entwicklungsgänge und Filtrierbarkeit des Tuberkelbacillus zu dem Schluß, daß es bis dahin weder experimentelle Befunde noch Beobachtungen am Menschen gäbe, welche jene Auffassung rechtfertigten. Der klassische Tuberkelbacillus müsse als die einzige Form des Tuberkuloseerregers angesehen werden.

DESSY (1932—33) kommt in seinem Übersichtsreferat zu dem Schluß, daß sich die dem Ultravirus zugeschriebenen pathologisch anatomischen Verände-

rungen auch durch toxische Stoffe, die dem Tuberkelbacillus angehören, erzeugen lassen; ferner stellte er fest, daß sich säurefeste Bacillen auch im Lymphstrom normaler Tiere befänden, und daß es sowohl in vivo wie in vitro gelingt, in den Filtraten von lebendem und abgetötetem tuberkulösen Material säurefeste Keime zu rekonstruieren. Der Beweis einer filtrablen und ultravisiblen Phase steht damit seiner Meinung nach noch aus.

Auch L. LANGE hält den Nachweis der Existenz eines tuberkulösen Ultravirus nicht für erbracht und meint, daß für die Epidemiologie und Klinik der Tuberkulose nicht das geringste Bedürfnis vorliege, neben dem klassischen sichtbaren Tuberkelbacillus ROBERT KOCHs noch nach einer anderen mehr oder weniger geheimnisvollen Ursache zu fahnden.

Die Begründungen, mit denen die Existenz eines ultravisiblen Tuberkulose-Virus abgelehnt wird, sind verschiedener Art. So finden z. B. THOMPSON und FROBISHER (1928) in den Lymphdrüsen von rund 35% der mit Filtraten behandelten Meerschweinchen säurefeste Stäbchen, erhalten jedoch bei sorgfältiger Untersuchung an Normaltieren den gleichen Befund; nachdem auch COOPER und PETROFF diese Stäbchen in den Drüsen normaler, unbehauelter Tiere gefunden hatten, sind sie der Meinung, daß diese Stäbchen, deren Züchtung und Identifizierung bislang nicht möglich war, saprophytische Keime sind.

Zu ähnlichen prozentischen Ergebnissen kommt KIMURA (1935).

Während diese Forscher also die Existenz eines Ultravirus deshalb ablehnen, weil die im Anschluß an dessen Injektion bei Meerschweinchen gefundenen säurefesten Stäbchen im gleichen Prozentsatz auch bei den Normaltieren festgestellt wurden, begründen andere Forscher z. B. FERRANTI (1931), BIJL und SIESTROP (1931) u. a. ihre Ablehnung damit, daß sie diese Stäbchen weder bei ultravirus gespritzten noch bei Normaltieren fanden.

Eine Reihe von Autoren steht auf dem Standpunkt, daß Ergebnisse von Kerzenfiltrationen überhaupt nicht beweisend seien, da niemals auszuschließen sei, daß nicht doch intakte Bakterien die Kerzen (evtl. an Sprungstellen) passiert hätten, welche dann die dem Ultravirus zugeschriebenen Erscheinungen hervorriefen.

MOROSOWA (1929) lehnt das tuberkulöse Ultravirus ab, weil die intradermale Tuberkulinreaktion nicht nur durch Einspritzen von sog. Tuberkulose-Ultravirus, sondern auch von abgetöteten Tuberkelbacillenmaterial ausgelöst wurde. Ebenso konnte angeblich HABABOU-SALA (1929) mit auf 80° erhitztem Tuberkelbacillenfiltrat und mit Tuberkulin ein gleiches Krankheitsbild erzeugen, das andere Autoren auf eine filtrable Form des Tuberkelbacillus zurückführen. CAPUANI (1932) spritzte je 15 Meerschweinchen mit frischem Filtrat von tuberkulösem Material und 15 andere mit dem gleichen, aber bei 120° sterilisiertem Material. In beiden so behandelten Tierserien wurde angeblich das gleiche Ergebnis erzielt sowohl bezüglich der Kachexie wie bezüglich der tracheobronchialen Drüsenerkrankung. Die letztgenannten Autoren sehen infolgedessen die durch das sog. Ultravirus bedingten Phänomene als Ausdruck einer toxischen Ursache (Tuberkulin) an.

SZULE (1931) wiederum ist der Meinung, daß selbst sterile Bouillon, ferner die Extrakte normaler Meerschweinchenorgane, reichlich nephroses Eiweiß enthaltender Harn und Tuberkulin ebensogut wie die Filtrate von Tuberkelbacillenglycerinbouillon, sowie von Organen tuberkulöser Meerschweinchen

nach Verimpfung in die Lymphdrüsen eine Drüsenvergrößerung bewirken könnten. Der Autor hält also die durch das sog. Ultravirus hervorgerufenen Erscheinungen überhaupt für unspezifischer Natur.

Ähnliche Einwände wie die hier für das Tuberkuloseultravirus genannten sind zum Teil auch gegen die Angaben betr. filtrierbare Entwicklungsstadien anderer Bakterien erhoben worden.

Eine Kritik sowohl der Angaben betr. die Existenz eines bakteriellen Ultravirus, wie insbesondere der ablehnenden Feststellungen erfolgt am Schluß der Gesamtliteraturübersicht.

Schließlich ist es noch notwendig, in diesem Zusammenhang das TWORT-D'HÉRELLEsche Phänomen zu nennen, da der Übergang von Bakterien in eine gelöste filtrierbare Phase seit 1917 überwiegend nur unter diesem Gesichtspunkt gesehen wird. D'HÉRELLE deutete diesen Vorgang als Befall der Bakterien durch besondere Bakterienparasiten, die er „Bakteriophagen“ nannte; eine allgemeine Anerkennung fand diese Deutung nicht; im Zusammenhang mit den vorstehend beschriebenen Bakterienformen sind besonders jene Angaben von Bedeutung, die sich mit dem Wiederauskeimen phagengelöster Bakterienkulturen sowie mit dem spontanen Auftreten des lytischen Prinzips beschäftigen, während über das unterscheidende Merkmal der Übertragbarkeit des Phänomens in einem späteren Abschnitt (Bausteintheorie) gesprochen wird.

Daß Bakterien in Kulturen spontan sich auflösen und in einen invisiblen, filtrierbaren Zustand übergehen können, haben bereits 1892 KRUSE und PANSINI in älteren Bouillonkulturen von Pneumokokken, deren Wachstum aufgehört hatte, gesehen.

Ähnliche Beobachtungen machte Löw (1899) mit Mischkulturen, die das *Bact. pyocyaneum* vorherrschend enthielten. Mikroskopisch fanden sich im Bodensatz außer sehr vereinzelt Stäbchen nur feinkörnige, mit Fuchsinlösung färbbare Zerfallsprodukte der Bakterien.

R. EMMERICH sah (1899) in Bouillonkulturen von Schweinerotlaufbacillen nach kurzer Zeit eine Spontanagglutination eintreten, wobei sich die anfangs gleichmäßig verteilten Bacillen am Boden des Reagensglases zusammenballten. Während die Bouillon anfangs wie durch feinste Krystalle gleichmäßig getrübt erschien, klärte sie sich nach 2—3 Tagen auf, und am Grunde des Reagensglases saß ein kaum linsengroßes Häufchen von Bacillen, die beim Schütteln wie ein Convolut ineinander verschlungener und verklebter, feinsten Fasern in der Flüssigkeit flottierten, wobei die schleimige Fasermasse noch am Boden festhielt; nach mehrfacher Übertragung dieses Bodensatzes auf neue Kulturen wurde die Bacillenmasse fast vollständig bis auf mikroskopisch kaum mehr wahrnehmbare Partikelchen aufgelöst.

HARTIG beschreibt einen ähnlichen Vorgang bei höheren Pilzen, bei denen ältere Partien des Pilzmycels einer spontanen Auflösung verfallen können.

DANYSZ (1900) stellte spontane Auflösung von Milzbrandstäbchen fest.

D'HÉRELLE erwähnt, daß im Laboratorium von HAFFKINE Pestkulturen im Laufe von Stunden sich wiederholt aufhellten, so daß die Flüssigkeit fast völlig klar wurde.

Im Jahre 1917 machte D'HÉRELLE Mitteilung über einen invisiblen, gegen Ruhrbacillen antagonistisch wirkenden, Berkefeldfilter passierenden Mikroben. Er berichtete, daß er bei Ruhrrekonvaleszenten das Zusammenfallen des

Verschwindens der Ruhrkeime mit dem Auftreten dieses auf Kosten der Bakterien lebenden Parasiten festgestellt habe. Das lytische Prinzip bzw. der filtrable Mikrobe war serienweise fortzuchtbar. Er nannte diese „Mikroben“ „Bakteriophagen“.

Die Weiterzüchtung der Bakteriophagen ist nur möglich bei Gegenwart der entsprechenden Bakterien.

Die paradoxe Erscheinung, daß unter Bakteriophageneinfluß einzelne Kulturen an Stelle der Wachstumshemmung eine Wachstumsbeschleunigung erfuhren, wurde von einzelnen Autoren, z. B. von HADLEY, beobachtet.

Daß sich nach anfänglicher Klärung einer bakteriophagenhaltigen Bouillonkultur später die Bakterien wieder vermehrten, wurde bereits von D'HÉRELLE und später von anderen Autoren berichtet. Solche nach Ablauf der Lyse sich entwickelnden Kulturen bezeichnete D'HÉRELLE als „sekundäre“ Kulturstämme.

Bekanntlich wird das Endstadium der Bakteriophagie, die Auflösung der Bakterien, bei Einwirkung der Phagen durchaus nicht immer erreicht.

So fand BERGSTRAND bei einer Y-Kultur, das sie nach Phagenzusatz neben regulären irreguläre Formen bildete, die schleimig und schlecht agglutinabel waren und den Endonährboden röteten, während OTTO und MUNTER ähnliche Beobachtungen an FLEXNER-Stämmen machten.

D'HÉRELLE verglich das schleimige Wachstum der Bakterien, wie es unter Phageneinfluß auftritt, mit der Zoogloebildung, die mit dem von TWORT beobachteten Glasigwerden der Kolonien in Beziehung zu setzen ist.

Schon BORDET und CIUCA beschrieben die Kulturen (der ungelöst gebliebenen Keime) als dick, schleimig bzw. fließend.

1917 beschrieb GILDEMEISTER bei Stuhlausstrichen, besonders bei Ruhr- und Colibacillen, aber auch bei typhus- und paratyphusartigen Bakterien das Auftreten eigenartiger, unregelmäßiger, vielgestalteter Kolonieförmigkeiten, die er als Flatterformen bezeichnete und die zum Teil eine zäh-schleimige Beschaffenheit hatten; erst später stellte er fest, daß diese Formen auf den Einfluß von Phagen zurückzuführen waren.

Alle diese Beobachtungen wurden später von zahlreichen Autoren bestätigt und erweitert.

Auch das bereits von GILDEMEISTER erwähnte Zurückschlagen der „Flatterformen“ in normale Formen wurde weiterhin auch von BERGSTRAND, WOLLSTEIN, BORDET und CIUCA beobachtet.

Über die Natur des Bakteriophagenagens sind die Ansichten geteilt.

Während D'HÉRELLE von einem lebenden ultravisiblen Keim spricht, wobei er es offen läßt, ob dieser zu den Bakterien oder zu den Protozoen gehöre, oder ob er eine neue, bisher unbekannte Art primitiver Lebewesen darstellt, und SALIMBENI und später PETTIT die Mitwirkung eines Myxomyceten mit filtrierbaren Sporen vermuten, treten die meisten Autoren für ein von den Bakterien geliefertes lytisches Ferment ein.

Nach KUHN sind Bakteriophagen Mikroorganismen — „Pettenkoferien“ — die zusammen mit den Bakterien vorkommen. Sie befallen in Gestalt filtrierbarer Sporen die Bakterien, auf deren Kosten sie heranwachsen. Ihre Vermehrung findet nach stattgehabter Kopulation durch Teilung statt.

Alle Autoren, die mit Lysinen pflanzlicher Herkunft gearbeitet haben, halten nach SIBILIA das wirksame Agens für corpusculärer Natur und nicht für ein Enzym.

Bemerkenswert sind die Angaben über die Hitzeresistenz der Bakteriophagen.

Nach den ursprünglichen Feststellungen von D'HÉRELLE sollte das Lysin durch Erwärmen auf 65° vernichtet werden (während die Wirksamkeit der Fermente in wäßriger Lösung bereits im allgemeinen bei etwa 45° erlischt). Spätere Untersuchungen haben aber gezeigt, daß es eine gleichmäßige Temperatur für die Vernichtung der lytischen Wirkung nicht gibt. So fand A. KUTTNER bei ihren Typhusbakteriophagen als Grenze der ertragenen Hitze 75° bei 30 minutenlanger Einwirkung.

Bei Versuchen von TSCHANG KOVO NGEN und WAGEMANNs vertrug ein Typhusbakteriophage 80° C in den ersten Passagen, wurde aber in den späteren schon durch niedrigere Temperaturen zerstört.

IMMENDORF fand bei verschiedenen Paratyphuslysinen, daß sie unter sich in ihrer Hitzebeständigkeit verschieden waren. Während ein Filtrat bei 85° nach 30 Minuten, ein anderes erst bei 95° und nach 60 Minuten und ein drittes bei 101° nach 30 Minuten vernichtet wurde, wurde ein viertes, das vorher ein 1/2stündiges Erhitzen auf 100° im Dampftopf ohne Schädigung vertragen hatte, erst nach Erhitzen im Autoklaven bei 123° abgetötet.

Was die Herkunft der Bakteriophagen anlangt, so hatte bereits TWORT ihre Entstehung auf die Bakterien selbst zurückgeführt. Im Anschluß an die Versuche von TWORT hat in einem Falle schon GRATIA das lytische Prinzip aus Kulturen gewonnen, die von Aussaaten von Glycerinpockenlymphe stammten.

Nachdem dann BORDET und CIUCA auf Grund ihrer Versuche an intraperitoneal infizierten Meerschweinchen eine „viciation nutritive héréditaire“ der Bakterien als Quelle des Bakteriophagenlysins angesprochen hatten, berichtete BAIL, daß er in alternden Bouillonkulturen eines FLEXNER-Stammes bakteriophage Wirkung hätte nachweisen können.

Weiterhin haben OTTO und MUNTER systematische Versuche angestellt und die Bakteriophagen aus Bakterien allein gewonnen.

Ferner sah OGATA in alten Kulturen Bakteriophagen entstehen und später haben zahlreiche Autoren das gleiche beobachtet.

Diejenigen Autoren, wie SCHURMANN u. a., die das Bakteriophagenagens mit den filtrierbaren Virusarten vergleichen bzw. von einem infektiösen, filtrablen Virus der Bakterien sprechen, sind also gezwungen, sich mit der autochthonen Entstehung dieses Virus, die offenbar nicht zu bestreiten ist, auseinanderzusetzen.

Eine andere Frage ist die, ob die durch Phagenwirkung gelösten Bakterien tot sind oder ob sie lediglich in ein invisibles Stadium übergegangen sind, aus dem sie sich unter geeigneten Umständen wieder zu ihrer normalen Bakterienform zurückentwickeln können.

Daß aus phangelösten Bakterienkulturen sich später unter Umständen wieder „Sekundärkulturen“ der Ursprungsbakterien entwickeln können, haben schon D'HÉRELLE und nach ihm viele andere Autoren beschrieben.

Die Frage ist naturgemäß berechtigt, wie sich diese unter Phageneinfluß entstandenen zunächst hypothetischen, invisiblen Bakterienformen im Tierkörper verhalten, ob sie sich dort vermehren können, ob sie gegebenenfalls pathogen sind oder gegenüber den Ausgangsbakterien ein in bezug auf Pathogenität verändertes Verhalten zeigen usw.

Nachdem FRIEDBERGER (1915) vermutet hatte, daß eine besondere Erscheinungsform des *Proteus X₁₉* das fleckfiebererzeugende Agens sei, und ebenfalls BAIL in den Splittern des *Bacterium proteus X₁₉* das im Meerschweinchen fortführbare Fleckfiebertivirus sah, teilte FEJGIN (1927) mit, daß sie mit *X₁₉*-Lysin experimentell typisches Fleckfieber erzeugt habe, kenntlich an der Kurve, die der durch Gehirnvirus hervorgerufenen gleicht, und an der gekreuzten, allerdings nur teilweisen Immunität; Befunde, die aber von OTTO und MUNTER nicht bestätigt werden konnten.

Ähnlich wie FRIEDBERGER und MEISSNER konnte angeblich FEJGIN mit einer durch Bakteriophagen gelösten, filtrierten Typhuskultur bei Meerschweinchen Typhus erzeugen, wobei sie fand, daß die filtrierbare Form die gleichen pathogenen und antigenen Eigenschaften besitzt wie die nichtfiltrierbare Kultur.

HAUDUROY beobachtete in den Faeces von drei Rekonvaleszenten, die Bakteriophagen enthielten, filtrierbare Formen von Enterokokken, einem *Vibrio* und einem nicht agglutinierenden Typhusstamm, die erst nach einigen Passagen normale Kolonien bildeten. Über ähnliche Beobachtungen berichtet er bei bebrüteten Filtraten von typhusbacillenhaltigem Brunnenwasser (zahlreiche gramnegative, unregelmäßig gefärbte Granula von verschiedener Größe). Diese granulären Formen sind nach OTTO wahrscheinlich identisch mit den sog. Protobakterien von D'HÉRELLE und TOMASELLI, aus denen sich die sekundären Kolonien entwickeln sollen.

IZAR bebrütete das Kerzenfiltrat einer phagenlysierten Colikultur in Bouillon und auf festen Nährböden und beobachtete in vielen Fällen nach 28 Stunden bis 11 Tagen das Auftreten von kokkobacillären Formen.

PRYER beobachtete in den Filtraten phagenlysierten Staphylokokkenkulturen, die längere Zeit bei Zimmertemperatur standen, das Auftreten von sekundärem Bakterienwachstum, und zwar erschien ein grampositiver *Bacillus*, der in vielen Kulturen vom LÖFFLERSchen Diphtheriebacillus mikroskopisch nicht zu unterscheiden war.

HADLEY gelangt auf Grund seiner eingehenden Studien zu dem Schluß, daß der Bakteriophage entweder selbst ein Entwicklungsstadium in der Cyclogenie der zugehörigen Bakterien sei, oder aber ein funktionell aktiver akzessorischer, einem Entwicklungsstadium zugehöriger Faktor sei, wobei er unter akzessorisch ein komplementäres oder reziprok akzessorisches Agens versteht etwa im Sinne der Spermiumzelle zum Ei. Beide Elemente sind notwendige Komponenten eines Reproduktionsmechanismus, den viele, wenn nicht alle Bakterien notwendig durchmachen.

Mit diesen Feststellungen ist der Inhalt der „homogamen Theorie“ der bakteriophagen Wirkung nach HADLEY gekennzeichnet.

Was die morphologischen Verhältnisse anlangt, so entstehen unter dem Einfluß von Bakteriophagen auf Bakterien zunächst ähnliche runde oder ovoide Riesenformen der Bakterien, wie wir sie durch Einwirkung zahlreicher Salze, erhöhter Salzkonzentrationen usw. hatten entstehen sehen.

C. WOLLMANN (1925) schildert die besonders bei SHIGA-Bakterien (weniger bei *Coli*) auftretenden ovoiden Formen, die enorme Dimensionen (4—5 μ Breite und 8—15 μ Länge) annehmen können. Der Inhalt wird granuliert, und nach und nach verschwinden die großen Formen, und nur Granulationen sind zu

beobachten. WOLLMANN weist darauf hin, daß die hypertrophischen Elemente, welche Zeichen der Bakteriophagenwirkung aufweisen, sich in Teilung zu befinden scheinen.

Auch J. DA COSTA CRUZ beschreibt besonders große Formen, die sich unter bakteriophagischem Einfluß bilden („formes en cigare“).

Die Lyse selbst wird als plötzliches Verschwinden von Bakterien geschildert. Im Ultramikroskop wurden Granulationen verschiedener Größe beobachtet, die als Reste gelöster Bakterien aufgefaßt werden.

BRONFENBRENNER (1927) bestimmte die Vergrößerung der phagisch beeinflussten Zellen durch Viscositätsmessungen und stellte fest, daß das Volumen der Gesamtpopulation um das 6—12fache durch Bakteriophagenwirkung sich vergrößert; nach vollzogener Lyse erreicht die Viscosität wieder ihren normalen Stand. Der Vorgang der Lyse wurde in kinematographischen Aufnahmen festgehalten; es zeigte sich, daß zunächst die Zellen schwellen, plötzlich in weniger als 3 Sekunden die Zellumrisse unsichtbar werden, eine amorphe Masse von geringem Lichtbrechungsvermögen zurückbleibt, die im Zeitraum von 1 Minute ebenfalls verschwindet und nur eine Anzahl mehr oder weniger stark lichtbrechender Körnchen hinterläßt. Es wird die Vermutung ausgesprochen, daß vor Beginn dieses Prozesses das Cytoplasma in der Zelle gelöst wird.

E. KLIENERBERGER (1930) machte folgende Beobachtungen: Verwendet man eine geringere Menge bakteriophagen Lysats als Zusatz zur Gußplatte, auf welcher Colibakterien dicht aufgestrichen werden, so tritt in den ersten Stunden eine gewisse Bakterienvermehrung ein; schon nach 4 Stunden hat die Zahl der Bakterien stark abgenommen, vereinzelt erscheinen „Zwiebelformen“ und kugelförmige Zellen mit Vakuolen; nach 7 stündiger Bebrütung sind kaum noch einige Stäbchen zu finden.

Bei Verwendung einer Lysatmenge, die nach Bebrütung über Nacht einen durchbrochenen Rasen bzw. nur eine größere Zahl von bakteriophagischen Löchern ergibt, setzt zunächst überall eine starke Bakterienvermehrung ein; aber schon nach 4 Stunden kann mikroskopisch die Ausbildung von Löchern beobachtet werden. An den Lochstellen sieht man stets dickere gequollene Stäbchen und atypisch geschwollene Formen, stellenweise auch Mengen von schattenhaften, kaum noch sichtbaren Bakterien mit unscharfen Konturen, über denen einzelne klare, größere, stark färbbare Stäbchen lagern. Nach 7 Stunden findet sich stellenweise dichtes Wachstum; in der Mitte der Löcher und bis zu ihrem Rande liegen wolkige, schwach färbbare Massen, auf denen viele kugelige, teils stärker, teils schwächer färbbare Gebilde und andere leicht geschwollene atypische Formen wahrnehmbar sind. In ihrer Gestalt sind die abnormen Formen den Lithiumformen oft ähnlich; in ihrer Größe bleiben sie bei *Bact. coli* durchschnittlich weit hinter ihnen zurück.

Nicht nur bei Stäbchen-, auch bei Staphylokokken finden sich an den Lochstellen wolkige Detritusmassen, darauf vereinzelt und in kleinen Gruppen etwas geschwollene, stark färbbare Kokken.

Die bei Bakteriophageneinwirkung beobachteten morphologischen Veränderungen der Bakterien sind mithin außerordentlich ähnlich denjenigen, die von uns (siehe unten) durch eine Reihe unspezifischer Milieuveränderungen erreicht werden konnten. In beiden Fällen geht der Lyse bzw. dem Übergang

in die amorphe Phase zunächst die Entstehung atypischer Großformen voran, die — oft in wenigen Sekunden — zerfließen.

KUHN bedient sich zur Gewinnung seiner „Pettenkoferien“ aus gleichem Grunde mit Vorliebe des Lithiumchloridagars.

Daß in den auf Agarkulturen durch Bakteriophagen produzierten Löchern Sekundärkolonien der entsprechenden Bakterien entstehen können, ist eine ganz bekannte Erscheinung.

Aus dieser kurzen Zusammenstellung über filtrierbare bzw. ultraviolette Bakterienformen unter Einschluß des Bakteriophagenphänomens geht hervor, daß diese modernen Angaben nicht weniger zahlreich sind wie die früheren betr. das allgemeine Vorkommen keimfähiger granulärer Entwicklungsformen.

Sexuelle Vorgänge bei Bakterien.

Das amorphe Entwicklungsstadium der Bakterien, soweit es durch Zusammenschmelzen mehrerer Bakterien entstehen und weiterhin zur Neubildung von Bakterien Veranlassung geben soll, wäre selbst wohl die ausgeprägteste Erscheinungsform eines bei Bakterien möglicherweise vorkommenden sexuellen Geschehens.

Außerdem sind noch andere Arten des Austausches bzw. Zusammenwirkens plasmatischer und kernartiger Substanzen bei Bakterien beschrieben worden.

Schon 1872 teilte RINDFLEISCH mit, daß er oft zwei Bakterien miteinander vereinigt sah, und daß diese Vereinigung nicht eine Folge der Teilung sei.

KLEBS (1875) berichtete über einen „Akt der Verschmelzung oder Kopulation“ bei Bakterien derart, daß bewegliche Stäbchen anfangs oft die Gestalt kokkoider oder ovaler Gebilde haben, und daß diese nach wiederholter Berührung und Trennung schließlich permanent verschmelzen, und dann zu langen Stäbchen und Fäden auswachsen, welche später wieder in Rundzellen zerfallen.

Über einen ähnlichen Vorgang bei Spirochäten berichtete ALBRECHT (1881), und zwar beobachtete er in Blutkulturen bei 37° Recurrensspirochäten, die sich zuerst mit ihren Enden berührten und dann mehr oder weniger vollständig zusammenschlossen, so daß sie das Aussehen eines einzigen Organismus annehmen.

Nach kürzerer oder längerer Zeit trennten sie sich wieder. Aber der Autor betont, daß dieser Vorgang durch eine wahre Verschmelzung gekennzeichnet sei, und daß es sich durchaus nicht um eine gelegentliche Apposition zweier Zellen handelt.

Cytologische Untersuchungen führten RAYMANN und KRUIS (1904) zu der Überzeugung, daß Kopulation zwischen jungen Bakterienzellen keineswegs selten sei, und GAIDUKOW (1906) gelangt zur gleichen Ansicht.

Diese schon 1881 von ALBRECHT (s. oben) beschriebene Verschmelzung von Spirochäten ist später von weiteren Autoren wie SOBERNHEIM (1907), BREINL (1907), SCHELLACK (1907), MEIROWSKY (1914) und LEVY (1916) u. a. als echte Kopulation angesprochen worden, nachdem verschiedene Forscher diesen Vorgang als Ausdruck einer Längsteilung der Spirochäten angesprochen hatten.

Ähnliche Beobachtungen machte FUHRMANN (1906) mit 2 Tage alten Kulturen seines *Pseudomonas cerevisiae*. Er beobachtete, daß Stäbchen mit End-

anschwellungen einander unter Auftreten einer Verbindungsbrücke seitlich berührten. Er sagt: „Diese ganze Erscheinung erinnert sehr lebhaft an Bilder, wie wir sie bei Zygosporienbildung zu sehen gewohnt sind.“

DROBA (1901) berichtet über das Vorkommen von „Zygo- und Stylosporen“ beim Tuberkelbacillus, und MÜHLENS und HARTMANN dachten daran, daß die runden Gebilde, die sie bei Spirochäten fanden, Produkte eines vorangegangenen Befruchtungsvorganges sein könnten.

WHITE und AVERY (1909) beobachteten, daß die ovalen oder nierenförmigen „Knötchen“ der Lactobacillen entweder an dem Punkt lagen, wo sich zwei Bakterien berührten, oder daß jede von ihnen an der Stelle einen Seitenzweig bildet.

Wahrscheinlich der erste, der die Sporenbildung als einen primitiven Kopulationsakt deutete, war HUEPPE (1884), welcher sagte:

„Die Endosporenbildung erscheint mir als wirkliche Fruktifikation, als einfachste Form einer Art geschlechtlicher Fortpflanzung, der Kopulation, zur besseren Anpassung an die die Art bedrohenden Außenbedingungen.“

Der gleichen Ansicht war GAMALEIA (1900), und SCHAUDINN (1902) stellte auf Grund cytologischer Studien an der neuen großen Spezies *B. Bütschli* und *sporonema* die Theorie auf, daß die Endosporen das Resultat einer Autogamie benachbarter Zellen seien; diese Theorie wurde von RUZICKA (1910) später ausgebaut.

BAUR (1905) gelangte bei seinen Untersuchungen an Myxokokken zu ähnlichen Vorstellungen wie SCHAUDINN, und GROSS (1913) deutete die Arthrosporenbildung der Spirochäten ähnlich.

PARK und W. WILLIAMS (1914) sind ebenfalls geneigt, die Fusion der metachromatischen Granula, welche der Teilung der großen verzweigten Diphtheriebacillen vorausgeht, als eine Art primitiven Kopulationsprozesses aufzufassen.

VUILLEMIN (1888) spricht bei seinen Studien über den *Bac. radicola* von Zoosporen und sagt:

„Mitunter nähern sich diese Zoosporen und bleiben mit den zugespitzten Enden aneinander haften. . . . Die glänzenden Kügelchen sind oft den entgegengesetzten Flächen zugewandt. Wir wissen nicht recht, welche Bedeutung dieser Art von Konjugation zukommt.“

Zu einem bestimmten Zeitpunkt scheint es so, als ob eine wirkliche ‚Verbindungsnaht‘ eintrete, ohne daß die Zellen der Konjuganten sichtbare Veränderungen aufweisen.“

Er beobachtete weiter die Loslösung eines Körperchens, das sich schnell entfernte, während das andere unbeweglich wurde, an Größe zunahm und sich in ein gonidangiumähnliches Gebilde umwandelte.

Der Autor schließt:

„Man fragt sich, ob es sich nicht um eine Art von Befruchtung handelt, deren Ergebnis die Umbildung einer Zoospore in eine Spore ist.“

Ebenso wie VUILLEMIN war HARTLEB (1900) geneigt zu glauben, daß die Kopulation der Zoosporen von *B. radicola* zur Bildung von „Zygosporien“ führe.

HABERKORN (1882) beschreibt zum erstenmal einen deutlichen sexuellen Dimorphismus bei Bakterien. Er sah, wie kleinere Körperchen mit größeren verschmolzen und sich später zu Gonidangien entwickelten.

Praktisch die gleiche Beobachtung macht FERRAN (1885) beim Cholera-vibrio.

Er sah, wie kleine Gebilde, die er „Antheridien“ nennt, größere runde „Oogonien“ befruchteten, die später zu Gonidangien werden.

Seine Angaben wurden von DOWDESWELL (1889/90) bestätigt.

Bei Spirochäten ist sexueller Dimorphismus öfters von den Protozoologen diskutiert worden. So deutete z. B. Perrin die Aneinanderlegung dünnerer und dickerer Zellen von Spirochaeta Balbiani als „Konjugation männlicher und weiblicher Gameten“.

V. PROWAZEK, KRZYSTALOWICZ und SIEDLECKI (1908) und andere haben diese Ansicht geteilt, während sie von FANTHAM (1908), GONDER (1909), DOFLEIN (1909), DOBELL (1912) u. a. abgelehnt wurde.

MCDONAGH (1912) beschrieb bei Spirochaeta einen ähnlichen Befruchtungsvorgang, wie er beim Cholera vibrio von FERRÀN und DOWDESWELL beschrieben war.

Ein runder „Makrogamet“ wurde befruchtet durch einen „Mikrogameten“, der die typische Form einer Spirochäte zeigte, worauf sich eine „Zygote“ entwickelte, welche sich zuerst in vier Sporoblasten und später in zahlreiche „Sporozysten“ teilt.

Auch LÖHNIS beobachtete außer dem normalen Konjugationsmodus, den er praktisch in allen jüngeren Kulturen vom zweiten bis zum vierten Tage antraf, daß gelegentlich große Zellen von *B. azotobacter* und anderen Arten immer wieder von kleinen beweglichen Körperchen angegriffen wurden. LÖHNIS glaubt weiter, daß insbesondere die runden lateralen und terminalen „Regenerativkörperchen“ wahrscheinlich wahre Zygosporien sind, obwohl — ähnlich wie bei gewissen Pilzen — auch bei den Bakterien mitunter „Azygosporien“ an Stelle der Zygosporien treten könnten.

Inwieweit die Bildung und Keimung der Endosporen abhängig ist von einem vorangegangenen Akt der Autogamie oder Heterogamie, sollte nach LÖHNIS noch genauer untersucht werden.

Er denkt dabei an analoge Verhältnisse wie bei verschiedenen Pilzen, z. B. an die von DE BARY gefundenen Sporidien der Ustilagineen, welche in nährstoffarmen Substrat (z. B. Wasser) vor der Keimung kopulieren, während sie auf nährstoffreichem Nährboden ohne vorherige Kopulation keimen können.

Eine sehr detaillierte Schilderung eines Kopulationsvorganges bei Bakterien, und zwar beim *Chromatium Okenii* (purpurrotes Schwefelbakterium) lieferte FÖRSTER schon 1892. Er beobachtete jeweils zwischen zwei Individuen hyaline Verbindungsbrücken, die sich bei mikroskopischer Feineinstellung als zylindrische Stränge erkennen ließen, welche sich aus dem farblosen zentralen Teil des einen Individuums unter deutlicher Durchbrechung der rotgefärbten peripherischen Schicht und der farblosen Außenhülle in gleicher Weise in den zentralen Teil des zweiten Bakteriumkörpers hinein erstreckten. In der Mitte dieser Verbindungsbrücken zeigte sich eine knopfförmige Anschwellung, welche von einer zur Längsachse der Brücke senkrechten dunklen Linie ähnlich einer Scheidewand durchschnitten schien. Der Vorgang wird als Austausch von Stoffen der Zentralkörper, d. h. als Kopulationserscheinung gedeutet.

Diese Beobachtungen FÖRSTERS wurden von POTTHOFF (1921) und (1924) bestätigt, der ein oder mehrere Knospen bei *Chromatium violescens* beschrieb, die im Frühjahr und Herbst als Brücken zur Konjugation dienten. Das gleiche beobachtete er bei *Rhodospirillum photometricum* und bei *Pseudomonas*.

Ebenso bildet PETERSEN (1922) bei *Spirillum rubrum* ganz ähnliche angehängte Globuli ab.

Bei den Choleravibrionen beschreiben bereits CARILLON (1884) und CECI (1884) Fruktivikationsvorgänge.

KLEIN (1885) beobachtete, daß Choleravibrionen bei Zimmertemperatur nach einigen Tagen in Rundformen übergehen, welche sich später in zwei reguläre Kommabacillen aufspalten.

FERRAN (1885) machte ähnliche Beobachtungen in verdünnter Bouillon. Er nennt diese Rundformen „Oogonien“; außerdem beobachtet er im hängenden Tropfen kleinere runde Gebilde, welche als „Pollinoden“ die Oogonien befruchten. Später stießen dann die befruchteten Oogonien große Granulamengen aus, welche zu „muriformen“ Körperchen auswuchsen. Diese wiederum bildeten lange feine Fibrillen, die weiterhin zu typischen Vibrionen zerfielen.

ERMENGEM (1885) konnte die Granula und die muriformen Körper FERRANS bestätigen.

ALMQUIST (1893—1925) beschreibt für den *Typhusbacillus* u. a. Plasmodienformen und große Kugeln mit diploiden Kernen, während er in anderen Formen durch Reduktionsteilung entstandene haploide Kerne beobachtet. Aus dieser und anderen Beobachtungen wie dem Auftreten von „antheridienähnlichen Schläuchen“ folgert ALMQUIST das Vorkommen sexueller Vorgänge bei Bakterien, sagt aber, daß er Kopulation nie sicher beobachtet habe.

Nach SCHMITZ (1919) sind die Formen der Ruhr-Typhus-Coligruppe in dem Ausgangsbacillus potentiell gegeben. Ihre Entstehung könne nur durch einen Geschlechtsvorgang und eine Art von Generationswechsel erfolgen, über dessen besondere Form er nichts Näheres sagt.

MELLON (1925), der schon bei Hefen die Konjugation zweier Zellen nebst Zygosporienbildung gesehen hatte, beobachtet das gleiche bei Bakterien der Coli-Typhusgruppe, und zwar am deutlichsten bei „Involutionsformen“, aber auch bei Formen normaler Größe, besonders in sekundären, bei Eisschranktemperaturen gewachsenen Kolonien. Die Verschmelzung erfolgt direkt oder mittels Stielbildung.

Das Endresultat sind Kokkoide, die auskeimen können. In einer Zygosporie sieht man sporoide Gebilde, in den fadenförmigen Zellen spiralförmige Anordnung des Chromatins.

Solchen Zellen entsprechen wahrscheinlich die von NOVY und LÖFFLER beschriebenen peitschenförmigen Anhänge. Auch MEYERS bakterielle Plasmodien, eine Fadenverbindung zwischen zwei Zellen mit einem Chromatinkörnchen in der Mitte des Fadens, werden auf Zygosporienbildung bezogen und den Arthrosporen bei den Kokken die gleiche Bedeutung wie den Zygosporien bei den Bacillen zugeschrieben; in beiden Fällen handelt es sich um Formen, in denen eine Reorganisation vor sich geht, die neue Entwicklungsstufen und Variantenbildung einleiten kann.

Anpassung an ein neues Milieu wird durch Bildung einer Variante erklärt. Eine Rasse, in der die kokkoide oder gonidiale Phase im Lebenszyklus unterdrückt ist, eignet sich, solange diese Phase nicht durch dazu geeignete Lebensbedingungen wiederhergestellt wird, nach Ansicht des Autors nicht zu Variationsversuchen.

ENDERLEIN (1917—1925) beobachtet geschlechtliche Entwicklung besonders bei Choleravibrionen in Peptonwasser während der ersten 7 Stunden der Entwicklung. Das Vorstadium der geschlechtlich differenzierten Zellen, der „Gonit“, entsteht nach ihm aus der Gonidie bei Nahrungsmangel (z. B. in älteren Kulturen; auch infolge der Entwicklung von Licht und Wärme). Es setzt eine atypische Mychomitose (Urkernteilung) ein, bei der das Kernmaterial auf die Hälfte reduziert wird.

So entstehen die Gonite. Alte Kulturen, bei denen alle Gonidien zu Goniten entwickelt sind, wachsen auf festen Nährböden nicht mehr. Bringt man sie dagegen in Peptonwasser, wo die sich aus den Goniten bildenden Geschlechtszellen männlicher und weiblicher Art zur Vollziehung der Kopulation sich aufsuchen können, so setzt ein frisches Wachstum von Choleravibrionen ein. Auf diese Weise erklärt ENDERLEIN, daß alte Kulturen auf festen Nährböden nicht mehr auswachsen, auf flüssigen sich dagegen entwickeln können; er beobachtete die Entwicklung der länglichen (Spermit) und der weiblichen (Oit) Zellen aus den Gonidien mikroskopisch. Die von ihm abgebildeten Spermite sehen wie Spermafäden tierischer Organismen aus und bestehen aus einem Kopfstück, das den Kernanteil enthält, einem Verbindungsstück (Cytoplasmarest) und der kräftigen Geißel. Am Ende des Verbindungsstückes, an dem die Geißel entspringt, befindet sich ein einziges Körnchen, das „Centriolit“, das aus Urkernsubstanz besteht. Die weibliche Geschlechtszelle ist eine Cytoplasmakugel, die sich „taumelnd bewegt“ mit kurzer, schwach entwickelter Geißel, während das einzige Spermit in „intensivster Lebhaftigkeit umherjagt“. Bei der Befruchtung unterscheidet ENDERLEIN 3 Phasen: 1. Das Aufsuchen der weiblichen Zellen, wobei ein „Fünkchen von Bewußtsein“ erkennbar ist und am umschwärmten Ort suchende und stoßende Bewegungen ausgeführt werden. 2. Plötzliches Haften des Spermits mit folgender „Schüttelperiode“; im Anschluß streckt sich das Oit eiförmig in die Länge, das Spermit dringt an dem dem Urkern entgegengesetzten Punkte des Oits ein. 3. Vereinigung der Halbkern. ENDERLEIN will einige Male im Mikroskop den ganzen Verlauf der Kopulation am lebenden Objekt verfolgt haben.

Ferner beobachtete er auch öfters bei Kulturen verschiedener Bakterien ein Zusammenfließen und eine Lösung von Zellen, ohne diese Erscheinung genauer deuten zu können.

Er ist der Ansicht, daß es sich bei einem großen Teil der von LÖHNIS angeführten entsprechenden Beobachtungen (Symplasmastadium) um Bakteriophagenwirkung handelt und nähert sich damit der Anschauung ARKWRIGHTS, der in der Bakteriophagenwirkung einen sexuellen Vorgang sieht (s. unten).

STEWART (1927) deutet die an einer großen Zahl von coliähnlichen Stämmen untersuchten Stammesvariationen teils als Mutationen, teils als echte MENDELSche Faktorensplaltung. Die beim Wachstum von *B. coli mutabile* in den Hauptkolonien auftretenden Knöpfe („papillae“) hält er für geschlechtliche Organe und weist auf ihre Ähnlichkeit mit den Fruktifikationen höherer Hyphomyceten hin; *Coli commune* und *Coli communior* sowie FRIEDLÄNDER-Bakterien werden als MENDELSche Varianten einer Art aufgefaßt.

Mutabile sei die heterozygote, *Paracoli* die rein recessive Form. Die Formen, welche Kohlehydrate nicht angreifen, sollen einen die Vergärung hemmenden Faktor besitzen.

Geht er durch die MENDELSche Spaltung verloren, so entsteht eine für den betreffenden Zucker „virulente“ Rasse. Ähnlich denkt sich Verfasser die Entstehung tiervirulenter Rassen.

In einer weiteren Arbeit über „Alternate asexual and autogamic phases“ bei Bakterien der Typhus-Ruhr-Coligruppe, erklärt er die Knopfbildung (d. i. „kritische Phase“) als Ausdruck autogamer Vorgänge. Diese Phase sei analog der Konjugation der Infusorien, indem sie erst beim Abflauen der ungeschlechtlichen Vermehrung beginnt. Die kritische Phase tritt so lange nicht auf, wie man — durch tägliches Überimpfen — das Abflauen der ungeschlechtlichen Vermehrung verhütet. Dagegen setzt sie um so rascher ein, wenn man, z. B. durch dicke Aussaat, die ungeschlechtliche Vermehrung abnorm früh zum Stillstand bringt. Die beobachteten Variationen zeigen eine gewisse Ähnlichkeit mit der MENDELSchen Spaltung; die vorhandenen Abweichungen von dieser lassen sich erklären durch Unterschiede zwischen auto- und amphigamer Konjugation bzw. der Chromatinanordnung der Bakterien und der höherer Organismen.

HADLEY (1926 und 1932) hält die bakteriellen Entwicklungszyklen, in denen auch eine sexuelle Phase erscheint, für die Ursache der Mikrobendissoziation und formulierte diese Theorie in folgender Weise:

Bei Veränderung der äußeren Verhältnisse wird der S-Typ umgewandelt; dabei findet eine Kernerneuerung durch Konjugation verschiedener Zellen, die sexuell differenziert sein können, statt. Die alte Kulturform verschwindet; durch Fragmentation oder Sprossung der vereinigten Zellen (Zygoten) treten neue Elemente, oft in Form von Kokken oder Kugeln, auf, die zum Teil auch ultramikroskopisch, filtrabel und unkultivierbar sein können; aus ihnen entsteht eine neue oder auch die ursprüngliche Bakterienart.

Im Zusammenhang mit dem Problem der Dissoziation bzw. nur als besondere Erscheinungsform derselben steht nach HADLEY die Bakteriophagie. Er widmet diesem Vorgang eine besondere Theorie („Homogamic theory“).

Danach ist der Bakteriophage ein winziges, von der Bakterienzelle abstammendes Körperchen, das eine Art Befruchtung der sentiven Zelle bewirkt und diese zu einer besonderen Entwicklungsart anregt, deren Folge Auflösung der empfindlichen Bakterien und Aufkommen neuer Zellformen ist. Obwohl, wie HADLEY selbst zugibt, manche Tatsachen mit seiner Theorie nur schwer in Einklang zu bringen sind, hält er sie doch für eine brauchbare Arbeitshypothese.

Übrigens betont HADLEY in seiner Arbeit „Bakteriendissoziation und der Mutationsmythus“ (1927), daß bislang keinerlei echte Mutationen bei Bakterien nachgewiesen seien. Die als solche angesprochenen Erscheinungen stünden vielmehr mit dem normalen Entwicklungszyklus der betreffenden Arten in engem Zusammenhang; es handle sich um stabilisierte Cyclostadien. Insbesondere weist er die von D'HERELLE und BORDET vertretene Ansicht zurück, nach der als Folge von Bakteriophagie Mutationen entstünden. Hierdurch träte vielmehr nur eine Beschleunigung der normalen Dissoziation in teilweise stabilisierte Cyclostadien der geprüften Spezies ein.

KÂS (1928/29) beobachtet bei Knöllchenbakterien auf Agar- und Gelatine-nährböden nach 2—4 Tagen sexuelle Fortpflanzung mittels Konjunktion, ferner Bildung von Gonidien, Regenerativkörperchen, Gonidangien, Exosporen, Arthrosporen, Mikrocyten, Symplasmen und Zooglooen.

DE PETSCHENKO (1930) schildert bei Mikroorganismen der Azotobaktergruppe zwei Entwicklungsstadien: das der Propagation und das der Fruktifikation.

STAPP und BARTELS (1932) beobachteten fortlaufend unter dem Mikroskop die Bildung der für den Entwicklungskreislauf der *Pseudomonas tumefaciens* charakteristischen Bakteriensterne; dabei findet die Zusammenlagerung durch eine Plasmaverbindung der Einzelindividuen statt. Verfasser glauben, daß es sich dabei um eine Kopulation, also einen Sexualvorgang handelt, halten jedoch für ihre endgültige Stellungnahme den noch zu erbringenden Nachweis einer Kernverschmelzung für nötig.

BADIAN (1933) beschreibt einen Autogamievorgang bei *B. subtilis* und *mycoides*. In diesen Bakterien stellte er färberisch ein „Chromosom“ dar von stäbchenförmiger, an den Enden oft kugelig verdickter Gestalt, das frei im Plasma liegt und während der Zellteilung eine Längsteilung erfährt, wobei es sich in Querlage stellt.

Vor der Sporenbildung verschmelzen zwei Tochterchromosomen an ihren Schmalseiten (Autogamie); nach der Verschmelzung erfolgt zweimalige (Tetraden-) Teilung; von den 4 Tochterchromosomen geht 1 in die Spore (Reduktionsteilung); die anderen werden abgestoßen. Die Spore der Bakterien soll dem *Myxococcus*keimstäbchen bei den *Myxobakterien* homolog sein.

Nach UHER (1936) durchläuft *B. typhi* einen Entwicklungszyklus, in dem als einzelne Phasen Zweiteilung, Knospung und geschlechtliche Vermehrung genannt werden, letzteres durch Bildung und Vereinigung von Einzelwesen, die sich voneinander durch die Menge der Kernsubstanz und durch die Form unterscheiden.

Bemerkungen zu vorstehender Literaturübersicht.

Bei einem Überblick über die gesamte Pleomorphismusliteratur, von der hier nur ein kleiner Ausschnitt gegeben werden konnte, gelangt man zu folgenden Feststellungen:

1. Die moderne Literatur betr. andere bakterielle Vermehrungsweisen als die der Querteilung ist kein „revolutionäres“ Novum der Nachkriegszeit oder unseres Jahrhunderts, sondern die Angaben sind so alt wie die wissenschaftliche Bakteriologie selber.

2. Vergleicht man zahlenmäßig die Gesamtheit der positiven mit den negativen Angaben auf diesem Gebiet, so kommt man zu dem Schluß, daß die Mehrzahl der Autoren, die sich überhaupt experimentell mit diesen Problemen beschäftigt haben, das Vorhandensein auch anderer bakterieller Vermehrungsweisen neben der Querteilung annimmt.

3. Würde man den schwierigen Versuch machen, die Angaben je nach wissenschaftlichem Ansehen des Autors qualitativ verschieden zu bewerten, so müßte man feststellen, daß sich laufend die Namen der angesehensten Bakteriologen, unter anderen die meisten Entdecker von Krankheitserregern, unter den Autoren befinden, welche verschiedenartige Vermehrungsweisen für die Bakterien beschreiben.

4. Wenn namhafte Autoren, wie z. B. KUHN, beklagen, daß ihre in jahrzehntelanger ernster Forscherarbeit ermittelten Beobachtungen von einem Forschungsinstitut „durch einen Medizinalpraktikanten“ mit ablehnendem

Ergebnis nachgeprüft wurden, und wenn man weiterhin positive Beobachtungen schließlich doch höher bewerten muß als negative, so scheint sich das Gewicht der positiven Angaben gegenüber den ablehnenden noch weiter zu erhöhen.

Die Einwände, welche gegen die oben skizzierten Angaben der Pleomorphisten erhoben werden, sind folgende:

1. Die untersuchten Kulturen seien entweder von vornherein keine Reinkulturen gewesen, oder sie seien im Verlauf der Arbeiten sekundär verunreinigt worden. Diese Möglichkeit ist naturgemäß fast immer gegeben. Ist es aber berechtigt, mit diesem Hinweis die gesamte Pleomorphismusliteratur abzutun? Ist es überhaupt unter allen Umständen notwendig, zwecks Studiums verschiedener möglicher Entwicklungsgänge mit Reinkulturen zu arbeiten? Wenn ja, so muß man allerdings die gesamten Angaben der vorkochianischen Ära außer acht lassen. Soweit es sich aber um die Lebendbeobachtungen unter dem Mikroskop und nicht um Deutungen handelt, ist es fast bedeutungslos, ob man seine Beobachtungen an Rein- oder Mischkulturen macht. Das gilt vor allem für jenen Typ von Beobachtungen, die sich mit dem granulären Zerfall von Bakterien und dem Wiederauskeimen der Granula sowie mit den amorphen Entwicklungsphasen befassen; denn für die allgemein interessierende Frage, ob es überhaupt bei irgendeinem Bacterium oder sonstigen Lebewesen eine solche Bildungsmöglichkeit gibt, ist es unerheblich, an welchem Keim sie beobachtet wurde. Will man andererseits die Kontinuität der laufenden Beobachtungen bestreiten, so ist ein Irrtum an Reinkulturen genau so gut möglich wie an Mischkulturen. In all den Fällen, in denen laufende Lebendbeobachtungen unter dem Mikroskop genau beschrieben sind und die Beschreibung nicht die Möglichkeit eines technischen Irrtums erkennen läßt, müßte man schon unmittelbar die Glaubwürdigkeit des Autors anzweifeln, wenn man seine mitgeteilten Beobachtungen ablehnen wollte; in den Fällen allerdings, in denen verschiedene bereits als selbständige Arten beschriebene Bakterien als in einen gemeinsamen Entwicklungszyklus hineingehörig beschrieben werden, ist die sichere Reinkultur eine Voraussetzung; es sei denn, daß die Umwandlung wieder laufend mikroskopisch beobachtet wurde und die Umwandlungsprodukte mit Hilfe des Mikromanipulators isoliert wurden; das ist jedoch anscheinend nur bei wenigen dieser Angaben geschehen. Deshalb werden derartige Mitteilungen — nicht ohne Grund — gewöhnlich besonders skeptisch beurteilt, obwohl bei den anderen niedrigen Organismengruppen die Entwicklung der systematischen Kenntnisse denselben Weg gegangen ist. Man könnte aus Analogiegründen ähnliche Verhältnisse bei den Bakterien durchaus erwarten.

Weil es bislang nicht möglich ist, ohne Mikromanipulator die Reinhaltung von Kulturen über mehrere Passagen hinweg so sicher zu garantieren, daß kein theoretischer Einwand hinsichtlich einer Verunreinigung möglich wäre, so sind alle Angaben über Verwandlungen von einer Bakterienspezies in eine andere mit einem bei jeder Überimpfung steigenden Unsicherheitsfaktor verbunden. Das gilt selbst dann, wenn von sicheren Einzellkulturen ausgegangen wurde; absolut sichere Reinkulturen in flüssigen Nährböden lassen sich — abgesehen vom hängenden Tropfen — bislang überhaupt nicht herstellen. Dies gilt bereits für den Fall, daß es nur mikroskopisch eindeutig sichtbare Bakterienformen gäbe; für den Fall jedoch, daß invisible Entwicklungsphasen von Bakterien diskutiert werden, wie es ja der Fall ist — gibt es überhaupt keine sicheren

Reinkulturen mehr; so ist es begreiflich, wenn sich gegen eine Anzahl solcher Angaben betr. Umwandlungen von einer „Bakterienart“ in die andere beträchtliche Zweifel erheben. (Umwandlung der Arten ist aber etwas ganz anderes als „Generationswechsel“.)

Andererseits muß man solchen Einwänden gegenüber gerechterweise feststellen, daß die Ergebnisse der orthodoxen Schulbakteriologie mit gleichen — hier wegen ihrer Unexaktheit beanstandeten Methoden — gewonnen worden sind; die von ihr vorgenommenen Interpretationen von Versuchsergebnissen lassen sich — sofern nicht die Forderung nach zweierlei Maß aufgestellt wird — mit den gleichen Begründungen bezweifeln, wie es unter anderem JÜRGENS (s. oben) tat, der aus epidemiologischen Erwägungen heraus von dem „Zusammenbruch eines erstarrten Systems von Theorien in der Bakteriologie spricht“. Die Frage der theoretisch sicheren Reinkulturen scheint uns zumindest für einen Teil der Pleomorphismusprobleme nicht vordringlicher als für das bakteriologische Arbeiten schlechthin.

Soweit Umwandlungen von zur Zeit als selbständige Arten benannten Bakterien in andere behauptet werden, besteht heute die Forderung, mit Einzellkulturen zu beginnen, mit Recht; doch gibt es heute bereits zahlreiche Literaturangaben, die solche angeblich gelungenen Umwandlungen bei Einzellkulturen beschreiben; übrigens gehört unter anderem das ganze Kapitel der „Bakterien-dissoziation“ hierher.

2. Ein weiterer Streitpunkt ist die Frage, ob die auch von den Gegnern des „Entwicklungspleomorphismus vielfach gesehenen atypischen Formen, insbesondere die granulären und amorphen „Phasen“ belebt oder nur tote Zerfallsprodukte sind. Die eine Gruppe von Autoren teilt, zum Teil sehr anschaulich, mit, daß die Vermehrung unter dem Mikroskop genau verfolgt wurde. Die — übrigens sehr wenigen — Nachprüfer (z. B. wurde die ENDERLEINSche „Bakteriencyclogenie“ erstmalig 1930 von KLIENEBERGER in bescheidenem Umfange nachgeprüft), welche die Belebtheit dieser Formen bestreiten, begründen ihren Standpunkt damit, daß sie trotz langer mikroskopischer Beobachtung eine Weiterentwicklung dieser Formen nicht hatten beobachten können. Das kann jedoch verschiedene Gründe haben; schon ZOFF (s. oben) sagt von seinen „Gonidien“, man dürfe von ihnen nicht erwarten, daß sie — eben unter das Mikroskop gebracht — auch gleich auskeimen müßten. Längere Ruhe und Reifeperioden werden von vielen Autoren beschrieben. Außerdem spielen die Milieubedingungen eine große Rolle. Wollte z. B. jemand durch laufende mikroskopische Beobachtung von echten Endosporen, deren Entstehung er bereits vielleicht genau verfolgt hat, sich darüber orientieren, ob diese Gebilde belebt oder tote Zerfallsprodukte wären, so würde er zu dem Schluß kommen, daß es sich um unbelebte Gebilde handle, weil sie sich auch nach wochenlanger Beobachtung nicht verändern; denn Endosporen keimen auf der Nährbodenstelle, auf der sie entstanden sind, erfahrungsgemäß nicht wieder aus, sondern erst, wenn sie in ein frisches Medium gebracht werden. Ferner ist zu berücksichtigen, daß lange Mikroskopbelichtung mit der Zeit jedes Bakterienwachstum im Gesichtsfeld unterbindet; daß manche der „atypischen“ Formen, insbesondere die granulären, noch leichter durch Licht zu schädigen sind als die „Normalformen“, davon kann man sich durch eigene Beobachtung schnell überzeugen. Infolgedessen können solche unterschiedlichen Beobachtungsergebnisse sehr

wohl durch Unterschiede der Beobachtungstechnik auftreten. Bezüglich der angegebenen bakteriellen Virusphasen kann man sein Urteil betr. die Belebtheit dieser Phasen überhaupt nicht ohne weiteres von mikroskopischen Nährbodenbeobachtungen abhängig machen, insbesondere dann nicht, wenn man sie in „Reinkultur“ auf frische Nährböden bringt. Denn es ist bekannt, daß auch die sog. echten Virusarten bislang nicht auf künstlichen Nährböden züchtbar sind; trotzdem werden sie von den meisten Autoren für belebt gehalten. Auf diese Problematik wird in einem späteren Abschnitt einzugehen sein.

Der unter Umständen als Gegenbeweis geführte Nachweis, daß eine behauptete bakterielle Entwicklungsphase mit einem bereits bekannten Erreger identisch ist, und es sich infolgedessen um eine Verunreinigung handle, braucht aus weiter obengenannten Gründen nicht stichhaltig zu sein; auf die serologischen Unterschiede verschiedener Entwicklungsphasen, die von manchen Autoren beobachtet und von Gegnern als Beweis der Verunreinigung angesprochen werden, wird wieder in einem späteren Kapitel eingegangen werden. Der — z. B. von KOBLMÜLLER — geführte Nachweis, daß manche — mit Hilfe des Mikromanipulators isolierte — atypische Bakterienformen prozentual weniger vermehrungsfähig sind als die „Normalformen“, berechtigt nicht dazu, diese Formen als vital geschwächt anzusehen; denn soweit sich diese Formen über eine amorphe oder Virusphase hinweg vermehren, gelten auch hier die oben gemachten Bemerkungen über Viruszüchtbarkeit; außerdem jedoch werden — insbesondere bei mikromanipulatorischer Überimpfung auf andere Nährböden — viele Bakterien auch in ihren Normalformen derart geschädigt, daß sie nicht mehr weiterwachsen.

Die Einwände, die gegen die Existenz einer bakteriellen Ultravirusphase erhoben worden, sind oben schon näher genannt worden. Diese Einwände basieren jedoch größtenteils auf zu isolierter Betrachtung einer Einzelsituation, z. B. Existenz oder Nichtexistenz eines Tuberkulosevirus, und sind infolgedessen anfechtbar, wenn man diese Frage in den zugehörigen größeren Problembereich stellt. Daß z. B. das strittige Virus auf künstlichen Nährboden nicht züchtbar sei, besagt naturgemäß nichts gegen seine Existenz, insbesondere deshalb nicht, weil seine Züchtbarkeit nicht einmal von vielen Anhängern der Theorie des bakteriellen Ultravirus behauptet wird. Daß es auch im Tierversuch keine Erscheinungen hervorriefe, ist von vornherein nicht wahrscheinlich, da doch zum mindesten die filtrierbaren Tuberkeltoxine irgendwie wirksam sein müssen.

Wenn man andererseits die dem Tuberkulose-Ultravirus zugeschriebenen Befunde im Tierversuch lediglich durch Toxine bedingt erklären will, so muß man die Behauptung näher begründen; das ist zum Teil geschehen, und zwar einmal durch die Angabe, daß erhitztes Kerzenfiltrat sowie erhitzte Tuberkel-Bacillenkulturen die gleichen Befunde im Tierversuch hervorgebracht hätten wie das angebliche Ultravirus; man unterstellt dabei, daß das hypothetische bakterielle Ultravirus nicht hitzeresistent sei. Das ist jedoch erst zu beweisen. CORNIL und BABES sowie MARPMANN (1893) behaupteten, daß die angeblich vermehrungsfähigen Granula der Tuberkelbacillen (die evtl. filtrabel sind) sogar durch Kochen nicht abgetötet wurden; wenn man ferner, wie es ja mehrfach geschehen ist und infolgedessen hier zur Diskussion steht — die „Bakteriophagen“ als bakterielle Virusphase auffaßt, so müssen auch die Beobachtungstatsachen betr. Hitze-resistenz der Bakteriophagen Berücksichtigung finden. Es gibt aber (s. oben)

Angaben, daß Bakteriophagen erst bei 123° unwirksam wurden. Infolgedessen beweist die Gleichheit der Wirkungen von erhitzten und nichterhitzten Hartkerzenfiltraten — vorausgesetzt, daß sie erwiesen waren — nichts gegen die Existenz eines Ultravirus oder für die alleinige Wirksamkeit des Toxins. Außerdem liegen die Begriffe „Virus“ und „Toxin“ auf zwei verschiedenen Begriffsebenen insofern, als der Begriff Virus neben einer stofflichen Grundlage eine Aussage über eine weitere Vermehrbarkeit oder Entwicklungsfähigkeit macht, während der Begriff Toxin ein reiner Substanzbegriff ist. Wie alle Krankheitserreger — auch der Tuberkelbacillus — nur durch ihre gelösten Stoffe (vielleicht auch gelegentlich dem Wirtskörper entzogene gelöste Stoffe) pathogen wirken, so naturgemäß auch jedes Virus, wobei es einerlei ist, ob das Virus stofflich mit seinem Toxin identisch ist oder es produziert. Im Falle einer Diskussion über ein hypothetisches Ultravirus kann die Toxinbehauptung also nur den Sinn haben, die passagenweise Überzüchtbarkeit oder Entwicklungsfähigkeit des pathogenen Agens zu bestreiten; auch das ist mehrfach geschehen; aber das wiederum ist schließlich nur eine Behauptung oder Beobachtung gegen zahlreiche entgegengesetzte Beobachtungen und infolgedessen sachlich nicht entscheidend.

Die gleichen Erwägungen gelten übrigens auch für das Bakteriophagenproblem und seine Einbeziehung in die Diskussion bakterieller Entwicklungsstadien; hier gibt es bekanntlich folgende verschiedene Deutungen des TWORT-D'HÉRELLESchen Phänomens: Seine Ursache sei 1. ein invisibler artfremder Parasit, 2. ein von den Bakterien sezerniertes lytisches Ferment autokatalytischen Charakters, 3. der artfremde „Bakteriophage“ produziere das lytische Agens, 4. der artfremde „Bakteriophage“ vermöge einen sehr sichtbaren Entwicklungszyklus durchzumachen (Pettenkoferientheorie), 5. das Phänomen sei der Ausdruck des Überganges der Bakterien in eine filtrable bzw. invisible Entwicklungsphase, die stofflich mit dem lytischen Prinzip identisch sei oder dieses produziere. Auch hier unterscheiden sich die verschiedenen Anschauungen in erster Linie durch verschiedene Akzentuierung stofflicher und biologischer Prinzipien.

Daß es hier so wenig wie beim allgemeinen Virusproblem zu einer einheitlichen Deutung der Beobachtungen kommt, liegt vorerst offenbar daran, daß die von höheren Modellen abstrahierten Begriffe des Belebten in diesem unteren Größenbereich der strittigen Materie inhaltlos werden. Wenn — wie die obigen zur Zeit vertretenen verschiedenen Anschauungen zeigen — ein belebtes mit einem unbelebten autokatalytischen Prinzip verwechselt werden kann, so hört das Problem zunächst überhaupt auf, ein experimentelles zu sein; es wird vielmehr — wenigstens vorübergehend — ein philosophisch-erkenntnistheoretisches, darum nicht weniger wichtiges Problem. Es zwingt eventuell dazu, die Begriffe, die die Voraussetzung für jedes erfolgreiche wissenschaftliche Arbeiten sind, zu kritisieren und gegebenenfalls anders zu umgrenzen. Die in der Biologie und ihren medizinischen Anwendungsgebieten noch stark bemerkbare Abneigung gegen solche „philosophischen“ Spekulationen ist bekanntlich in den exakten Naturwissenschaften, besonders der Physik, und zwar sehr zum Vorteil dieser Wissenschaften, seit längerer Zeit nicht mehr vorhanden. In der Biologie hat die Existenz des Virus und der Bakteriophagen bereits zu einer Reihe Erörterungen seitens namhafter Forscher Veranlassung gegeben.

So sagt DOERR (1934) über dieses Problem:

„Es herrscht allgemein die Auffassung, daß die Annahme unbelebter Infektionsstoffe eine gewaltige Umwälzung bedeuten würde, während sich ihre Ablehnung in den gewohnten von HENLE vorgezeichneten und durch zahllose Analogien gestützten Bahnen bewegt. Das ist nicht oder nur zum Teil richtig. Im wahrhaften Sinne revolutionär ist die Vorstellung, daß es Organismen gibt, deren Ausmaße sich den Dimensionen der Eiweißmoleküle weitgehend annähern. Denn diese Idee zwingt uns, mit allem zu brechen, was wir bislang über das Leben zu sagen wußten. Sollte sich hierfür ein unwiderleglicher Beweis erbringen lassen, so stünden wir am Ausgangspunkt einer neuen Biologie, deren Auswirkung auf unser Weltbild mächtiger werden könnten als die Revolution, welche die Physik seit RUTHERFORD und EINSTEIN bis auf die Gegenwart durchgemacht hat.“ An anderer Stelle sagt DOERR: „Fragen, wie der Unterschied zwischen belebten und unbelebten Naturkörpern, die *Generatio aequivoca*, die Größenordnung als Existenzbedingung der Lebewesen, die Aufteilbarkeit der lebenden Substanz, treten beständig an uns heran, werden sich vielleicht von diesem Angriffspunkt aus erfolgreich beurteilen lassen, wenn man die Ziele und Methoden dieses Arbeitsgebietes nicht so eng begrenzt, wie das jetzt der Fall ist.“

Es ist auch im Falle des vorliegenden Problems nicht vermeidbar, zu diesen Fragen — in einem späteren Abschnitt — Stellung zu nehmen.

Der gegenüber dem bakteriellen Ultravirus gelegentlich erhobene Einwand, die ihm zugeschriebenen Beobachtungstatsachen seien unspezifischer Art, ist deshalb nicht überzeugend, weil nur wenige Teilbeobachtungen auf diese Weise erklärt werden könnten. Bezüglich der Frage der sexuellen Entwicklungsgänge bei Bakterien treten — ähnlich wie beim hypothetischen Ultravirus — wieder eine Anzahl begrifflicher Schwierigkeiten auf, die in der besonderen Bauart der Bakterien bzw. der ungenügenden Kenntnis derselben ihre Ursache haben. Dabei fällt auf, daß die Bakterien systematisch ganz isoliert betrachtet werden und daß bei der Deutung von Beobachtungen irgendwelche Hemmungen seitens allgemeinbiologischer Erwägungen offenbar nicht bestehen.

Es ist aber nicht belanglos, ob man die Bakterien als kernlose oder kernhaltige Organismen oder gar als nackte Kerne auffaßt. Bei einem derartigen Stand der Diskussion wird es von vornherein zum Problem, inwiefern eigentlich der für höhere bzw. zellige Organismen geprägte Sexualitätsbegriff überhaupt einer Anwendung auf bakterielle Objekte fähig ist; es erhebt sich — wie noch später gezeigt werden wird — die Frage, mit welchem Recht man letzten Endes überhaupt zwischen geschlechtlicher und ungeschlechtlicher Vermehrung unterscheiden will. Beim derzeitigen Stand der Kenntnis von der inneren Organisation eines Bacteriums würde man zunächst einmal in eine Diskussion über die Frage eintreten müssen, worin eigentlich bei den Bakterien das Wesen der angeblich ungeschlechtlichen Vermehrung durch ständige Querteilung bestehen soll; es wäre zu erklären, auf welche Weise das bei sexuellen Vorgängen auf zwei verschiedene Organismen verteilte Polaritätsprinzip, das die Voraussetzung für jedes Leben und schlechthin für jeden Bewegungsvorgang ist, im ungeschlechtlich sich vermehrenden Bacterium organisiert sein soll. Diese Frage nach der allgemeinen Struktur einer „vitalen Energetik“ ist keine müßige, und auf sie wird im experimentellen Teil zurückzukommen sein.

Was jedoch vor allem an der doch sehr umfangreichen Literatur über den Bakterienpleomorphismus und besonders die behaupteten amorphen und filtrablen Phasen auffällt, ist die Tatsache, daß die große allgemeine biologische Bedeutung dieser Angaben praktisch gar nicht diskutiert worden ist. Denn mag man im einzelnen auch über die innere Organisation eines Bacteriums denken wie man will, es besitzt aber doch unbestreitbare Kennzeichen des

Lebendigen; und von diesem sicher belebten Organismus wird sein reversibler Übergang in eine Entwicklungsphase behauptet, für welche es keine Kriterien des Lebens mehr gibt; und dieser Vorgang wird als Beobachtungstatsache so häufig und von ernstesten Fachgelehrten beschrieben, daß man beinahe nicht an der Richtigkeit dieser so häufig beschriebenen Beobachtungen zweifeln möchte; darüber hinaus werden derartige Angaben sogar für echte Einzeller mitgeteilt: es werden mithin Entwicklungszyklen beschrieben in einem Bereich, der unterhalb des bisher kleinsten anerkannten Bauelementes der belebten Materie, nämlich der Zelle, verläuft, also subcelluläre Entwicklungszyklen. Es besteht keine Diskussion darüber, welchen Gesetzen denn diese subcellulären Entwicklungsgänge folgen sollen, ob diese Gesetze den cellulären — ontogenetischen — Entwicklungsgesetzen ähnlich oder völlig verschieden gedacht werden müßten, ferner welche der vielen mitgeteilten Einzelbeobachtungen denn als Ausdruck solcher möglicher Gesetze aufgefaßt werden könnten usw.

Es ist mithin die Frage zu erheben, ob die verschiedenartigen strittigen und zur Zeit gar nicht verstehbaren Einzelbeobachtungen nicht vielleicht der Ausdruck eines bestimmten Gesetzes sind, dem die behaupteten „subcellulären“ Entwicklungsgänge folgen. Falls die Formulierung eines solchen Gesetzes, das die verschiedenen Beobachtungstatsachen verständlich machen würde, gelänge, so würden zumindest all diese Angaben erheblich an suggestiver Kraft gewinnen. Das würde in noch höherem Maße der Fall sein, wenn dieses evtl. zu formulierende Gesetz als spezieller Ausdruck einer übergeordneten nichtstrittigen Gesetzmäßigkeit erfaßt werden könnte. Damit wäre dann zumindest auch eine gemeinsame Basis gewonnen, von der aus eine einheitliche Beurteilung darüber möglich wäre, ob ein bestimmter experimenteller Befund im Sinne der Existenz solcher Entwicklungsgänge gedeutet werden oder als Beweismittel gegen sie verwendet werden kann.

Dieses Problem wird infolgedessen später im Abschnitt „Biologische Bausteinthorien“ genauer diskutiert werden.

Experimenteller Teil: Methodik.

Morphologische Beobachtungen an Bakterien lassen sich machen einmal am toten Material, d. h. an gefärbten Ausstrichen und zweitens an lebenden Bakterien.

Beide Methoden haben ihre Vorzüge und Nachteile. Bei Betrachtungen gefärbter Ausstriche kann man Ölimmersion und mithin stärkere Vergrößerungen anwenden, während man bei direkter Plattenmikroskopie nur mit Trockensystemen bei 500—600- und evtl. 900facher Vergrößerung arbeiten kann. Kulturen im hängenden Tropfen sowie Deckglasagarkulturen im hohlgeschliffenen Objektträger, die ja die Ölimmersionmikroskopie zulassen, eignen sich für die Sichtbarmachung sehr feiner Strukturen, insbesondere feiner Granula und besonders der „amorphen Phase“ nicht sonderlich; denn im hängenden Tropfen verlassen die feinen Formen infolge lebhafter Molekularbewegung, bewegliche Bakterien auch infolge Eigenbewegung, vielfach schnell das Gesichtsfeld und in der Deckglasagarkultur sind die feinen granulären und amorphen Bildungen durch die Agarschicht hindurch schwer einzustellen und nur schwer von Agartrübungen zu unterscheiden; außerdem trocknen die Objektträgerhohlgeschliffkulturen bei längerer Bebrütung zu stark ein.

Für unsere Lebendbeobachtungen wurde infolgedessen vornehmlich die direkte Plattenmikroskopie verwandt, zumal wir zur Herstellung von zahlreichen Einzellkulturen den Plattenmanipulator von KOBLMÜLLER und VIERTHALER benutzten, der eine andere Arbeitsweise ohnehin nicht zuläßt. Am geeignetsten für solche Untersuchungen erwies sich die von KUHN, LUTZ, KOBLMÜLLER u. a. empfohlene Beobachtung der Kulturen in PETRI-Schalen auf nicht zu dicker, möglichst klarer Nährbodenschicht.

Zur Betrachtung der Bakterienformen auf dem Agar wurde das von der Firma Reichert eigens für diesen Zweck hergestellte Okular mit hoher Brennweite und 60facher Eigenvergrößerung und Korrektur zur Benutzung ohne Deckglas in Kombination mit 7-, 10- oder 15fachem Kompensationsokular verwandt und so eine 420-, 600- und 900fache Vergrößerung erzielt. Bakterienformen, deren weitere Entwicklung durch mehrfaches Betrachten verfolgt werden sollte, wurden durch Tuschemarken auf dem Agar gekennzeichnet; das gleiche geschah bei den mit Hilfe des Mikromanipulators isolierten Formen.

Bei langer Untersuchungsdauer ist Verunreinigung der Platten, insbesondere durch Schimmelpilze und Luftkokken nicht zu verhindern. Infolgedessen ist es notwendig, jeweils mehrere gleichartige Platten anzulegen, die im Verlauf längerer Bebrütungs- und Beobachtungszeiten nach und nach geöffnet werden. Übrigens ist, wie oben in der Literaturkritik schon gesagt wurde, für eine Reihe von Untersuchungsobjekten, insbesondere die granulären und amorphen Formen, die Gefahr einer Mißdeutung durch sekundäre Verunreinigung gering, zum Teil überhaupt nicht gegeben. Bei der Lebendmikroskopie sind längere Belichtungsdauern zu vermeiden, da ein Teil der Formen, insbesondere gerade die strittigen granulären und amorphen Phasen, sehr lichtempfindlich sind; außerdem pflegt bei längerer Belichtung durch die Wärmestrahlung der Nährboden gerade an der Beobachtungsstelle infolge Eintrocknens leicht zu reißen; auch vorgeschaltete Strahlenfilter vermögen diese Schäden nur zum Teil zu beheben.

Die Beobachtung der Bakterien im gefärbten Präparat andererseits ist der Lebendbeobachtung wiederum in manchen Punkten überlegen; die Gewinnung eines großen systematischen Überblickes hinsichtlich der Beziehungen zwischen Form- und Milieuänderungen bei Bakterien gelingt zunächst am besten durch den gefärbten Ausstrich oder — um auch gleichzeitig die ursprünglichen Lagebeziehungen der Bakterien zu skizzieren, durch das Deckglasklatschpräparat. Ferner ist für das Studium der bakteriellen Innenstrukturen das gefärbte Präparat deshalb überlegen oder sogar unentbehrlich, weil es gestattet, durch mikrochemisch-analytische Färbemethoden in ihrem chemischen Aufbau differente bakterielle Innenstrukturen sichtbar zu machen. Das gilt vor allem für das Problem des Bakterienkerns und solcher granulärer Innenstrukturen, die laut Literaturangaben nach Auflösung der Bakterienmembran frei werden und sich zum Teil in dieser granulären Form weitervermehrten, zum Teil wieder zu Bakterien auswachsen sollen. Besonders auch für die Änderung der Innenstrukturen in Abhängigkeit vom Milieu, vom Kulturalter usw. sind gefärbte Präparate nicht zu entbehren. Vor allem können aber auch Färbungen unter Umständen wichtige Hinweise für die theoretische Deutung und Erklärung der gleichzeitigen Formänderungen geben.

Aus diesen Gründen beginnen wir zunächst mit der Darstellung verschiedener von uns verwandter Färbemethoden und der Kritik der für vorliegenden Zweck

in Frage kommenden Deutungsmöglichkeiten ihrer Ergebnisse, um anschließend die Beziehungen zwischen Milieuänderungen und Formänderungen bei Bakterien zunächst wieder am Präparat, anschließend am lebenden Objekt mitzuteilen.

Da es uns hier nicht auf Darstellung der jeweils für bestimmte Bakterien speziellen Verhältnisse, sondern nur auf Herausstellung allgemeiner grundsätzlicher Gesichtspunkte ankam, so sind die Beobachtungen möglichst knapp und schematisiert wiedergegeben.

Am Schluß jedes größeren Teilabschnittes findet sich eine kurze Zusammenfassung der Beobachtungen; am Ende eines Gesamtabchnittes werden diese Beobachtungen eingehender diskutiert und — soweit möglich — ein Versuch zu ihrer Deutung gemacht, besonders hinsichtlich der Bildungsprinzipien der beobachteten atypischen Formen.

Im Anschluß an den gesamten experimentellen Teil wird nach einer nochmaligen kurzen Gesamtzusammenfassung ein Entwicklungsprinzip der belebten Materie gekennzeichnet, das grundsätzlich von der derzeitigen Lehrmeinung über Aufbau und Entwicklung belebter Organismen abweicht. Infolgedessen wurde anschließend eine Besprechung der bestehenden Theorien über den Feinaufbau der belebten Materie und deren Kritik notwendig. Dabei geht die Kritik — im Anschluß an die vom Verfasser und zahlreichen anderen Autoren gemachten Beobachtungen — von der Fragestellung aus, ob es allgemeine, d. h. sowohl für die unbelebte wie für die belebte Materie gültige, Aufbau- und Entwicklungsgesetze gäbe bzw. ob Gründe für die Annahme grundsätzlich verschiedener Bauprinzipien für die unbelebte und belebte Materie vorhanden seien.

Die auf Grund dieser theoretischen Untersuchung herausgehobenen — anscheinend gemeinsamen — Gesetzmäßigkeiten werden im einzelnen mit den an Bakterien gemachten Beobachtungen verglichen. Dabei wird festgestellt, daß diese Beobachtungen durch die genannten Materieaufbaugesetze voll verständlich gemacht werden können.

In einer Schlußbetrachtung wird dann nochmals das gesamte Problem von der Seite der verschiedenen Beobachtungstatsachen sowie ihrer zentralen Deutungsmöglichkeiten kurz herausgehoben werden.

Bakterienfärbungen und ihre Deutung.

I. Biologische Deutung der GRAM-Färbung.

Alle Bakterien wurden unter anderem auch nach GRAM gefärbt. Dabei fiel auf, daß viele der auf verschiedensten Nährböden — zum Teil in stark atypischen Formen — gewachsenen Bakterien ihr Gramverhalten geändert hatten. So wurden z. B. von vielen normalerweise gramnegativen Stäbchen mächtige atypische, zum Teil hefezellenähnliche Formen gebildet, die sich teilweise oder vollständig als grampositiv erwiesen, während andererseits normalerweise grampositive Bakterien (Sporenträger, Kokken) atypische gramnegative Formen zeigten. Die genannten Riesenformen werden von manchen Forschern für pathologische Formen gehalten, die infolge von plasmoptytischen Vorgängen, also durch Wasseraufnahme entstehen und gewöhnlich nicht weiter entwicklungsfähig seien und zugrunde gehen sollen (FISCHER), während andere Autoren in ihnen normale Entwicklungsformen („Gonidangien“) der Bakterien sehen.

Verfasser legte sich die Frage vor, ob der Tatbestand, daß diese strittigen Formen meistens grampositiv sind oder wenigstens große, kernartig aussehende

grampositive Innenkörper zeigen, zur Entscheidung der genannten strittigen Frage herangezogen werden könne.

Die derzeitigen Theorien der GRAM-Färbung konnten für vorliegenden Zweck nicht benutzt werden, weil keine von ihnen in übergeordneter Weise den gesamten Tatsachenkomplex der Gramfärbungsbeobachtungen erklärt. Die Gramfärbungsunterschiede werden zurückgeführt auf Unterschiede der Ektoplasmadurchlässigkeit, oder auf Unterschiede im chemischen Aufbau der Bakterien (wobei der Reihe nach bestimmte Eiweißkörper, Stärke, Nucleoproteide usw. als substantielle Träger der Gramfärbbarkeit angegeben werden), auf Affinitätsunterschiede der Bakteriensubstanz zu den Pararosanilinfarbstoffen, auf die Gegenwart bzw. Abwesenheit autolytischer Enzyme, auf p_H -Unterschiede im Bakterienplasma, auf Dichteunterschiede der Bakteriensubstanz usw.

Da uns die Ermittlung einer umfassenden, dem gesamten bekannten Beobachtungsmaterial Rechnung tragenden Theorie der GRAM-Färbung aus einer Anzahl verschiedener Gründe schon früher notwendig erschien, so wurden die Grundlagen dieser Färbungsmethode in umfassenden Versuchen geprüft. Dabei wurde festgestellt, daß Objektträgerausstriche grampositiver Bakterien durch Vorbehandlung mit einer großen Anzahl von Reduktionsmitteln gramnegativ wurden, daß durch Nachbehandlung der reduktiv gramnegativierten Bakterien mit Oxydationsmitteln die Gramfärbbarkeit wiederherstellbar war.

Umgekehrt ließ sich die Gramfärbbarkeit auch durch Vorbehandlung mit Oxydationsmitteln beseitigen und durch Nachbehandlung mit Reduktionsmitteln wieder herstellen.

Diese Beobachtungen ließen zunächst daran denken, daß der materielle Träger der Gramfärbbarkeit chemisch definiert sei, und zwar entweder als Molekül mit einer leicht reduzierbaren und einer zweiten leicht oxydablen Gruppe, oder als ein Molekül mit einer Gruppe, die gleichzeitig leicht reduzierbar wie oxydierbar ist. Im letzteren Falle könnte man etwa an eine Aldehydgruppe denken, die durch Reduktion zum Alkohol oder durch Oxydation zur Säure die Gramfärbbarkeit aufhebt.

Dieser Forderung würde z. B. die im allgemeinen zum Kernaufbau benutzte Thymonucleinsäure entsprechen. Da die grampositiven Riesenformen zum Teil außerdem positive FEULGENSche Nuclealfärbung geben, so würde die Annahme von der Thymonucleinsäurenatur der gramtragenden Substanz besonders nahe liegen.

Daß jedoch solche chemischen Interpretationen der geschilderten Beobachtungstatsachen nicht oder mindestens nicht ausschließlich zutreffen können, geht aus verschiedenen anderen Beobachtungstatsachen hervor. Richtig ist zunächst nur, daß die Lage des Oxydations-Reduktionspotentials für den Ausfall der GRAM-Färbung wichtig ist, d. h. daß eine Gramfärbbarkeit nur in einem mittleren Bereich auftritt und daß eine Verschiebung desselben sowohl nach der oxydativen wie nach der reduktiven Seite die Gramfärbbarkeit aufhebt.

Weitere Versuche zeigten jedoch, daß außer Oxydation und Reduktion noch andere Antagonistenpaare von entscheidendem Einfluß auf den Ausfall der GRAM-Färbung sind.

So konnten grampositive Zellen, z. B. Hefen, durch Behandlung mit hypotonischen Lösungen gramnegativ, durch nachfolgende Behandlung mit hypertotonischen Lösungen wieder grampositiv gemacht werden. Es gelang ferner,

durch Reduktion oder Oxydation gramnegativierte Bakterien bzw. Hefen durch Behandlung mit hypertonen Lösungen wieder gramfärbbar zu machen, wie es auch gelang, durch Behandlung mit hypotonischen Lösungen gramnegativierten Zellen durch Oxydation die Gramfärbbarkeit zurückzugeben. Die Einzelkomponenten verschiedener Antagonistenpaare bzw. polarer Systeme können also für einander eintreten.

Das Gemeinsame in der Wirkung von hypertonen Lösungen verschiedenartiger Salze ist ihre aussalzende bzw. eiweißfällende Wirkung. Infolge der osmotischen Druckverhältnisse tritt außerdem, soweit noch möglich, Plasmolyse ein; beide Vorgänge bewirken eine Abnahme des Dispersitätsgrades, d. h. eine Substanzverdichtung. Umgekehrt tritt bei Einbringen, z. B. von Hefen in stark hypertone Lösungen Plasmoptyse, und zwar gelegentlich bis zum Platzen der Zellen ein; die hierdurch bewirkte Erhöhung des Dispersitätsgrades des Zellinhalts wird durch Abgabe von Eiweißbausteinen, wie schon früher mit Hilfe der Ninhydrinreaktion gezeigt wurde, weiter gesteigert. Plasmoptyseformen ursprünglich grampositiver Bakterien oder anderer Zellen (Hefen) werden mithin infolge Substanzverminderung gramnegativ.

Die atypischen Riesenformen von Bakterien, die unter nicht „normalen“ Züchtungsbedingungen, und zwar vornehmlich bei hohem Salzgehalt der Nährböden, entstehen, wurden nach dem Vorgang von FISCHER (1902/03) lange Zeit und zum Teil auch heute noch, für Plasmoptyse- und damit „Degenerationsformen“ gehalten. Es gehört eine ebenso verwickelte wie unglauhbare Theorie dazu anzunehmen, daß Bakterien entgegen allen sonst bekannten Beobachtungstatsachen und entgegen den Gesetzen vom osmotischen Druck in hypotonischen Lösungen Plasmoptyseformen bilden sollten; das hat übrigens FISCHER später selbst eingesehen, was nicht verhinderte, daß die Vorstellung von den plasmoptytischen Degenerationsformen auf Salznährböden in der Literatur noch sehr oft wiederkehrte, sogar heute noch zitiert wird.

In unseren Versuchen (s. unten) färbten sich aber die atypischen Riesenformen sogar an sich gramnegativer Bakterien grampositiv; es kann sich also ganz sicher nicht um degenerative Plasmoptyseformen handeln; vielmehr sind diese atypischen Formen nicht nur größer, sondern außerdem substanzdichter als die „Normalformen“; ihre Entstehung ist also auf einen aktiven Wachstumsvorgang zurückzuführen und muß mithin irgendeine biologische Bedeutung haben.

Außer den bisher genannten wurden von uns noch weitere am Ausfall der GRAM-Färbung beteiligte polare Systeme substantieller und biologischer Art ermittelt und an anderer Stelle eingehend beschrieben. Es wird vermutet, daß diese Einzelsysteme der Ausdruck eines übergeordneten gemeinsamen polaren Systems sind, das sich in der Gramfärbbarkeit manifestiert, jedoch wahrscheinlich ein allgemein gültiges biologisches Gesetz ist.

An dieser Stelle kam es uns zunächst darauf an, unsere an gramgefärbten atypischen bakteriellen Riesenformen gemachten Beobachtungen mit Hilfe obiger experimentell begründeter Erwägungen zu interpretieren. Es wird gefolgert, daß die Gramfärbbarkeit eines großen Teiles dieser Formen ihre Auffassung als plasmoptytische Degenerationsformen ausschließt. Im einzelnen werden die entsprechenden Beobachtungen bei Darstellung der verschiedenen Kulturversuche unten mitgeteilt.

II. Die färberischen Probleme der hypothetischen Bakterienkerne.

Bei dem Versuch, distinkte Inhaltsgebilde von Bakterien durch mikrochemische Methoden färberisch darzustellen und die ermittelte stoffliche Zusammensetzung des Gebildes in Richtung seines biologischen Wertes zu interpretieren, ist es notwendig zu wissen, ob eine bestimmte biologische Funktion, etwa die des Zellkernes, an eine bestimmte chemische Struktur des Gebildes gebunden ist und umgekehrt, ob eine bestimmte chemische Struktur immer denselben Leistungstypus involviert.

Was die chemische Struktur der Kerne anlangt, so kommt in ihnen eine Klasse von Eiweißsubstanzen vor, die von vielen Forschern (z. B. schon von KOSSEL, 1911) als geradezu spezifisch für den Kern angesehen werden, nämlich, wie der Name schon sagen soll, die Nucleoproteide. Nach Feststellung der Nucleoproteidnatur eines strittigen Gebildes würde man dann berechtigt sein, das Gebilde als Kern anzusprechen, wenn sicher feststände, daß Nucleoproteide tatsächlich nur im Zellkern vorkommen. Leider ist das nicht der Fall. Schon PFEFFER bezweifelte das „Kernmonopol“ der Nucleoproteide. Später weist namentlich A. MEYER (1904—1912) darauf hin, daß die Reservestoffe, die er als Volutin zusammenfaßt, der Hauptsache nach eine Nucleinsäureverbindung wären. REICHENOW (1909) schloß sich ihm an und bezeichnete direkt das Volutin als „Reservestoff für den Kern“. Bemerkenswert ist, daß nach diesem Autor in phosphorfreen Nährlösungen von *Haematococcus* kein Volutin gebildet wird. Das gleiche fand von HERRWERDEN (1917) für Pilze und DOFLEIN (1909) für *Polytomella*, und ebenso stellte PESCH (1924) fest, daß Diphtheriebacillen auf phosphorfreen Nährböden keine Polkörperchen bilden. SUMBAL (1913) will das Volutin sogar mit reinem Kernnuclein identifizieren, da die angegebenen Unterschiede im Verhalten gegen Wassereinwirkung, Säuren, Trypsin und gewisse Farbstoffe (Eosin) nur graduelle und keine prinzipiellen wären. ZALASKI zog bereits 1911 den Schluß, daß die Nucleoproteide selbst sowohl im Cytoplasma wie in den Kernen vorkämen und letztere „nur prozentisch reicher an diesen Substanzen“ seien. Nach TISCHLER (1922) liefern die Phosphatide des Cytoplasmas vielleicht das Material zur Bildung der Nucleinsäuren, und aus ihnen ergänzt sich dann die Kernsubstanz während ihres Wachstums oder ihrer Teilung.

Sind die Nucleoproteide einmal gebildet, so sind sie relativ stabil; jedenfalls werden sie beim Hungern der Zellen im allgemeinen am schwersten wieder in den allgemeinen Stoffwechsel einbezogen. Jedoch beschreibt ENDERLEIN (1925) eine Methode, die nucleoproteidhaltigen „Trophosomellen“ seines „Urkerne (Mych)“ bei Bakterien durch Hungernlassen derselben zum Verschwinden zu bringen. MASING (1910) macht darauf aufmerksam, daß der Gehalt des gefurchten und ungefurchten Seeigelleies an Purinbasen und Nucleinphosphor fast gleich ist. Das wäre aber kaum denkbar, wenn letzterer allein an die Kerne gebunden wäre, da ja die Kernmengen im gefurchten Ei ein Vielfaches von denen im ungefurchten Ei betragen. Infolge dieser Tatsachen, die sich noch vermehren ließen, ist es nicht mehr möglich, auf Grund der nachgewiesenen Nucleoproteidzusammensetzung eines strittigen Zellinhaltgebildes auf seine Kernnatur zu schließen.

Andererseits ist die Frage aufzuwerfen, ob es überhaupt statthaft ist, Analogieschlüsse von der chemischen Struktur des Kernmaterials höherer Organismen zu der des gesuchten Bakterienkerns zu ziehen und ein chemisch gleichgebautes Kernmaterial zu verlangen. Es ist nicht auszuschließen, daß chemisch gleich-

gebaute Gebilde bei Organismen verschiedener Entwicklungshöhe biologisch verschiedene Aufgaben haben, oder daß die gleiche biologische Bedeutung von Gebilden mit verschiedener chemischer Struktur einhergeht.

So sagt SCHUMACHER (1925) über die von ihm als Bakterienkern gedeuteten Gebilde aus, daß sie meistens — nicht wie die Zellkerne der tierischen Zellen — aus Nucleoproteiden, sondern aus „Karyoproteiden“ bestehen, und daß nur selten, nämlich dann, wenn keine Karyoproteide nachweisbar seien wie beim Gonococcus, Nucleoproteide am Aufbau des Zellkerns beteiligt seien; dabei rechnet er diese Karyoproteide, d. h. Verbindungen von Eiweiß mit einer „Karyoninsäure“, auf Grund ihrer schweren Hydrolysierbarkeit in wäßrigen Mineralsäuren und ihrer leichten Löslichkeit in Ammoniak und alkoholischer Salzsäure, zu den Lipoideiweißverbindungen. Auch in diesem Falle ist, abgesehen von der Deutung der chemischen Struktur des supponierten Kernmaterials an Hand ihres genannten chemischen Verhaltens, nicht zu entscheiden, ob das Gebilde, dessen Substanz sich analytisch so verhielt und daraufhin chemisch in der genannten Weise gedeutet wurde, biologisch tatsächlich Kernfunktion besaß. Die gleichen Bedenken lassen sich äußern gegenüber den durch die ROMANOWSKY-GIEMSA- oder die FEULGENsche Nuclealfärbung gewonnenen Ergebnissen.

Da zur Zeit der FEULGENschen Nuclealfärbung für die Bestimmung der Kernnatur eines fraglichen Gebildes von vielen Forschern großer Wert beigemessen wird, so seien die wesentlichsten Angaben über ihren Ausfall beim Versuch von Bakterienkernfärbungen genannt.

FEULGEN und ROSSENBECK (1924) konnten selbst keine Nuclealreaktion bei Stichproben von vier Reinkulturen nicht näher bestimmter Bakterien erhalten und haben sich auch gelegentlich bei Eiter-, Darminhalts- und Heuinfusionsuntersuchungen davon überzeugt, daß auch andere Bakterien keine Reaktion geben und also keine Thymonucleinsäure enthalten, was FEULGEN auch späterhin (1924 und 1926) bestätigt. Die gleichen Beobachtungen machen STAPP und BARTELS (1932) bei *Pseudomonas tumefaciens* während und nach der „Sternbildung“ sowie DA CUNHA und MUNIZ (1929) bei Spirochäten.

Auch VOIT (1925) hat bei vielen Bakterien (*Kartoffelbacillus*, *Bac. subtilis*, *B. pyocyaneum*, *B. typhi*, *B. coli*, Ruhr-, Diphtherie- und Tuberkelbacillen, *Spirillum volutans* u. a.), die in der Flamme fixiert, 4 Minuten lang in $n/1$ -HCl bei 60° hydrolysiert und $1/2$ Stunde mit fuchsinschwefliger Säure behandelt waren, keine Nuclealreaktion erhalten, wohl aber eine deutlich makroskopische Reaktion, nachdem er Bakterien in vielen Schichten aufeinander auf einen Objektträger gestrichen hatte, wobei die Bakterienansammlungen den gefärbten Stellen im Mikroskop entsprachen. Diese geringe Rotfärbung bei dicker Bakterien-schicht deutet VOIT als Beweis des Vorhandenseins von Thymonucleinsäure und damit als Beweis gegen die volle Kernlosigkeit der Bakterien. Er läßt auch zu, daß die Bakterien einen Teil der von ihm so gedeuteten Thymonucleinsäure aus dem Agar aufnehmen, der ohne Hydrolyse keine und nach der Hydrolyse nur eine ganz minimale Nuclealreaktion gab und damit seiner Meinung nach immerhin Spuren dieser Säure enthielt. Zu ähnlichen Ergebnissen bei gleicher Deutung derselben gelangen auch WOODCOCK (1926), SCHUCKMANN (1926), NEUMANN (1930), PIETSCHMANN und RIPPPEL (1932) u. a.

Gegen diese Beweisführung ist verschiedenes einzuwenden. Einmal ist die FEULGENsche Nuclealreaktion keine spezifische, sondern sogar eine extrem un-

spezifische Färbung. Die Rotfärbung wird nicht nur durch Thymonucleinsäure, sondern auch durch eine Reihe anderer Stoffe bedingt.

In der bakteriologischen Kulturtechnik ist z. B. das Prinzip der FEULGENSchen Nuclealfärbung im Endonährboden verwirklicht. Dieser an sich farblose Nährboden wird von Bakterien immer dann gerötet, wenn sich unter den Stoffwechselprodukten der Bakterien irgendwelche Aldehyde (meistens infolge von Kohlehydratspaltung) befinden. Diese Bakterien, in dicker Schicht auf Objektträger ausgestrichen, erscheinen selbst leicht rotgefärbt. Aber auch auf sulfithuchsinfreien, kohlehydrathaltigen Nährböden gewachsene Bakterien, etwa *B. coli* von Milchzuckeragar, zeigen mit der FEULGENSchen Nuclealfärbung, insbesondere bei dicken Ausstrichen, schon deshalb leichte Rotfärbung, weil die Aldehyde in der dicken Schicht zum Teil zäh adsorbiert und so zur Ursache für die Rotfärbung werden.

Positiver Ausfall der FEULGENSchen Nuclealreaktion, also Rotfärbung von Sulfithuchsin, wird ferner bedingt durch das Vorhandensein von Säuren, insbesondere von Mineralsäuren. Zur Hydrolyse wird nun eine Mineralsäure, nämlich $n/1$ -Salzsäure benutzt. Bei dicken Bakterienausstrichen wird aber mitunter ein Teil dieser Salzsäure ebenfalls zäh adsorbiert und bewirkt Freisetzung von Fuchsin Spuren und damit schwache Rotfärbung der dicken Bakterien Schichten.

Schließlich tritt noch positiver Ausfall der FEULGENSchen Nuclealreaktion bei Gegenwart oxydierender Substanzen auf. Setzt man z. B., wie das in vorliegender Arbeit geschah, dem Nährboden oxydierende Stoffe, etwa Kaliumbichromat oder Wasserstoffsperoxyd zu, so gelangen diese Stoffe zum Teil infolge Adsorption durch die Bakterien, in geringer Menge mit auf den Objektträgerausstrich. Hier oxydieren sie bei der FEULGENSchen Nuclealfärbung zum Teil das Sulfithuchsin und setzen ebenfalls Fuchsin frei, wodurch wiederum geringe Rotfärbung des Ausstriches bewirkt wird.

Zusammenfassend ist festzustellen: Positiver Ausfall der FEULGENSchen Nuclealreaktion, d. h. Rotfärbung, tritt immer dann ein, wenn aus dem farblosen Sulfithuchsin roter Fuchsinfarbstoff freigemacht wird, das kann geschehen:

1. Durch Stoffe, die mit dem Sulfithuchsin eine schwerlösliche Verbindung eingehen. Das sind Stoffe, die freie Aldehydgruppen tragen, z. B. Formaldehyd, Acetaldehyd usw., darunter auch Thymolnucleinsäure.

2. Durch Säuren, welche stärker dissoziiert sind als die schweflige Säure und infolgedessen die schweflige Säure in Freiheit setzen. Zu diesen Säuren gehören Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure usw.

3. Durch Oxydationsmittel, welche Sulfithuchsin zu Sulfat zu oxydieren vermögen.

Diese drei genannten Reaktionstypen als mögliche Ursache für den positiven Ausfall der FEULGENSchen Nuclealreaktion kann man bei Färbung höherer Zellen im allgemeinen vernachlässigen; bei Anwendung der FEULGENSchen Färbung auf bakterielle Verhältnisse, insbesondere wenn — wie im vorliegenden Falle — die Bakterien auch in unüblichen Substraten gezüchtet werden, müssen aber diese Reaktionsmöglichkeiten berücksichtigt werden. Infolgedessen lassen die von obengenannten Autoren mitgeteilten Versuchsergebnisse keinen Rückschluß auf das Vorhandensein von Thymonucleinsäure in den Bakterien zu.

Aber nicht nur gegen die chemische Deutung der Versuchsergebnisse, sondern auch gegen Deutung derselben hinsichtlich des Vorhandenseins von Kernmaterial ist Einspruch zu erheben.

Aus oben erörterten Gründen kann weder der positive noch der negative Ausfall auch einer echten „Nuclearreaktion“ Entscheidendes über das Vorhandensein eines Kerns oder von Kernmaterial aussagen.

Insbesondere muß bei fehlender Thymonucleinsäure — wenigstens grundsätzlich — SCHUMACHER (s. oben) recht gegeben werden, der ebenfalls keine Thymonucleinsäure fand und trotzdem Bakterienkerne mit anderem Materialaufbau (Karyoproteide-Lipoideiweiß) beschreibt.

DA CUNHA und MUNIZ (1929) waren die ersten, welche in Bakterien (Milzbrandbacillus) abgegrenzte Thymonucleinsäuregranula ermittelten. In 16 bis 18 Stunden alten Bakterienstäbchen wurden mit Hilfe der Nuclealfärbung diplokokkenähnliche Körnchen und Stäbchen gefunden. Unter anderen Bedingungen wurden nur wenige Bacillen mit Granulationen beobachtet, so daß das Bild den von VOIT gesehenen diffusen Massen ähnelte. Die Sporen gaben keine Nuclearreaktion, ebensowenig die Spirochäten (*Sp. recurrentis*, *Sp. duttoni*, *Sp. hispania*).

Nach PROKOWSKAJA (1930) unterscheiden sich die Bakterien in den sekundären Kolonien von *B. pestis* von den gewöhnlichen durch Klarheit der Chromatinsubstanz von kompaktem Aussehen. Die Chromatinsubstanz gab Nuclearreaktion und wird als echter sich amitotisch teilender Kern gedeutet. Auch mehrkernige Involutionsformen werden beschrieben.

THOMAS (1930 und 1932) färbte nach FEULGEN an den Enden junger Formen von *B. calmetti* je ein Körnchen, das sich deutlich von dem übrigen, mit Lichtgrün gefärbtem Zellinhalt unterschied. In älteren Zellen fanden sich einige Körnchen, ja sogar kleine, etwas unregelmäßige Stäbchen, in sehr seltenen Fällen ein homogenes, aus Chromatinfarbstoff bestehendes Viereck. Nach der Sporulation blieb die Nuclearreaktion vielfach aus, während in der Spore selbst oft zwei positiv reagierende Granula auftraten. Der Autor beschreibt hier sog. chromophile Zonen, die physiologisch aktive Bildungszentren vorstellen sollen und neben anderen Stoffen auch Glykogen (oder Glykoproteide), Metachromatin und Nuclein, speziell die Thymonucleinsäure enthalten.

PETTER (1932/33) hat bei *Sarcina gigantea*, die sie aus dem Hering isolierte und zu den Bakterien rechnet, eine positive Nuclearreaktion der Gebilde festgestellt, die einzeln, seltener zu zweien, in den Zellen liegen, alle Kennzeichen des Zellkerns haben und sich amitotisch teilen.

KUZELA (1930) fand bei verschiedenen Bakterien und Kokken zunächst nur diffuse Reaktion wie VOIT. Nach optimaler Hydrolysedauer (9—13 Minuten) zeigten jedoch die Bakterien eine deutliche lokalisierte, bei verschiedenen Arten und Individuen verschieden starke Nuclearreaktion. Es wurden verschiedene nuclearpositive Gebilde gefunden: einzelne Körnchen, Körnchen mit Fortsätzen, auch netzartige Gebilde. Längere Bacillen seien oft mit feinsten Körnchen beinahe gefüllt, zuweilen befinden sich diese aber nur im Wandbelag, so daß die Zellmitte ungefärbt bleibt.

Umgekehrt zeigen einige Individuen mitunter zentrale, sog. KLETTsche Langstäbchen, die oft hantelförmig oder an einem Ende enger, am anderen Ende keulenartig verdickt sind.

Der Autor findet durch seine Ergebnisse die Ansicht von RUZICKA, AMBROZ u. a., nach der die Bakterien dem Zellkern analoge Gebilde sind, bestätigt. Aus den hier mitgeteilten Angaben über den Ausfall der Nuclealfärbung bei

Bakterien geht hervor, daß neue Erkenntnisse über das Problem des Bakterienkerns damit nicht gewonnen wurden. Es bestehen — genau wie früher — die 4 verschiedenen Deutungen.

1. Die Bakterien geben keine Nuclealreaktion und enthalten demgemäß keine Kernsubstanzen (FEULGEN und ROSSENBECK, STAPP und BARTELS, DA CUNHA und MUNIZ (bei Spirochäten).

2. Die *Bakterien* geben eine diffuse Nuclealfärbung, enthalten die Kernsubstanz (Thymonucleinsäure) im Protoplasma im diffusen (fein verteilten) Zustand (VOIT, WOODCOCK, SCHUCKMANN, NEUMANN, PIETSCHMANN und RIPPEL, PETTER u. a.).

3. Die Bakterien sind Kernanaloge bzw. nackte Kerne (KUZELA).

4. Die Nuclealreaktion ist in Körnern und Stäbchen im Innern der Bakterien lokalisiert, d. h. die Bakterien enthalten distinkte Kernsubstanzkörperchen, die mikroskopisch gut sichtbar sind (DA CUNHA und MUNIZ, PROKOWSKAJA, THOMAS, PETTER u. a.).

Die Deutung der unter 1 und 2 niedergelegten Angaben über den Ausfall der Nucleinfärbung wurde bereits oben kritisiert und als nicht beweisend abgelehnt. Daß Bakterien in gewissen Entwicklungsstadien, besonders bei Wachstum auf bestimmten Nährböden (z. B. lithiumchloridhaltigen Nährböden) nach FEULGEN isoliert färbbare Anteile oder sogar insgesamt Nuclealfärbung geben können, wurde auch durch eigene Versuche festgestellt. Abgesehen davon, daß sowohl die Form wie die Farbintensität der gefärbten Anteile sich sehr abhängig von der Art der Technik, z. B. von der Hydrolysedauer erwies (die bei Bakterien im allgemeinen länger sein muß als bei höheren Zellen), wurden die Ergebnisse nicht für genügend interpretierbar erachtet.

Einmal sind die morphologischen Strukturen fast immer weniger deutlich, als sie mit anderen Färbemethoden dargestellt werden können; zweitens ist — wie oben gesagt — der Nachweis von Nucleoproteid kein eindeutiger Beweis für die Kernnatur des aus ihm zusammengesetzten Gebildes. Drittens muß man auch nucleoproteidfreie Gebilde (z. B. Lipoideiweißverbindungen) als Kerne in Betracht ziehen, insbesondere dann, wenn die Nuclealreaktion negativ ausfällt.

Immerhin ist der genannte, vierfach verschiedene Ausfall der Nuclealfärbung, der auch in eigenen Versuchen bestätigt werden konnte und die man auch bei Anwendung anderer Färbungen beobachten kann, wichtig für die Beurteilung der Frage des Bakterienkerns. Ebenso wie bei anderen Färbungen ist der Ausfall der Nuclealreaktion abhängig vom Alter der Kultur und der Nährbodenzusammensetzung; Bakterien, die anfangs „nucleoproteidfrei“ sind, können später positive „Nuclealreaktion“ nach einer der obengenannten Typen geben, d. h. ein Stoff von bestimmter chemischer Zusammensetzung (Nucleoproteid), der ursprünglich nicht nachweisbar war, kann später oder bei gewissen anderen Lebensbedingungen gebildet werden. Dieser Tatbestand entspricht nicht den Verhältnissen bei höheren Zellen, wenn man das Nucleoproteid als Kernsubstanz deutet. Denn bei höheren Zellen entsteht nach allgemeiner Auffassung ein Nucleoproteidkern aus dem anderen durch Teilung.

Die obengenannten Einwände gegen die Interpretierbarkeit des Ausfalles der Nucleoproteidreaktion hinsichtlich der Kernnatur eines strittigen Zellinhaltsgebildes gaben Verfasser Veranlassung, nach anderen Methoden zu suchen, welche möglichst deutliche, gegenüber dem Plasma scharf konturierte Strukturen

zur Darstellung bringen und dann zu sehen, ob und in welcher Weise diese deutlich strukturierten Gebilde Kernfunktionen erkennen lassen, insbesondere welche Beziehungen zwischen dem Vorgang der Bakterienteilung, oder allgemeiner gesagt, dem Vermehrungsprozeß der Bakterien einerseits und dem Verhalten des supponierten Kernes andererseits sichtbar werden. Dabei wurde von folgenden Überlegungen ausgegangen: Aus genannten Gründen war es bislang und scheint es auch weiterhin nicht möglich, mit chemisch-analytischen Methoden dem Problem des Bakterienkernes näherzukommen. Wenn es überhaupt oder in bestimmten Entwicklungsphasen bei den Bakterien distinkte Kerne gibt, so werden sie aus irgendeinem Material bestehen, das sich sowohl in seiner strukturchemischen wie auch kolloidchemischen Beschaffenheit vom umgebenden Plasma unterscheidet.

Diese wahrscheinlichen Unterschiede im kolloidchemischen Verhalten müssen sich zur Struktursichtbarmachung verwenden lassen.

Unterschiede in der Kolloidstruktur haben verschiedene Quellungsdrucke zur Folge; es müssen sich also verschiedene im Bakterienleib vorhandene Mengenteile hydrophiler und hydrophober Kolloide, d. h. z. B. eiweiß- oder fettartige Substanzen gegenüber verschiedenen Quellungsmitteln in Unterschieden des Quellungsdruckes und des Quellungsvolumens der einzelnen Anteile des Bakterieninhaltes äußern, wobei etwa noch vorhandene Unterschiede im osmotischen Verhalten gleichzeitig entweder in gleicher oder entgegengesetzter Richtung wirken können. Dabei ist es möglich, daß die Quellung dem osmotischen Druck das Gleichgewicht zu halten vermag. Offenbar kommt jedem Organ — und jedem Bakterienkolloid — eine bestimmte Quellbarkeit und Quellungsbreite zu. Dabei können gleiche Quellungsmittel auf verschiedene Kolloide verschieden, unter Umständen sogar antagonistisch wirken. Zum Beispiel besteht nach SCHADE ein solcher Quellungsantagonismus zwischen Zellen und Bindegewebe, der in der folgenden Tabelle dargestellt ist:

	<i>Milieuverschiebung in der Richtung</i>			
	zum	zum	zur	zur
	<i>Sauren</i>	<i>Alkalischen</i>	<i>Hypotonie</i>	<i>Hypertonie</i>
<i>Bindegewebe:</i>	Entquellung	Quellung	Quellung	Entquellung
<i>Zelle:</i>	Quellung	Entquellung	Entquellung	Quellung

Als Ursache der Quellung kommen zwei Möglichkeiten in Frage: das Wasser kann sich zwischen die Moleküle einschieben, d. h. intermolekular gebunden, oder es kann auch zwischen die Molekülgruppen, die Micellen, eindringen, intermicellar gebunden sein. Während im ersteren Falle das Wasser zwischen Gebilde eindringt, die sich in der Größenordnung von $1\ \mu\mu$ bewegen, muß man bei intermicellarer Bindung an ein Auseinanderdringen von Gebilden von $1\ \mu\mu$ bis $100\ \mu\mu$ denken. Eine solche intermolekulare Bindung ist wahrscheinlich bei Stoffen wie bei Gelatine und Agar, sie ist durch das Röntgendiagramm für Insulin und lösliche Stärke sichergestellt.

Bei dieser Quellungsform müssen enge chemische Beziehungen zwischen Kolloid und Wasser angenommen werden, so daß vielleicht Nebenvalenzen das Wasser binden, ähnlich wie man es von den Ionen der Krystalloide annimmt.

Faserstoffe wie Cellulose, Hydratcellulose und Seidenfibroin quellen intermicellar und infolgedessen senkrecht zur Faserachse.

Es scheint uns so, als ob diese beiden Quellungstypen bei verschiedenen Bakterien in verschiedenem Ausmaße beteiligt sind, so daß bei *Bact. coli* —

wenigstens bei einer Reihe von Quellungsmitteln — der intramicellare, senkrecht zur Längsrichtung des Stäbchens wirkende Typ überwiegt.

Über die Quellbarkeitsunterschiede, die verschiedene, färberisch sonst nicht differenzierbare Bakterien unter dem Einfluß verschiedener Quellungsmittel zeigen und die zum Teil sehr auffallend sind und Aussicht für diagnostische Verwendbarkeit bieten, wird demnächst gesondert berichtet werden.

Bei der „Quellungsanalyse“ chemisch-differenzierter Substanzanteile in ein und demselben Bacterium (etwa entsprechend den bekannten Quellbarkeitsunterschieden verschiedener Organe eines höheren Organismus) lassen sich zwei Quellungsarten unterscheiden, die sich ausdrücken einmal in quantitativen Unterschieden gleichgerichteter Quellungsvorgänge (d. h. Unterschieden im Ausmaß von Quellung und Schrumpfung), andererseits sogar unmittelbar antagonistische Effekte zeigen, d. h. daß beim gleichen wirksamen Agens in einem Falle Quellung, im anderen Schrumpfung eintritt.

Bei der färberischen Darstellung dieser Quellbarkeitsunterschiede bei Bakterienausstrichen ist zu berücksichtigen, daß, abgesehen von der Vorbehandlung des Ausstriches mit dem Quellungsmittel, auch die Art der Färbung den Effekt beeinflußt, d. h. daß sowohl die chemische Struktur des Farbstoffes, wie die Konzentration seiner Lösung wie auch die Dauer der Färbung von Einfluß sind. Während z. B. nach 10sekundiger Vorbehandlung der Ausstriche mit frischem Königswasser eine Färbung z. B. mit 2%iger Gentianaviolettlösung bei einer Einwirkungsdauer von 5—10 Sekunden Strukturunterschiede infolge antagonistischer Quellungsdruckdifferenzen innerhalb eines Bacteriums zum Ausdruck bringt, die sich etwa in einer „Kernfärbung“ ausdrücken, verschwinden etwa bei 2 Minuten langer Färbung diese Strukturunterschiede im Einzelindividuum und es werden nur die Gesamtquellungsunterschiede verschiedener Bakterien gegeneinander sichtbar.

Sowohl von theoretischem wie praktischem Interesse ist das Verhalten gramnegativer Bakterien nach Vorbehandlung mit Quellungsmitteln gegenüber der GRAMSchen Färbung. Hier läßt sich nämlich der Quellungsantagonismus verschiedener Bakterienbestandteile durch ihr verschiedenes Verhalten gegenüber der GRAM-Färbung sichtbar machen, d. h. der — in bestimmten Entwicklungsphasen — durch die Vorbehandlung substanzdichter werdende „Kern“ z. B. von *B. coli* erscheint — bei nicht zu langer Alkoholdifferenzierung — grampositiv, während das gequollene Bakterienplasma gramnegativ gefärbt ist.

Von den untersuchten Quellungsmitteln (anorganischen und organischen, ein- und mehrbasischen Säuren, Laugen, Salzen und organischen Stoffen nicht saurer Natur) erwies sich für unseren Zweck als am geeignetsten eine frisch bereitete Lösung von 2 Teilen rauchender Salzsäure und 1 Teil rauchender Salpetersäure (Königswasser). Die Ursache der besonders stark differenzierenden Wirkung des Königswassers liegt offenbar in seiner extremen Doppelwirkung, d. h. einmal in seiner starken Acidität und zweitens in seinem Oxydationseffekt.

Ob die auf diese Weise sichtbar gemachten Bakterieninnenstrukturen den biologischen Wert von Kernen haben, kann nur im Einzelfall aus den morphologischen Beziehungen des Gebildes zum Teilungsvorgang des Bacteriums wahrscheinlich gemacht werden. Auf dieses Problem wird bei der eigentlichen Darstellung der Versuche zurückgekommen werden, da an dieser Stelle nur Methodiken beschrieben und kritisiert werden sollen.

Die Methoden der „Kerndarstellung“ unter Verwendung von Königswasser sind die folgenden:

A. *Einzelfärbungen*. I. 1. Herstellung dicker Objektträgerausstriche einer z. B. 3 Tage alten Agar- oder Endoagarkultur, z. B. von *B. coli*.

2. Übliche dreimalige Flammenfixation der getrockneten Ausstriche.

3. Bedecken der frischen Ausstriche mit einer frisch bereiteten Mischung aus zwei Teilen konz. Salzsäure und einem Teil konz. Salpetersäure (Königswasser für 10 Sekunden).

4. Mit Leitungswasser gut abspülen.

5. Färben mit einer 2%igen wäßrigen Gentianaviolettlösung 5 Sekunden.

6. Abspülen, zwischen Filtrierpapier trocknen. Betrachten des Präparates mit Öl-immersion und möglichst starker Vergrößerung (Okular 10 oder 14).

Die Colibakterien erscheinen in ellipsoiden Formen, Plasma rosa, „Kern“ dunkelviolett. Die Bakterien haben auf die Weise dargestellt Ähnlichkeit mit Hefeformen. Da ein dicker Ausstrich gemacht worden ist, so empfiehlt es sich, Lücken im Bakterienausstrich aufzusuchen und dort die einzeln liegenden Bakterien zu betrachten.

II. Bei gleicher unter 1—4 beschriebener Vorbehandlung der Objektträger färben der Ausstriche mit gesättigter wäßriger Methylenblaulösung oder mit einer Boraxmethylenblaulösung (2 g Methylenblau, 5 g Borax auf 100 Wasser). Dauer der Färbung etwa 10 Sekunden, dann abspülen und trocknen. Das Plasma erscheint hellblau, die „Kerne“ dunkelblau gefärbt.

III. Vorbehandlung wie oben, Färbung mit 2%iger Safraninlösung. Plasma gelb, „Kerne“ rotbraun.

IV. Vorbehandlung wie oben. Färbung mit gesättigter wäßriger Krystallviolettlösung. Plasma bläulichrosa, Kerne violett.

V. Nach gleicher Vorbehandlung wie oben eignen sich weiter bei 10 Sekunden langer Einwirkungsdauer folgende gesättigte wäßrige Farbstofflösungen zur „Kerndarstellung“: Kresylechtviolett, Thionin, Malachitgrün, bei längerer Einwirkungsdauer auch Bismarckbraun.

B. *Doppelfärbungen*. Wiederum 10 Sekunden lange Einwirkung von frisch vorbereitetem Königswasser auf die möglichst dicken flammenfixierten Objektträgerausstriche, gut abspülen mit Leitungswasser, färben:

I. Nach *Gram*. 2—5 Minuten Krystallviolett, 2—5 Minuten LUGOLSche Lösung, kurz differenzieren mit 96%igem Alkohol, abspülen mit Wasser, 30 Sekunden lang nachfärben mit wäßrigem Fuchsin. „Kerne“ blauviolett, Plasma rot. Es ist zu bemerken, daß die Kernfärbung in der Mitte des dicken Ausstriches im allgemeinen sehr stark, an den Rändern hingegen häufig weniger ausgesprochen ist. Die Gramfestigkeit der Kerne gramnegativer Bakterien ist im allgemeinen eine geringere als die Gramfestigkeit normalerweise grampositiver Bakterien.

II. Färben 1 Minute mit LÖFFLERS Methylenblau, abspülen mit Wasser, nachbehandeln 15 Sekunden mit LUGOLScher Lösung. „Kerne“ bräunlichschwarz, Plasma grünlich.

III. Färben 2 Minuten mit Carbolmethylenblau, abspülen, 1 Minute Antimontanninbeize, abspülen, nachfärben 5—10 Sekunden mit Eosin. „Kerne“ blau, Plasmaleib rosa.

IV. 2 Minuten Carbolmethylenblau, abspülen, 1 Minute Antimontanninbeize, abspülen, 1/2—1 Minute Phosphin (= Chrysanilin). „Kerne“ grün, Plasma gelb.

V. Färben mit gesättigter alkoholischer Eosinlösung, evtl. unter Erwärmen 2 Minuten, mit Filtrierpapier trocknen, nachfärben 10 Sekunden mit gesättigter alkoholischer Methylenblaulösung. „Kerne“ blau, Plasma rosa.

VI. 20 Sekunden färben mit folgender Mischung: 1 Teil in 2%igem Carbolwasser gesättigter Fuchsinlösung, 3 Teile in 2%igem Carbolwasser gesättigte Thioninlösung. „Kerne“ blau, Plasmaleib rot.

VII. 1 Minute färben mit einer Mischung bestehend aus: 3 Teilen LÖFFLERS Methylenblau und 1 Teil alkoholischer gesättigter Eosinlösung. „Kerne“ blau, Plasma rot. Statt dieses Gemisches lassen sich auch fertige Lösungen nach GIEMSA, MAY-GRÜNWARD und ASSMANN verwenden. Auch läßt sich eine vorschriftsmäßige Färbung nach GIEMSA durchführen.

VIII. Eine gute Doppelfärbung entsteht auch, wenn man eine ältere Colikultur von einer Endoplatte aus dem bereits wieder farblos gewordenen „Colifleck“ entnimmt, mit

Königswasser behandelt und mit Boraxmethylblau 10 Sekunden lang färbt. „Kerne“ blau, Plasmaleib rosa; diese Rosafärbung hält sich allerdings nur wenige Stunden.

Noch manche andere Doppelfärbungen werden sich nach der genannten Vorbehandlung mit frisch bereitetem Königswasser zur „Kerndarstellung“ verwenden lassen.

Außer der genannten Vorbehandlung — 10 Sekunden langer Einwirkung von frisch bereitetem Königswasser — lassen sich *folgende Vorbehandlungsmethoden* verwenden:

1. Mischung von 1 Teil älterem (d. h. mindestens 3 Stunden bis beliebig altem) Königswasser mit 1 Teil destilliertem Wasser. Einwirkungsdauer auf die fixierten Bakterienausstriche 20—30 Sekunden. Färben wie oben.

2. Frisch gesättigte Lösung von Kaliumchlorat in konz. Salzsäure (Vorsicht, schäumt anfangs). Einwirkungsdauer 20 Sekunden, spülen, färben wie oben.

3. Weniger gut, aber in vielen Fällen brauchbare „Kernfärbungen“ liefernd, ist eine 1—2 Minuten lange Behandlung der fixierten Objektträgerausstriche mit einer 10—15%igen Natriumhypochlorit (oder Antiformin-) Lösung. Spülen, färben wie oben.

4. Gelegentlich erhielten wir gute „Kernfärbungen“ bei *Bacterium coli* durch $\frac{1}{2}$ bis 1 Minute langes Behandeln der fixierten Objektträgerausstriche mit einer gesättigten Harnstofflösung und folgender Färbung mit wäßrigem Fuchsin etwa 20 Sekunden.

5. Noch verschiedene andere anorganische und organische Säuren eignen sich zur Vorbehandlung. Gute Bilder wurden erhalten durch Behandlung der Objektträgerausstriche mit 20%iger Trichloressigsäure, evtl. unter Erwärmen für $\frac{1}{2}$ —1 Minute, abspülen, färben wie oben.

Die Ursache für die Möglichkeit der „Kerndarstellung“ nach den genannten Methoden liegt — wie gesagt — in dem Unterschied des Quellungsvermögens der verschiedenen Substanzanteile des Bacteriums, von Plasma und Kernsubstanz; und zwar ist die Wirkung der für die Vorbehandlung benutzten Stoffe nicht nur eine gradweise verschiedene, sondern offenbar eine antagonistische, d. h. das Plasma quillt, wird feiner dispers, die Kernsubstanz wird gröber dispers, kompakter; daher auch die Darstellbarkeit dieser — chemisch präformierten, aber erst durch die Art der Vorbehandlung physikalisch genügend differenzierten — Materialunterschiede durch die GRAM-Färbung.

Im übrigen wird über die Quellprobleme bei Bakterien und ihre differentialdiagnostische Bedeutung an anderer Stelle berichtet werden.

Nicht alle Colistämme liefern gleich gute „Kernbilder“, außerdem ist der Ausfall der „Kernbilder“ bzw. sichtbar zu machenden Innenstrukturen — wie bei Schilderung der Züchtungsversuche unter verschiedenen Milieueinflüssen gezeigt werden wird, stark abhängig von einer Reihe von Faktoren wie Kulturalter, Nährbodenzusammensetzung, Züchtungstemperatur usw., derart, daß entweder gar keine Innenstruktur auftritt oder daß distinkt gefärbte, wohlstrukturierte Gebilde in Ein- oder Mehrzahl auftreten, oder daß der gesamte Zellinhalt als „Kern“ imponiert. Es wird unten der Versuch gemacht werden, diese Erscheinungen zu erklären.

Einfluß des Milieus auf die Form der Bakterien.

Es wurde der Einfluß folgender Faktoren auf die Formbildung der Bakterien untersucht:

1. *Anorganische Salze*, die dem Nährboden in verschiedenen Konzentrationen zugesetzt wurden. Es wurden nach Möglichkeit alle chemischen Elemente oder wenigstens Elemente des periodischen Systems der Elemente in Form ihrer salzartigen Verbindungen, meistens in kationischer, mehrfach in anionischer Bindung den Nährböden zugesetzt. Im allgemeinen kamen Salzkonzentrationen von 0,5% im Nährboden zur Anwendung; Salze, die in dieser Konzentration das

Bacteriumwachstum stark hemmten oder verhinderten — z. B. Schwermetallsalze — wurden in entsprechend geringeren Konzentrationen zugesetzt.

2. *Organische Verbindungen* aus verschiedenen Klassen, z. B. Salze organischer Säuren, Säurenitrile, Säureamide, Glykoside u. a.

3. Formbildender Einfluß hypo- und hypertotonischer Nährsubstrate, d. h. sehr geringer und großer Salzkonzentrationen im Nährboden.

4. Formgebender Einfluß der *Wasserstoffionenkonzentration* im Nährboden.

5. Einfluß der *Züchtungstemperatur* auf die Bakterienform.

6. Einfluß der Bebrütungsdauer.

7. Bakterienformen bei Züchtung in normalen *Tierseren*.

8. Bakterienformen auf *immenserumhaltigen Nährböden*.

9. *Zweikomponentensysteme*. Formgebender Einfluß von *Salzen bei verschiedener Wasserstoffionenkonzentration*.

10. Formgebender Einfluß von *Salzen bei verschiedener Züchtungstemperatur und Dauer*.

11. Formänderungen unter dem Einfluß von *Bakteriophagen*.

Die unter den genannten Bedingungen entstandenen Bakterienformen wurden einmal in Form gefärbter Objektträgerausstriche bzw. Klatschpräparate untersucht und schließlich in einer Reihe von Fällen ihre Entstehung auf Agarplatten durch Lebendbeobachtung verfolgt.

Bei der Beurteilung der gefärbten Ausstriche besteht eine gewisse Schwierigkeit insofern, als immer verschiedene Entwicklungsformen auf dem Ausstrich nebeneinander liegen, während es wünschenswert ist zu wissen, wie sie zeitlich aufeinanderfolgen. Im allgemeinen finden sich jedoch so häufig Übergänge zwischen den verschiedenen Formen, daß die Entwicklung der einzelnen Formen auseinander wenigstens sehr wahrscheinlich gemacht werden kann.

Die gefärbten Ausstriche haben den Vorzug, mehr Einzelheiten, insbesondere der inneren Struktur der Bakterien zu zeigen. Andererseits sind gewisse bakterielle Bildungsstadien auf gefärbten Ausstrichen nicht darstellbar, sondern ihre Entstehung und weitere Entwicklung ist nur bei fortlaufender Lebendbeobachtung zu sehen; das ist einmal die homogen gelöste, invisible Entwicklungsphase und zweitens die amorphe Form homogener, glasiger Plasmaklumpchen, die meistens am Objektträgerglas nicht haften, sondern bei der Färbung abgeschwemmt werden.

Unter den genannten Milieubedingungen wurden folgende Bakterien gezüchtet und untersucht:

I. *Gramnegative Stäbchen*. *B. typhi*, *paratyphi A* und *B*, *B. enteritidis* Gärtner und Breslau, *B. dysenteriae Shiga*, Flexner u. Y., *B. coli*, *B. pyocyaneum* und *Proteus X₁₉*.

II. *Sporenträger*. *Bac. subtilis*, *mesentericus*, *mycoides* und *anthracis*.

III. *Säurefeste Stäbchen*. *Mycobact. phlei* und *smegmatis*.

IV. *Kokken*. *Staphylokokken*, *Streptokokken*, *Tetragenus*, *Sarcine*.

V. Gelegentlich *Vibrio El Tor*, *Spirillum volutans*, *Pneumokokken*.

VI. Außerdem wurden folgende *Hefearten* auf den genannten Nährböden gezüchtet und ihre Formen untersucht: Ein aus Abwasser gewonnener Hefestamm, untergärrige Hefe, rosa Hefe, *Oidium albicans*, *Schizosaccharomyces hominis* sowie Soor.

Da sich die vorliegende Arbeit vornehmlich mit allgemeinen Problemen, nämlich dem Auftreten atypischer Bakterienformen überhaupt und deren

Deutung beschäftigt, so werden die Beobachtungen — wie schon gesagt — meistens nicht im einzelnen, sondern jeweils zusammenfassend dargestellt.

Der Einfluß der anorganischen Salze auf die Formbildung der Bakterien wird in einzelnen Salzgruppen entsprechend den Elementengruppen des periodischen Systems der Elemente, dargestellt. Am Schluß jeder Gruppe findet sich eine kurze vorläufige Zusammenfassung der Beobachtungen. In ähnlicher Weise ist bei der Schilderung des Einflusses der anderen eingangs genannten Milieufaktoren vorgegangen worden.

Nach Mitteilung der Lebendbeobachtungen folgt eine Gesamtzusammenstellung der Beobachtungen, insbesondere die der bakteriellen Innenstrukturen („Kerne“).

Anschließend werden die eigenen Beobachtungen mit den entsprechenden Angaben der Literatur verglichen.

Zum Schluß wird auf Grund der eigenen und der sonstigen in der Literatur vorhandenen Angaben der Versuch gemacht, eine *Anschauung* zu entwickeln, die es gestattet, aus einer einzigen Annahme heraus alle Beobachtungstatsachen, unter Einschluß des „echten“ filtrierbaren Virus und der Bakteriophagie, zu erklären. Gegenstand dieser Anschauung ist die Vorstellung von der ontogenetischen Entwicklung einer Zelle aus einer amorphen bzw. homogen gelösten „Virusphase“ heraus. Die für das Auftreten der einzelnen Entwicklungsstadien dieser „Zellontogenese“ maßgebenden Bedingungen werden dargestellt. Diese Bedingungen bzw. Bildungsgesetze werden mit den entsprechenden — genau bekannten — anorganischen allotropen Formbildungsprinzipien verglichen und — insbesondere hinsichtlich der Beziehungen zwischen allotroper Modifikation und Energiebilanz — als weitgehend ähnlich befunden. Entsprechend gehen in die theoretische Begründung von der „Zellontogenese“ außer den morphologischen, chemische und serologische sowie energetische Begriffselemente ein, die jedoch alle durch Beobachtungstatsachen gestützt werden.

Die Existenz einer homogen gelösten Entwicklungsphase einer Zelle (bzw. die Annahme der Existenz einer solchen Phase) macht es notwendig, auch für die Zellorgane, insbesondere den Zellkern, eine solche Phase anzunehmen und seine Entwicklung aus dieser gelösten Phase heraus zu verfolgen und die oben genannten in der Literatur niedergelegten verschiedenen Beobachtungen und Anschauungen über den Bakterienkern zu erklären.

Für die Färbung der Bakterienausstriche wurden *im allgemeinen 3 Färbemethoden* verwendet: 1. eine *Einfachfärbung mit Gentianaviolett*, 2. die *GRAM-Färbung*, 3. *Behandlung des Bakterienausstriches mit Königswasser* (10 Sekunden), abspülen und nachfärben mit gesättigter Gentianaviolettlösung 6 Sekunden. Innenstrukturen konnten vielfach schon mit den ersten beiden Färbungen erkannt werden, während mit der Königswasser-Gentianaviolett-Färbung (K.-G.-Färbung) zum Teil diese an sich schon sichtbaren Strukturen noch deutlicher, zum Teil weitere Struktureinzelheiten sichtbar gemacht werden konnten.

A. Einfluß anorganischer Salze im Nährboden auf die Form der Bakterien.

Zur Beschreibung der atypischen Bakterienformen werden des öfteren die Bezeichnungen Kokken, Diplokokken, Streptokokken, Sarcinen, Stäbchen, Vibrionen, Spirillen gebraucht. Diese Bezeichnungen sind nur als *Formbegriffe*, nicht als *Artbegriffe* zu verstehen. Das Wort „Kern“ oder „Kerngranulum“

als Bezeichnung eines bakteriellen Zellinhaltsgebildes wird — wenn nicht besonders vermerkt — ebenfalls nur im morphologischen Sinne gebraucht und soll — wenigstens im beschreibenden Text — nichts über die funktionelle Bedeutung dieses Gebildes aussagen. Unter „Bakterienschaten“ — einer in der Literatur mehrfach gebrauchten Bezeichnung — werden schwach färbare Bakterienformen verstanden, die den Eindruck machen, als sei z. B. durch Aufreißen der Membran das Plasma ausgetreten, so daß nur die leeren Membranen gleich Schatten zurückbleiben. Die Bezeichnung „Sporen“ für sporenähnliche Gebilde bei normalerweise nichtsporentragenden Bakterien ist wieder nur im Sinne morphologischer Ähnlichkeit, nicht im Sinne eines biologischen Wertes, gebraucht; das gleiche gilt von den Bezeichnungen „Detritus“ oder „Zerfallsmassen“; es soll damit zunächst nur eine Beobachtung, nicht eine Feststellung über das mögliche Zugrundegehen der Bakterien mitgeteilt werden. Unter „Syncytien“ werden Verbände von mehreren zusammengelagerten Bakterien verstanden, in denen Einzelbakterien wenigstens teilweise noch abgegrenzt erkennbar sind, während völlig amorphe Verschmelzungen mehrerer Bakterien als „Symplasma“ (nach LÖHNIS) benannt werden. Die Angabe *Längsteilung* bei Stäbchenbakterien, Sporenträgern und Streptokokken wird weiter unten genauer erklärt. Unter „Granulum“ wird ein — meist rundes — Gebilde verstanden, das kleiner ist als ein kleiner Coccus, bis herab zum staubfeinen Pünktchen; beim „granulären Zerfall“ treten häufig auch unregelmäßig begrenzte „granuläre“ Bruchstücke auf. Der biologische Wert der Granula wird gesondert erörtert.

Soweit bei der Beschreibung der Formen in gefärbten Ausstrichen einzelne Formen als entwicklungsmäßig aufeinanderfolgend angegeben werden, soll mit dieser Angabe nur ein Eindruck, keine sichere Feststellung ausgedrückt werden, da letztere bei gefärbten Ausstrichpräparaten nicht sicher möglich ist. — Immerhin kann man gelegentlich, wenn lückenlos alle Übergangsformen zu sehen sind, mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit auf eine Entwicklung schließen.

I. Gruppe der Alkalimetalle.

(Lithium, Natrium, Kalium, Rubidium, Caesium.)

1. Lithium, Atomgew. 6,94. Angewandt als 0,5%iges Lithiumchlorid im Nähragar. *Die gramnegativen Stäbchen* (*B. coli*, typhi, paratyphi A und B., Typhi muris, *B. enteritidis* Gärtner, Breslau, *B. dysenteriae* Shiga, Flexner und Y., *Proteus* O_{x19}, *Proteus* H_{x19} und *B. pyocyaneum*) zeigten grundsätzlich die gleichen Veränderungen. Bei Färbung der Ausstriche mit Genthianaviolett zeigten sich kleinere und größere Rundformen bis zur Größe von Hefezellen und darüber hinaus, die zum größeren Teil kräftig gefärbt, zum Teil blasser waren. Außer den Rundformen waren vorhanden ovoide Formen verschiedener Größe, ferner *polyedrische* oder unregelmäßig konturierte Gebilde bis zu 8–10 μ Durchmesser, *plumpe Stäbchen* und spirillenähnliche Formen sowie einige wenige normal geformte Stäbchen und kokkoide Formen. Die kleinsten der Kugeln hatten die Größe kräftiger Staphylokokken, die mitunter in Kettenanordnung lagerten. Schließlich waren erhebliche Mengen von Zerfallsmassen vorhanden, die zum Teil sichtbar aus einem detritusartigen Zerfall der Großformen stammten. Die GRAM-Färbung der genannten Gebilde ergab — insbesondere bei den größeren Formen — zum Teil violette Mischfärbung, zum Teil grampositive neben gramnegative Formen. Ein Teil der Großformen zeigte große grampositive, kernähnliche Innenstrukturen, die von einem schmalen gramnegativen „Plasmasaum“ umgeben waren. Bei K.-G.-Färbung waren einmal gleichmäßig dunkelgefärbte, zweitens schwach tingierte, schattenhafte und schließlich Formen mit kernartiger Struktur sichtbar. Auch in den kleineren Stäbchen oder fädigen gewundenen Formen war meistens ein dunkler gefärbtes zentrales Granulum oder mehrere solcher Granula zu sehen.

Sporenträger. Bac. subtilis, mesentericus und mycoides; sporentragend, außerdem freie Sporen. Form im wesentlichen normal; grampositiv, daneben gramnegative „Schatten“. K.-G.-Färbung zeigt zahlreiche verbreiterte „Schattenformen“, in denen zum Teil ein bis mehrere feine Granula sichtbar sind. Sporen zeigen, besonders bei Bac. mycoides 1 bis 2 deutliche gefärbte „Punkte“. Bei Bac. anthracis finden sich neben einigen kleinen Kugeln überwiegend gut färbbare Zerfallsmassen und Sporen.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: überwiegend feine, granuliert Stäbchen, teils gramnegativ, teils gramnegativ mit grampositiven Granulis, teils grampositiv; außerdem freiliegende Granula. B. Smegmae. Mit G. V. schwach gefärbte blasse Stäbchen, K.-G.-Färbung: Stäbchen teils mit feinen Granulis.

Spirillum volutans. Neben zum Teil mächtig gequollenen Spirillenformen sind eine Anzahl Spirillen zerfallen in kurze Stäbchen und Kokkenformen, zum Teil gramnegativ.

Staphylokokken (aureus und albus). Wenig verändert; nur geringe Größen- und Färbbarkeitsunterschiede; grampositiv; K.-G.-Färbung o. B.

Streptokokken. Strept. haemol.: zum Teil Diplokokkenlagerung, sonst in Form und Färbung kaum verändert; grampositiv. Str. anhaem.: Einzelkokken ovoid gestreckt bis stäbchenförmig. Die Stäbchen offenbar entstanden durch Längenwachstum bei ausbleibender Querteilung, so daß ein solches Stäbchen den morphologischen Wert von 2 oder mehreren Kokken hat. Sowohl nach GRAM- wie K.-G.-Färbung zeigen einzelne dieser Stäbchenformen deutlich zwei kernartige Granula.

2. Natrium, Atomgew. 23,0. Angewandt als 0,5%iges NaCl im Nähragar. Dieser Nährboden ist der übliche Normalnährboden und die auf ihm gewachsenen Bakterienformen sind die bekannten „Normalformen“. Die Beobachtungen an bakteriellen „Normalformen“ werden gesondert besprochen werden.

3. Kalium, Atomgew. 39,1. Angewandt als 0,5%iges KCl im Nähragar. *Die gramnegativen Stäbchen:* Im allgemeinen normale Stäbchenformen neben kürzeren, zum Teil diplokokkenartig aussehenden; gramnegativ; K.-G.-Färbung: Stäbchen, meist granuliert; freiliegende Granula; „Schatten“.

Sporenträger. Normale Stäbchen mit Sporen und verbreiterten „Schatten“, zum Teil mit 1—4 Granulis. Stäbchen grampositiv; „Schatten“ gramnegativ mit zum Teil dunkler rot, zum Teil grampositiv gefärbten Granulis. K.-G.-Färbung: normale Stäbchen und „Schatten“ mit Granulis.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: normale und plumpere Stäbchen; die Stäbchen zeigten teilweise mittelständige Gebilde etwa vom Aussehen der Milzbrandsporen. B. smegmatis: normale und plumpere Stäbchen.

Staphylokokken o. B.

Streptokokken. Str. haemol.: normale und ovoide Formen, zum Teil in Diplolagerung; grampositiv. Str. anhaem.: dasselbe.

4. Rubidium, Atomgew. 85,45. Angewandt als 0,5%iges RbCl im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen.* Im allgemeinen normale und etwas kürzere Stäbchen, zum Teil (Mäuse-typhus und Flexner u. a.) ovoide Stäbchen, kleine Ovale und kleine Kugeln. Gramnegativ. K.-G.-Färbung: fein granuliert Stäbchen, freiliegende, feine Granula, Schatten.

Sporenträger. Normale sporentragende Stäbchen und Schatten, letztere mit einem oder mehreren feinen, dunkler gefärbten Körnchen. Grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten, mit dunkler rot bis blau gefärbten Granulis. K.-G.-Färbung: normale Stäbchen und „Schatten mit Granulis“.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: fast nur grampositive Zerfallsmassen. B. smegmatis: normale Stäbchen, zum Teil mit „Sporen“ sowie freiliegende große „Sporen“, bei denen nur die Membranen gefärbt sind. Gramnegative Stäbchen, zum Teil mit grampositiven Granulis. K.-G.-Färbung: Stäbchen mit Granulis und Zerfallsmassen.

Staphylokokken o. B.

Streptokokken. Str. haemol.: neben normalen Streptokokken viele diploovoide und stäbchenartige Formen; zum Teil großkugelige Gebilde. Str. anhaemol.: normale und ovoide Formen. Beide grampositiv. K.-G.-Färbung: Kokken zum Teil mit kernartigen Innenpunkten.

5. Caesium, Atomgew. 132,81. Angewandt als 0,5%iges CsCl im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen.* Alle — mit Ausnahme der Ruhrbacillen — verlängerte Stäbchen und lange, teilweise segmentierte Fäden. Die Ruhrbacillen (Shiga, Flexner, Y.) zeigen fast keine

Fadenbildung; besonders Flexner und Y. bilden neben normalen plumpere, zum Teil ovoide Stäbchen und kleine Kugeln. Alle gramnegativ. K.-G.-Färbung; Stäbchen und Fäden mit feinen Granulis; zahlreiche Granula freiliegend, Zerfallsmassen.

Sporenträger. Mit Ausnahme von B. anthracis normale Stäbchen mit Sporenlücken sowie verbreiterte „Schatten“ mit „Granulis“ bzw. feinen Punkten. B. anthracis zeigt normale Stäbchenkettens mit Sporenlücken und freiliegende Sporen. Stäbchen grampositiv, Schatten gramnegativ, zum Teil mit grampositiven Granulis. K.-G.-Färbung: normale Stäbchen, Schatten mit Granulis.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: neben vereinzelt granulierten Stäbchen überwiegend Zerfallsmassen. B. smegmatis: normalgeformte Stäbchen, gramnegativ. K.-G.-Färbung: neben normalen, granulierten Stäbchen „Schatten“ und Zerfallsmassen.

Staphylokokken o. B.

Streptokokken. Str. haemol. und anhaemol.: neben normalen Kettenkokken viele Diploformen, ovoide, stäbchenähnliche und großkugelige Gebilde; grampositiv. K.-G.-Färbung: genannte Formen mit kernähnlichen Innenpunkten.

Tetragenus. Ungleich große Kokken, davon viele in Einzellagerung.

Weißer Sarcine. Grampositive Kokken verschiedener Größe, meist in Einzellagerung.

Zusammenfassung.

Von den Chloriden der Alkalimetallgruppe bewirken vornehmlich die des ersten und letzten Elementes der Gruppe, d. h. Lithiumchlorid und Caesiumchlorid, auffällige Veränderungen der Form zahlreicher Bakterien. Lithiumchlorid bewirkt, besonders bei den *gramnegativen Stäbchen*, zum Teil riesige, im wesentlichen isodiametrische Formen, während bei Gegenwart von Caesiumchlorid im wesentlichen Fadenbildung auftritt. Die Lithiumgroßformen sind größtenteils grampositiv, sie sind infolgedessen substanzdichter als die Normalformen und müssen daher durch aktives Wachstum entstanden sein. Mitunter ist die grampositive Substanzverdichtung auch nur zentral — in Form großer „Kerne“ ausgebildet. Die „Kernmassen“ teilen sich oft durch 2 Teilungen bei senkrecht aufeinander stehenden Teilungsrichtungen in 4 Teilformen; häufig zerfallen die Großformen auch in eine größere Anzahl von unregelmäßigen Teilstücken, mitunter zu feinem „Detritus“. Öfters scheinen mehrere Einzelformen zusammenzuschmelzen zu einer größeren amorphen Masse. In solchen amorphen Massen treten — allem Anschein nach sekundär — erst kleinere, allmählich größer werdende Granula auf, die sich dann zu strecken und wieder zu Stäbchen auszuwachsen scheinen (vorausgesetzt, daß die Hintereinanderordnung der im Präparat nebeneinanderliegenden Formen richtig ist).

Andererseits sieht es aus, als ob die Bruchstücke, zu denen die grampositiven Großformen zerfallen, auch unmittelbar wieder auswachsen könnten.

Die „Schattenformen“, besonders der *Sporenträger*, scheinen dadurch zu entstehen, daß das Plasma aus einem Riß der Membranen austritt, wodurch die Membranen wie „leere Säckchen“ als „Schatten“ zurückbleiben.

Diese Schatten zeigen eine feine, parallelfibrilläre Struktur. In ihnen sind Granula verschiedener Färbung und Größe sichtbar. Es erweckt den Eindruck, als ob die Granula allmählich aus staubfeinen Pünktchen entstehen und bis zur Größe kräftiger Staphylokokken heranwachsen könnten.

Die *Streptokokken* zeigen teilweise Stäbchenformen, während Staphylokokken, Sarcinen und Tetragenus sich nur unwesentlich ändern. Die *säurefesten Stäbchen* (B. phlei und smegmatis) bilden mitunter große, den Stäbchendurchmesser weit überschreitende, mittelständige, sporenenähnliche Gebilde, die auch vielfach frei lagern.

Fast alle Stäbchen zeigen mit K.-G.-Färbung im Innern ein oder mehrere Granula, die auch häufig frei lagern. Auch die Kokken zeigen häufig ein zentrales, kernähnliches Gebilde.

II. Gruppe der Erdalkalimetalle.

(Beryllium, Magnesium, Calcium, Strontium, Barium.)

1. Beryllium, Atomgew. 9,02. Angewandt als 0,1%iges BeCl_2 im Nähragar. Bei höheren Be.-Konzentrationen im Nährboden (0,5%) war das Wachstum sämtlicher Bakterien stark gehemmt, bei 1 und 2% blieb das Wachstum aus.

Gramnegative Stäbchen. Bei normalem Wachstum neben normalen auch kürzere kokkoide Formen; in einzelnen Ausstrichen (B. Paratyphi, B. Breslau, Flexner, Y, Coli) fanden sich neben den gramnegativen auch grampositive Formen.

K.-G.-Färbung. Neben granulierten Stäbchen freie Granula und „Schatten“.

Sporenträger. B. anthracis: normale grampositive Stäbchenketten mit Sporen, Sporenlücken und freiliegenden Sporen. Übrige: neben normalen grampositiven Stäbchen gramnegative Schatten mit Granulis. K.-G.-Färbung: normale Stäbchen und Schatten mit deutlichen Granulis.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: normale und plumpere Stäbchen, zum Teil Zerfallsmassen; grampositiv. K.-G.-Färbung: normale Stäbchen, meistens mit einem Granulum. B. smegmatis: grampositive, normale und kräftigere Stäbchen. K.-G.-Färbung: blasse, normale Stäbchen, teils mit zentraler Aufhellung, teils mit Granulis; „Schatten“ und Teilungsformen, derart, daß der Gesamtstäbchenteilung eine solche des „Kerngranulums“ vorausgeht.

Staphylokokken. O. B.

Streptokokken. Normale und einige zu stäbchenartigen Gebilden verschmolzene Formen; färberisch o. B.

Tetragenus.

Weißer Sarcine. } Normale Kokken, sowie solche verschiedener Größe; viele Einzelformen.

Angewandt als 0,5%iges Berylliumnitrat im Agar.

Im allgemeinen sehr spärliches oder kein Wachstum.

Gramnegative Stäbchen. Normale Formen mit zentralen Aufhellungen und stärker betonten Enden („Pestformen“).

Sporenträger. B. subtilis und mesentericus: grampositive, normale und kürzere Stäbchen und gramnegative „Schatten“ mit Granulis. B. anthracis: normale und einzelne große und plumpe Stäbchen; teilweise spirillenähnliche Formen. Neben einzelnen grampositiven Formen überwiegend gequollene, vakuolisierte, gramnegative Glieder mit grampositiven Granulis. K.-G.-Färbung: zerfallende Ketten mit einzelnen rubinartig aufleuchtenden Granulis. B. mycoides: lange, unsegmentierte Fäden, einzelne normale grampositive Stäbchen und gramnegative „Schatten“. K.-G.-Färbung: lange Fäden sowie Schatten mit „Granulis“.

Säurefeste Stäbchen. B. smegmatis: kaum gewachsen; vorhandene Stäbchen aufgetrieben mit zentraler Aufhellung und betonten Enden; gramnegativ. B. phlei: kaum gewachsen; vorhandene Stäbchen normale und plumpere, grampositive, zum Teil granuliert; vereinzelte ovale „Sporen“.

Kokken. Kaum gewachsen und wenig verändert.

Angewandt als 2%iges Berylliumchlorid im Agar.

Kein Wachstum mehr. Alle aufgebrauchten Bakterien sind — mit Ausnahme der Kokken — granulär zerfallen.

2. Magnesium, Atomgew. 24,32. Angewandt als 2%iges MgCl_2 im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen.* Überwiegend normale, zum Teil kürzere, ovoide bis kokkoide Formen. B. paratyphi zeigte eine Anzahl vibrioartig gebogener Stäbchen. Gramnegativ. K.-G.-Färbung: gesamte Formen sowie Schatten mit Granulis; teilweise nur freiliegende, feine, blaue Granula.

Sporenträger. Normale, grampositive, sporentragende Stäbchen; vereinzelt „Schatten“. K.-G.-Färbung: Schatten granuliert.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei und smegmatis: zarte Stäbchen und Zerfallsmassen; grampositiv. K.-G.-Färbung: feine Stäbchen mit Granulis.

Staphylokokken. Grampositive Kokken verschiedener Größe; zahlreiche „Schatten“.

Streptokokken. Fast nur Diploformen; dazwischen einige plumpe „Kugeln“.

Tetragenus. Tetraden mit starken Größenunterschieden. Es erweckt den Anschein, als ob die Größenunterschiede einer Gesetzmäßigkeit folgen, d. h. daß es neben den „Normalformen“ viertel, halbe, doppelte und vierfache Größenformen gibt. Es wird vermutet, daß diese Unterschiede auf gesetzmäßig beschleunigte oder verzögerte Teilungsvorgänge zurückzuführen sind.

Weißer Sarcine. Neben normalen Sarcinen, zum Teil in Einzellagerung, werden grampositive Kokken beobachtet, welche gramnegative Stäbchen auskeimen lassen. Es sind alle Übergangsformen zu sehen von kurzen Aussprossungen bis zu Stäbchen etwa von der Normalform eines *B. coli*.

3. Calcium, Atomgew. 40,07. Angewandt als 2%iges NaCl_2 im Nähragar. Veränderungen von denen des Magnesiums nicht wesentlich verschieden.

4. Strontium, Atomgew. 87,63. Angewandt als 2%iges SrCl_2 im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen.* Insbesondere *B. typhi*, Paratyphi A und B, *B. dysenteriae* Shiga, Flexner und Y; überwiegend sehr kurze Stäbchen, ovoide und kokkoide Formen. Manche Gesichtsfelder machen den Eindruck einer Kokkenreinkultur. Überwiegend gramnegativ; einzelne, besonders kokkoide Formen grampositiv. K.-G.-Färbung: genannte Formen, zum Teil schattenhaft, mit Granulis.

Sporenträger. *B. subtilis:* normale, grampositive Stäbchen, teils blasse, granuliert Schatten; Schatten gramnegativ, zum Teil völlig in wohlstrukturierte Granula aufgelöst. *B. mesentericus:* kurze, ovoide bis kleinkugelige Formen, zum Teil in Kettenlagerung; grampositiv. K.-G.-Färbung: genannte Formen zum Teil als Schatten mit Granulis. *B. mycoides:* normale Stäbchen, lange Fäden und Zerfallsmassen, grampositiv. *B. anthracis:* fast nur gramnegative, gequollene und zerfallene Stäbchen und Ketten; vereinzelt grampositive Einzelglieder; vielfach nur Zerfallsmassen sichtbar.

Säurefeste Stäbchen. *B. phlei:* überwiegend Zerfallsmassen, dazwischen sporenhähnliche Gebilde. *B. smegmatis:* normale Stäbchen, zum Teil gramnegativ.

Staphylokokken. Kokken verschiedener Größe, grampositiv.

Streptokokken. Neben normalen Kettenkokken viele ovoide und stäbchenartige Formen, zum Teil große Kugeln; grampositiv.

Tetragenus. Kokken verschiedener Größe; grampositiv.

Weißer Sarcine. Neben normalen Kokken einige sehr große Kugelformen; grampositiv; K.-G.-Färbung: Kokken mit kernartigem Zentralpunkt.

5. Barium, Atomgew. 131,36. Angewandt als 0,5%iges BaCl_2 im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen:* neben normalen Stäbchen zahlreiche kurze bis kokkenartige Formen. Überwiegend gramnegativ; bei *B. dysenteriae* Flexner und Y gramlabile bis grampositive Formen. K.-G.-Färbung: genannte Formen, teils als „Schatten“, mit Granulis.

Sporenträger. *B. anthracis:* normal, grampositiv; K.-G.-Färbung: Stäbchen zum Teil mit zentralem kernartigem Gebilde. Übrige: normale Stäbchen mit Sporen und Sporenlücken sowie „Schatten“ mit Granulis. Grampositiv. K.-G.-Färbung: Stäbchen und Schatten mit Granulis.

Säurefeste Stäbchen. *B. phlei:* blasse Stäbchen und plumpere Ovoide. Grampositiv; kleine ovale Sporen. K.-G.-Färbung: feingranulierte Stäbchen und sporenhähnliche Gebilde.

Vibrionen. (El Tor). Neben normalen Vibrionen lange granuliert grampositive Fäden. *Kokkenarten o. B.*

Zusammenfassung.

(Erdalkalimetalle.)

Von den Erdalkalimetallsalzen bewirken Beryllium, Magnesium und Calcium bei *gramnegativen Stäbchen* (nach 24stündiger Bebrütung bei 37°) kein Auftreten von Großformen. Neben normalen, zum Teil vibrioartig gebogenen Stäbchen finden sich kürzere bis kokkenähnliche Formen, zum größten Teil gramnegativ, in seltenen Fällen grampositiv.

Die Stäbchen sind bei Berylliumnitrat vielfach zentral aufgehellert und zeigen Substanzverdichtungen mit dunklerer Färbung an den Enden (wie man sie oft beim *Pestbacillus* findet). Außerdem granuliert Stäbchen, freiliegende Granula und „Schatten“.

Die *Sporenträger* zeigen grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten mit Granulis, teilweise spirillenähnliche und plumpere ovoide Formen (Berylliumnitrat), sowie mitunter Zerfallsmassen. *Säurefeste Stäbchen*: grampositive und gramnegative schlanke und plumpere Stäbchen, zum Teil granuliert, zum Teil sporenenähnliche Bildungen, zum Teil Zerfallsmassen. *Kokken*: grampositive Kokken verschiedener Größe, bei Streptokokken auch ovoide und stäbchenartige Formen. *Tetragenus und Sarcine*: Kokkenformen sehr verschiedener Größe; es macht den Eindruck, als ob die Größenunterschiede bestimmten Gesetzmäßigkeiten folgten, d. h. daß es viertel- und halbnormale, normale und doppelt bzw. mehrfach normale Formen gäbe. Es wird vermutet, daß die Größenunterschiede zurückzuführen sind auf eine Vierfach-, Doppelt- oder Einfachteilung, sowie ein oder mehrere Male unterbliebene Teilung bei gleicher Wachstumsgeschwindigkeit.

Die *weiße Sarcine* zeigt außerdem (bei Magnesiumchlorid) aus den Einzelkokken stiftartig auskeimende, gramnegative, feine „Stäbchen“. Diese in der Literatur mehrfach beschriebene Beobachtung wird bei der Schlußdiskussion der gesamten Einzelbeobachtungen genauer besprochen werden.

Von den beiden schwersten Elementen der Gruppe bewirkt besonders das *Strontium* auffallend einheitliche Veränderungen, vornehmlich bei den gramnegativen Stäbchen insofern, als häufig überwiegend oder nur kokkenartige Formen im Gesichtsfeld zu sehen sind.

III. A. Gruppe der Erdmetalle.

(Aluminium, Cerium, Thorium.)

1. Aluminium, Atomgew. 26,97. Angewandt als 0,1%iges Aluminiumsulfat im Nähragar. (Höhere Konzentrationen stark gehemmt oder kein Wachstum.) *Gramnegative Stäbchen*: normale und kürzere Stäbchen, zum Teil (*B. dysenteriae* Shiga) kurze, plumpe bis kokkenartige Formen. Gramnegativ. K.-G.-Färbung: Stäbchen, Schatten, freiliegende Granula.

Sporenträger. *B. subtilis* und *mesentericus*: normale Stäbchenkettten und Zerfallsmassen, grampositiv. *B. mycoides*: normale Stäbchen, blasse Fäden, Schatten.

Säurefeste Stäbchen. *B. phlei*: normale und plumpere grampositive Stäbchen und Zerfallsmassen. *B. smegmatis*: grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten.

Staphylokokken. Grampositive Kokken verschiedener Größe.

Streptokokken. Grampositive, normale Ketttenkokken und Zerfallsformen.

Tetragenus. Normale und größere, grampositive Kokken.

Weiße Sarcine. O. B.

Spirillum volutans. Normale und kurze Spirillen mit aufleuchtenden Granulis; teils grampositiv, teils gramnegativ.

2. Cerium, Atomgew. 140,13. Angewandt als a) 0,1%iges Ceriumnitrat im Agar. Angewandt als b) 0,1%iges Cerammonnitrat im Agar und

3. Thorium, Atomgew. 232,12. Angewandt als 0,1%iges Thoriumchlorid im Agar. Auf diesen Nährböden keine grundsätzlich auffallenden Veränderungen.

III. B. Seltene Erden.

1. Farblose seltene Erden.

(Lanthan, Yttrium.)

a) **Lanthan, Atomgew. 138,90.** Angewandt als 0,1%iges Lanthannitrat im Nähragar. Von den *gramnegativen Stäbchen* bildeten die Ruhrerreger (*Shiga*, *Flexner*, *Y*) keulenförmige, ovoide und kugelige Formen; alle anderen Bakterien o. B.

Nach 3tägiger Bebrütungsdauer zeigen *Sporenträger* und *säurefeste Stäbchen* Veränderungen. *B. subtilis*: neben einzelnen normalen, grampositiven Stäbchen zahlreiche gramnegative Schatten, letztere zum Teil mit grampositiven Granulis; außerdem Zerfallsmassen. *B. mesentericus*: Stäbchen, Fäden, Schatten, zum Teil mit Granulis, zum Teil rubinartig

aufleuchtend (bei G.-V.- und GRAM-Färbung). Auch *B. anthracis* und *mycoides* zeigten in den Stäbchen öfters 1 oder 2 leuchtende Granula. *B. phlei* und *B. smegmatis* zeigten große, sporenhähnliche Bildungen und ebenfalls leuchtende Granula.

b) Yttrium, Atomgew. 88,93. Angewandt als 0,1%iges Yttriumchlorid im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen*: normale und kürzere Stäbchen. *B. dysenteriae* Shiga auch viele kokkenartige, gramnegative Gebilde. K.-G.-Färbung: Stäbchen mit kernähnlichem Granulum.

Sporenträger. Normale, grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten, letztere zum Teil in gramnegative und grampositive Granula aufgelöst.

Säurefeste Stäbchen. *B. phlei*: granuliert Stäbchen, Schatten und Zerfallsmassen; grampositiv. *B. smegmatis*: normale Stäbchen- und Kokkenformen mit sporenhähnlichen Bildungen; zum kleineren Teil grampositiv, zum größeren Teil gramnegativ.

Kokken. O. B.

2. Gefärbte seltene Erden.

(Praseodym, Neodym, Samarium, Thallium.)

a) Praseodym, Atomgew. 140,92. Angewandt als 0,1%iges Praseodymchlorid im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen*: Stäbchen verschiedener Länge und Schatten, gramnegativ. K.-G.-Färbung: Stäbchen mit zentralem „Kerngranulum“; zahlreiche freiliegende Granula.

Sporenträger. Grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten, zum Teil mit Granulis, zum Teil freiliegende Granula.

Myc. bact. smegmatis. Überwiegend gramnegative Stäbchen mit zentraler Aufhellung; einzelne grampositive Stäbchen.

Staphylokokken. Zum Teil verschieden große Kokken, sonst o. B.

Streptokokken. Kein Wachstum.

Tetragenus und weiße Sarcine. Bei geringem Wachstum Kokken verschiedener Größe.

b) Neodym, Atomgew. 144,27. Angewandt als Neodymnitrat (0,1%iges) im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen*. Normale und kürzere Stäbchen; *B. coli*, *proteus* O_{x19}, Breslau und Y zahlreiche kokkoide Formen; gramnegativ.

Sporenträger. *B. anthracis*. Normale segmentierte sowie nichtsegmentierte, grampositive Fäden. *B. subtilis*, *mycoides* und *mesentericus*: normale, grampositive Stäbchen und „Schatten“, zum Teil mit Granulis.

Säurefeste Stäbchen. *B. phlei*: normale Stäbchen und Zerfallsmassen. *B. smegmatis*: normale Stäbchen mit zentraler Aufhellung, überwiegend gramnegativ, vereinzelt grampositiv.

Kokken. Kokken verschiedener Größe, sonst o. B.

c) Samarium, Atomgew. 150,43. Angewandt als 0,1%iges Samariumnitrat im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen*: normale und kürzere, gramnegative Stäbchen, zum Teil Kokkenformen (besonders bei Ruhrerregern).

Sporenträger. *B. anthracis*: im wesentlichen normal; manche Stäbchen granulär zerfallen; bei K.-G.-Färbung in vielen Stäbchen rot aufleuchtende Granula. Andere: normale Stäbchen und Schatten, zum Teil mit Granulis.

Säurefeste Stäbchen. *B. phlei*: gramnegative, zum Teil etwas gebogene Stäbchen mit sporenhähnlichen Gebilden. *B. smegmatis*: normale Stäbchen und granuliert Schatten; überwiegend gramnegativ, einige grampositiv.

Staphylokokken. Zum Teil besonders große Gliederkokken, zum Teil Stäbchenformen.

Tetragenus und weiße Sarcine. Kokken ungleicher Größe, zum Teil einzellagernd.

Sporenträger und säurefeste Stäbchen. *Ausstrich nach Stägiger Bebrütungsdauer*: überwiegend Zerfallsmassen; darin allenthalben rubinartig aufleuchtende Granula.

d) Thallium, Atomgew. 204,39. Angewandt als 0,1%iges Thalliumchlorür im Agar. *Gramnegative Stäbchen*: mit Ausnahme von *B. proteus* O_{x19} und *Proteus* H_{x19} fast nur kleine Kugelformen, überwiegend gramnegativ, zum Teil grampositiv. K.-G.-Färbung: teilweise zentrale kernähnliche Gebilde.

Sporenträger. *B. anthracis*: gebogene Einzelstäbchen, viele kurzovoide bis kugelige Formen und Zerfallsmassen; grampositiv. *B. subtilis*, *mesentericus*, *mycoides*: meist kurze, ovoide Stäbchen und Kettenglieder, zum Teil kleinkugelige Formen. Überwiegend grampositiv. K.-G.-Färbung: kernähnliche Granula in den Stäbchen; außerdem Schatten mit Granulis.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: feingranulierte Stäbchen, Schatten, Zerfallsmassen, grampositiv. B. smegmatis: plumpe Stäbchen, kleine Kugeln, zum Teil Kolbenformen, Zerfallsmassen. Alle Formen überwiegend gramnegativ.

Staphylokokken. O. B.

Streptokokken. Zum Teil stäbchenähnliche und großkugelige Formen; grampositiv.

Tetragenus. Grampositive Kokken verschiedener Größe.

Weißer Sarcine. Überwiegend gramnegative, wenige grampositive Normalformen.

Angewandt als 0,1%iges Thalliumssequichlorid im Nähragar.

Gramnegative Stäbchen. Wiederum *überwiegend ovoide und kugelige Formen*, zum Teil grampositiv. K.-G.-Färbung: Kugeln vielfach mit kernähnlicher Innenstruktur.

Sporenträger. B. subtilis: normale Stäbchen und Schatten mit Granulis. B. mesentericus, anthracis, mycoides: überwiegend grampositive, ovoide bis kugelige Formen und gramnegative Schatten sowie Zerfallsmassen. K.-G.-Färbung: genannte Formen häufig mit deutlichen zentralen, kernähnlichen Gebilden.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: grampositiv, zum Teil gebogene Stäbchen mit sporenähnlichen Gebilden. B. smegmatis: neben einigen grampositiven überwiegend gramnegative Stäbchen und Schatten mit einzelnen Granulis.

Staphylokokken } Kokken verschiedener Größe, grampositiv.
Tetragenus }

Weißer Sarcine } Normale, ovoide und größere stäbchenähnliche Formen; grampositiv.
Streptokokken }

Zusammenfassung.

(Erdmetallgruppe.)

Die *Erdmetalle Aluminium, Cerium und Thorium* sowie die *gefärbten und ungefärbten seltenen Erden* mit Ausnahme von Thallium bewirken bei 24stündiger Bebrütung der Nährböden bei 37° nur wenige auffallende Formänderungen.

Die *gramnegativen Stäbchen* erscheinen im allgemeinen als Stäbchen verschiedener Längen bis herab zu den kokkenähnlichen Formen; vereinzelt (Lanthan bei Ruhrerregern) keulenförmige, ovoide und kugelige Formen. In den Stäbchen häufig ein oder mehrere Granula, „Schatten“.

Die *Sporenträger* erscheinen als grampositive und gramnegative Stäbchen und Schatten mit Granulis; freiliegende Granulis; gelegentlich Fäden und Zerfallsmassen. Die „Schatten mit Granulis“ treten in folgenden Formen auf (bei GRAM-Färbung) schwach rosa gefärbte Schatten mit 1—4 sehr feinen, etwas stärker rot gefärbten „Punkten“; weiterhin Schatten mit größeren stärker rot gefärbten Granulis etwa von der Größe eines kleinen Streptococcus; bei weiterer Größenzunahme dieser Granula bis zur Größe eines kräftigen Staphylococcus geht ihre Farbe über violett bis zur tiefen GRAM-Färbung über, d. h. aus einem in der Fläche des „Schattens“ entstehenden „feinen Punkt“ wird allmählich ein räumliches, grampositives Gebilde.

Die *säurefesten Stäbchen* zeigten grampositive und gramnegative normale und plumpere Stäbchen, zum Teil mit „sporenähnlichen Bildungen“. Stäbchen zum Teil granuliert; Zerfallsmassen. Von den *Kokken* zeigten die Streptokokken oft stäbchenähnliche Bildungen. Das schwerste Element der Gruppe, das *Thallium*, bewirkt sowohl als Thalliumchlorür wie auch als Thalliumssequichlorid besonders bei den gramnegativen Stäbchen, aber auch bei den Sporenträgern und zum Teil bei den säurefesten Stäbchen das Auftreten von kokkenähnlichen Formen, so daß zahlreiche Gesichtsfelder wie die von Kokkenrein- kulturen erscheinen.

III. C. Schwermetalle aus der Gruppe der Alkalimetalle. (Kupfer, Silber, Gold.)

1. Kupfer, Cu, Atomgew. 63,57. Angewandt als 0,01%iges Kupfersulfat im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen:* normale und kürzere Stäbchen, zum Teil kokkoide Formen, besonders bei *B. paratyphi A*, den Ruhrerregern (*Shiga*, *Flexner*) und einem *Colistamm*. Die Kokkenformen zum Teil grampositiv.

Sporenträger. *B. subtilis:* gramnegative Stäbchen und Zerfallsmassen. *B. mesentericus:* normale Stäbchen und Schatten. *B. anthracis:* kurze bis runde Formen, zum Teil in Kettenlagerung; grampositiv; einige gramnegative Schatten; zum Teil mit Granulis. *B. mycoides:* plumpe, kurze, teils gebogene Stäbchen und kleine Kugelformen. Grampositiv.

Säurefeste Stäbchen. *B. phlei:* grampositive, normale Stäbchen, zum Teil mit sporenähnlichen Gebilden. *B. smegmatis:* normale und plumpere Stäbchen, zum Teil mit Granulis; zum Teil grampositiv, zum Teil gramnegativ.

Kokken. Formen verschiedener Größe, sonst o. B.

2. Silber, Ag, Atomgew. 107,88. Angewandt als 0,01%iges Silberlactat im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen:* normale und kürzere Stäbchen; vereinzelt Fäden; Zerfallsmassen; gramnegativ.

Sporenträger. *B. anthracis:* normale und gequollene Stäbchen und Stäbchenketten; grampositiv. Übrige: fast nur Zerfallsmassen.

Säurefeste Stäbchen. *B. phlei:* grampositive Stäbchen mit ovoiden, sporenähnlichen Gebilden. Zerfallsmassen. *B. smegmatis:* grampositive und gramnegative Stäbchen und Zerfallsmassen.

Staphylokokken. Kokken verschiedener Größe, etwa zur Hälfte grampositiv und zur Hälfte als gramnegative Schatten.

Streptokokken. Normale und stäbchenartige Formen und Zerfallsmassen; grampositiv.

Tetragenus, weiße Sarcine. Kleine Kokken, meist in Einzellagerung.

3. Gold, Atomgew. 197,20. Angewandt als 0,01%iges Goldchlorid im Nähragar. Geringes Wachstum. *Gramnegative Stäbchen:* Stäbchen verschiedener Länge, zum Teil vibrionenartig gebogen, zum Teil lange Fadenformen.

Sporenträger. *B. subtilis:* grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten. *B. mesentericus:* zum Teil grampositive unsegmentierte Fäden, gramnegative Schatten, Zerfallsmassen. *B. anthracis:* normale, grampositive Stäbchenketten mit vereinzelt gramnegativen Stäbchengliedern. *B. mycoides:* grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten; Zerfallsmassen.

Säurefeste Stäbchen. *B. phlei:* vereinzelt grampositive Stäbchen, überwiegend Zerfallsmassen. *B. smegmatis:* gramnegative Stäbchen.

Staphylokokken. Normale, grampositive Kokken und feine gramnegative Granula.

Streptokokken. Normale, ovoide und zu Stäbchen verschmolzene Kokkenformen, grampositiv.

Tetragenus, weiße Sarcine. Kokken verschiedener Größe; grampositiv.

Zusammenfassung.

(Schwermetalle aus der Gruppe der Alkalimetalle.)

Kupfer bewirkt — insbesondere bei den *gramnegativen Stäbchen*, zum Teil auch bei den *Sporenträgern* das Auftreten von kokkenartigen Formen, während Silber und Gold mehr das Fadenwachstum begünstigen; letzteres bedingte außerdem öfters das Auftreten vibrionenähnlich gebogener Stäbchen.

IV. Gruppe der Schwermetalle der Kohlenstoffgruppe. (Zinn, Blei, Wismuth.)

1. Zinn, Atomgew. 118,70. Angewandt als 0,01%iges Zinnchlorid im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen:* neben normalen Stäbchen plumpere, keulenförmige und ovoide Formen; nach 3 Tagen: neben genannten Formen längere Fäden, Schatten, zum Teil vibrioartig gekrümmte Stäbchen (z. B. bei *G. Flexner*); überwiegend gramnegativ neben einzelnen grampositiven Rundformen. *K.-G.-Färbung:* genannte Formen zum Teil mit kernähnlichen zentralen Gebilden.

Sporenträger. Grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten, mit Granulis.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: grampositive, granuliert, normale und plumpere Stäbchen, zum Teil mit sporenhähnlichen Gebilden. B. smegmatis: gramnegative Stäbchen und lange Fäden; Schatten, Granula.

Staphylokokken. Normale, grampositive Kokken und feine gramnegative Granula.

Streptokokken. Normale, ovoide und stäbchenartige Formen.

Tetragenus, weiße Sarcine. O. B.

Angewandt als 0,1%iges Zinnchlorür im Nähragar.

Gramnegative Stäbchen. Normale und kurze, zum Teil kokkoide Formen; überwiegend grampositiv. K.-G.-Färbung: Stäbchen oft mit zentralem, kernähnlichem Gebilde.

Sporenträger. B. subtilis, mesentericus, mycoides: normale, grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten mit Granulis; Sporen, zum Teil mit rubinartig leuchtenden kernähnlichen Gebilden. B. anthracis: grampositive, plumpe, verdickte, unsegmentierte, lange Fäden und Stäbchen, zum Teil gebogen; ferner Zerfallsmassen.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: normale und plumpere, grampositive Stäbchen, zum Teil mit sporenhähnlichen Gebilden. B. smegmatis: grampositive, lange Stäbchen und gramnegative Schatten mit Granulis.

Staphylokokken. O. B.

Streptokokken. Normale, ovoide und zu Stäbchen verschmolzene, grampositive Formen.

Tetragenus, weiße Sarcine. Kokken verschiedener Größe, zahlreiche Einzelformen; grampositiv.

2. Blei, Atomgew. 207,21. Angewandt als 0,01%iges Bleiacetat im Agar. *Gramnegative Stäbchen:* normale und kürzere Stäbchen bis kokkoide Formen.

Sporenträger. Normale, grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten mit Granulis.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: grampositive, normale und plumpere Stäbchen, zum Teil mit sporenhähnlichen Bildungen. B. smegmatis: gramnegative Stäbchen.

Kokken. O. B.

3. Wismuth, Atomgew. 209,00. Angewandt als 0,01%iges Wismuthnitrat im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen:* normale Stäbchen, plumpere, gequollene Stäbchen, zum Teil ovoide bis kokkoide Formen und bei B. dysenteriae Shiga auch vibrionenartig gebogene Stäbchen.

Sporenträger. B. subtilis: grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten. B. mesentericus: Ketten mit sehr kurzen, zum Teil wie längs gespalten aussehenden Stäbchen, grampositiv; gramnegative Schatten. B. anthracis: fast nur Sporen, die sich zum Teil direkt nach GRAM positiv färben. B. mycoides: normale Stäbchen; einige kräftige Ketten mit kurzen, längs gespaltenen Gliedern.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: normale und dickere Stäbchen bis Ovoide, grampositiv. B. smegmatis: gramnegative, blasse Stäbchen mit Granulis.

Staphylokokken. Grampositive Kokken sehr verschiedener Größe.

Streptokokken. Normale Ketten, Diploformen, ovoide und stäbchenähnliche Formen.

Tetragenus, weiße Sarcine. Ungleich große Kokken, grampositiv. Einige große Kugeln; grampositiv.

Angewandt als 0,1%iges Wismuthchlorid im Nähragar.

Gramnegative Stäbchen. Kurze Stäbchen, kokkoide und granuläre Formen; zum Teil (B. dysenteriae Shiga) kleine Kugeln, ovoide, verbreiterte und normale Stäbchen, vereinzelt Fäden; gramnegativ.

Sporenträger. B. subtilis, mesentericus, mycoides: grampositive Stäbchen und gramnegative, granuliert Schatten. B. anthracis: grampositive Stäbchenkettchen, manche Kettenglieder zu Kugeln verändert; manche gramnegativ.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: grampositive, kurze, teils gebogene Stäbchen, zum Teil mit sporenhähnlichen Gebilden; freiliegende „Sporen“ Zerfallsmassen. B. smegmatis: gramnegative, blasse Stäbchen, Zerfallsmassen.

Staphylokokken. Neben normalen größere Kokken, grampositiv.

Streptokokken. Normale, ovoide, vergrößerte und stäbchenähnliche Formen; grampositiv.

Tetragenus und weiße Sarcine. Kokken verschiedener Größe.

Zusammenfassung.

(Schwermetalle der Kohlenstoffgruppe.)

Gramnegative Stäbchen. Normale und kürzere Stäbchen, ovoide und kokkoide Formen, zum Teil vibrioähnlich gebogene Stäbchen; überwiegend gramnegativ

neben vereinzelt grampositiven Oviden und Rundformen; Stäbchen oft mit zentralem, kernähnlichem Gebilde; vereinzelt Fäden.

Sporenträger. Grampositive Stäbchen, zum Teil längs gespalten; gramnegative Schatten mit Granulis. Die Beobachtungen über Längsspaltung von Stäbchenbakterien werden unten zusammenfassend dargestellt werden. Außerdem Sporen, die sich zum Teil direkt nach GRAM positiv färbten.

Säurefeste Stäbchen. Grampositive und gramnegative Stäbchen, zum Teil mit Granulis, zum Teil vibroartig gebogen, zum Teil mit „sporenhähnlichen Bildungen“.

V. Gruppe: Metalle der Erdsäuren. (Vanadium, Tantal.)

1. Vanadium, Atomgew. 50,95. Angewandt als 0,01%iges Vanadiumchlorid im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen.* B. typhi: plumpe, ovoide und runde hefezellenartige Formen; zum Teil stark gebogene Stäbchen und verzweigte Fäden. Alle übrigen: überwiegend Ovoiden und kleine Kugelformen; zum größten Teil gramnegativ, einige grampositiv.

Sporenträger. Grampositive, normale Stäbchen, unsegmentierte Fäden, vereinzelt gramnegative Schatten und Zerfallsmasse.

Säurefeste Stäbchen. Normale und plumpere, gramnegative Stäbchen und Schatten; zum Teil mit sporenhähnlichen Bildungen.

Staphylokokken. O. B.

Streptokokken. Zum Teil stäbchenähnliche Formen; etwa zu gleichen Teilen grampositiv und gramnegativ.

Tetragenus und weiße Sarcine. Kokken verschiedener Größe, zum Teil mit zentralem „Kern“; meist in Einzellagerung.

2. Tantal, Atomgew. 181,36. Angewandt als 0,1%iges Tantalkaliumfluorid im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen:* normale und kürzere bis kokkoide Formen, letztere besonders bei den Ruhrerregern (Shiga, Flexner, Y).

Sporenträger. Normale, grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten mit Granulis.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: grampositive, teils etwas gebogene Stäbchen und sporenhähnliche Gebilde. K.-G.-Färbung: Stäbchen mit „Kern“-granulum. B. smegmatis: wenige grampositive und überwiegend gramnegative Stäbchen, zum Teil mit sporenhähnlichen Gebilden. K.-G.-Färbung: Stäbchen zum Teil mit „Kern“-granulum und granuliert Schatten.

Kokken. Verschieden große Kokken, sonst o. B.

VI. Säurebildende Metalle aus der 6. Gruppe des periodischen Systems.

(Chrom, Molybdän, Wolfram, Uran.)

1. Chrom, Atomgew. 52,01. a) Angewandt als 0,1%iges Chromalaun im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen:* Stäbchen verschiedener Länge, zum Teil Fäden, gramnegativ.

Sporenträger. B. subtilis, mesentericus, mycoides: grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten. B. anthracis: grampositive Stäbchenketten mit zum Teil großkugeligen Gliedern.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: normale und plumpere, grampositive Stäbchen, zum Teil mit sporenhähnlichen Bildungen; Zerfallsmassen. B. smegmatis: grampositive Stäbchen.

Staphylokokken. Kokken verschiedener Größe, grampositiv.

Streptokokken. Normale, ovoide und stäbchenähnliche Formen.

Tetragenus. O. B.

Weißer Sarcine. Grampositive Kokken verschiedener Größe.

b) Angewandt als 0,01%iges Kaliumchromat im Nähragar.

Gramnegative Stäbchen. Stäbchen verschiedener Länge und Fäden, zum Teil von Art eines ausgedehnten Mycels, ferner große, ovoide, runde, zwiebelartige und trypanosomenähnliche Formen; diese Formformen sind überwiegend grampositiv, die übrigen gramnegativ.

Sporenträger. Grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten mit Granulis; bei B. anthracis und mesentericus außerdem lange, zum Teil unsegmentierte Fäden.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: einzelne plumpe, grampositive Stäbchen und Zerfallsmassen. B. smegmatis: große Kugeln und ovoide Formen, grampositiv.

Tetragenus und weiße Sarcine. O. B.

c) Kaliumchromat. Angewandt 0,1%ig im Nähragar.

Gramnegative Stäbchen. Vibrioartig gebogene Stäbchen und lange, zum Teil mycelartig ausgedehnte Fäden bzw. Fadengeflechte; Fäden zum Teil grampositiv, außerdem stellenweise mit Verdickungen.

Sporenträger. Grampositive, unsegmentierte Fäden mit stellenweisen Anschwellungen; zum Teil Einzelstäbchen von normaler, ovoider oder zwiebelähnlicher Form; gramnegative Schatten.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: normale und plumpe, grampositive Stäbchen, zum Teil mit sporenhähnlichen Bildungen. B. smegmatis: normale, zum Teil etwas verdickte Stäbchen, grampositiv; gramnegative Schatten.

Staphylokokken. Grampositive Kokken verschiedener Größe; gramnegative Schatten.

Streptokokken. Grampositive normale und ovoide Formen, meist in Diplolagerung.

Tetragenus und weiße Sarcine. Grampositive Kokken verschiedener Größe.

2. Molybdän, Atomgew. 96,00. Angewandt als 0,01%iges Ammonmolybdat im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen:* normale und kürzere Stäbchen, gramnegativ.

Sporenträger. Grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten mit Granulis.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: grampositive normale und ovoide Stäbchen. B. smegmatis: grampositive Stäbchen zum Teil mit sporenartigen Bildungen; gramnegative Schatten.

Staphylokokken. Kokken verschiedener Größe; überwiegend grampositiv; vereinzelt gramnegativ.

Streptokokken. Normale und ovoide Formen, zum Teil stark vergrößert, häufig in Diplolagerung.

Tetragenus. Kokken verschiedener Größe, zum Teil mit zentralen kernartigen Granulis.

Weißer Sarcine. Feine Kokken, meist in Einzellagerung.

3. Wolfram, Atomgew. 184,00. Angewandt als 0,1%iges Ammonwolframat im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen:* normale Stäbchen, ovoide- und Kugelformen, vibrioähnlich gebogene Stäbchen und lange Fäden; meist gramnegativ; die großen Kugelformen und Ovoide meist grampositiv.

Sporenträger. B. anthracis: überwiegend Zerfallsmassen neben einigen grampositiven Stäbchen. B. subtilis, mesentericus und mycoides: grampositive Stäbchenketten; vereinzelt gramnegative Stäbchen.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: gramnegativ, kurze Stäbchen; plumpe ovoide Formen. B. smegmatis: gramnegative Stäbchen und Zerfallsmassen.

Staphylokokken. Grampositive Kokken; zum Teil große Kugelformen.

Streptokokken. Grampositive Kokken verschiedener Größe, zum Teil in Diplo-, zum Teil in Kettenlagerung; ovoide und Stäbchenformen.

Tetragenus. Vergrößerte Kokken, grampositiv.

Weißer Sarcine. Sehr plumpe, große Kugeln, grampositiv.

4. Uran, Atomgew. 238,14. a) Angewandt als 0,1%iges Uranylнитrat im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen:* normale und vibrioartig gebogene Stäbchen, ovoide, kleinkugelige und kokkoide Formen.

Sporenträger. Grampositive, normale Stäbchen und gramnegative Schatten mit Granulis.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: grampositive, teils etwas gebogene Stäbchen mit sporenhähnlichen Bildungen. B. smegmatis: überwiegend gramnegative, einige grampositive Stäbchen, meist mit zentralem „Kern“granulum.

Staphylokokken. O. B.

Streptokokken. Grampositive, normale, ovoide und stäbchenähnliche Formen.

Tetragenus und weiße Sarcine. Grampositive Kokken verschiedener Größe.

b) Angewandt als 0,1%iges Uranylacetat im Agar.

Im wesentlichen die gleichen Beobachtungen wie bei Uranylнитrat.

Zusammenfassung.

(Säurebildende Metalle aus der 6. Gruppe des periodischen Systems.)

Von den Metallsalzen dieser Gruppe bewirkt die auffallendsten Formänderungen bei Bakterien das Chrom, und zwar in anionischer Bindung als Kaliumchromat.

Die *gramnegativen Stäbchen* bilden zum Teil lange Fäden und mycelähnliche Fadengeflechte, die stellenweise Verdickungen tragen; ferner große, ovoide, Zwiebel-Spindel-Trypanosomen und sonstige Großformen. Die Großformen sind überwiegend grampositiv, dgl. ein Teil der Fäden. Über das Entstehen dieser Formen wird unten bei Beschreibung der Lebendbetrachtungen berichtet werden.

Während Molybdän nur geringere Formänderungen hervorrief, bewirkte Wolfram bei den gramnegativen Stäbchen das Auftreten von vibrioartig gebogenen Stäbchen und langen Fäden sowie von größeren ovoiden und Kugelformen, die zum Teil grampositiv waren. Auch Sarcinen traten in Form großer grampositiver Kugeln auf.

VII. Gruppe: Mangan, Rhenium.

1. Mangan, Atomgew. 54,93. a) Angewandt als 0,01%iges Manganchlorür im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen*: normale und kurze Stäbchen, zum Teil diplokokkoide und kokkoide Formen.

Sporenträger. B. anthracis: o. B. B. subtilis, mesentericus, mycoides: normale, grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: grampositive, normale Stäbchen, ovoide Formen, Zerfallsmassen. B. smegmatis: grampositive, plumpe Stäbchen, zum Teil mit sporennähnlichen Bildungen, gramnegative Schatten.

Staphylokokken. Normale, grampositive Kokken, zum Teil in Ketten, zum Teil in Sarcinelagerung.

Streptokokken. Grampositive normale und ovoide Formen.

Tetragenus und *weiße Sarcine*. Kokken verschiedener Größe, zum Teil mit „Kernen“.

b) Angewandt als 0,1%iges Manganchlorür im Nähragar.

Gramnegative Stäbchen. Normale und kurze, blasse Stäbchen, zum Teil vibriolenartig gebogen, zum Teil große, runde, hefezellähnliche und ovoide Formen, die zum Teil grampositiv sind.

Sporenträger. Grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten, Zerfallsmassen.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: kurze Stäbchen, daneben plumpe, ovale Kugelformen und mächtige, gebogene Stäbchenformen, gramnegativ.

Staphylokokken. Normale, sehr kleine Kokken; überwiegend gramnegativ, nur wenige grampositive Kokken.

Streptokokken. Normale und sehr kleine Kokken und ovoide Formen, fast ausschließlich gramnegativ.

Tetragenus und *weiße Sarcine*. Kokken verschiedener Größe, zum Teil sehr kleine Formen, grampositiv.

c) Angewandt als Mangansulfat ($MnSO_4$), 0,01%ig im Nähragar.

Gramnegative Stäbchen. Normale und kürzere Stäbchen bis kokkoide Formen; gramnegativ.

Sporenträger. Normale, grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten mit Granulis.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: gramnegative, normale und sehr kurze, vereinzelt lange Stäbchen. B. smegmatis: plumpe, grampositive Stäbchen, zum Teil mit sporennähnlichen Bildungen; gramnegative, punktierte Schatten.

Staphylokokken. O. B.

Streptokokken. Grampositive, normale und ovoide Formen, zum Teil in Tetradenlagerung.

Tetragenus. O. B.

Weiße Sarcine. Grampositive Kokken verschiedener Größe, zum Teil mit deutlich diametrischem Spalt.

d) Angewandt als 0,1%iges Mangansulfat im Nähragar.

Gramnegative Stäbchen. Normale und kurze, zum Teil vibriolenartig gebogene Formen, zum Teil große, plumpe, ovoide Gebilde, vereinzelt lange Fäden.

Sporenträger. Grampositive Stäbchen mit Sporen, freiliegende Sporen; gramnegative Schatten mit Granulis.

Säurefeste Stäbchen. Plumpe, gramnegative Stäbchen.

Staphylokokken. Sehr kleine, grampositive Kokken.

Streptokokken. Normale, sehr kleine, ovoide und stäbchenähnliche Formen, zum Teil grampositiv, zum Teil gramnegativ.

Tetragenus und *weiße Sarcine.* Grampositive Kokken verschiedener Größe.

2. Rhenium, Atomgew. 186,31. Angewandt als 0,1%iges Kaliumperhenat im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen:* normale, kürzere bis diplokokkoide und kokkoide Formen, gramnegativ.

Sporenträger. Normale, grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten mit Granulis.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: vereinzelte gramnegative Stäbchen, überwiegend Zerfallsmassen. B. smegmatis: normale Stäbchen mit zentraler Aufhellung, überwiegend gramnegativ, einzeln grampositiv.

Staphylokokken. O. B.

Streptokokken. Normale, ovoide und zu Stäbchen verschmolzene Kokkenformen, grampositiv.

Tetragenus und *weiße Sarcine.* Grampositive Kokken verschiedener Größe.

Zusammenfassung.

(Gruppe: Mangan, Rhenium.)

Erscheinungsformen der *gramnegativen* Stäbchen. Stäbchen verschiedener Länge bis herab zu kokkoiden Formen; bei den Mangansalzen außerdem vibrionenartig gebogene Stäbchen. *Sporenträger:* normale Stäbchen und Schatten mit Granulis. *Säurefeste Stäbchen:* grampositive und gramnegative Stäbchen, zum Teil mit sporenhähnlichen Bildungen. *Kokken:* Kokken verschiedener Größe, zum Teil mit „Kernen“, zum Teil mit verschiedenen Teilungsrichtungen (z. B. Tetradenlagerung von Streptokokken).

VIII. Gruppe: Eisen, Kobalt, Nickel.

1. Eisen, Atomgew. 55,84. a) Zweiwertig, angewandt als 0,1%iges Ferrosulfat im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen:* Normale, blasse Stäbchen sowie größere, ovoide und Rundformen, bei denen nur die Membran gefärbt ist, so daß sie wie freiliegende Sporen aussehen. Stäbchen gramnegativ, zum Teil mit grampositiven Polenden, zum Teil mit grampositiven zentralen, kernähnlichen Gebilden.

Sporenträger. B. anthracis: kleine, grampositive Kugeln, gramnegative Schatten, Zerfallsmassen. B. subtilis, mesentericus, mycoides: gramnegative Stäbchen, zum Teil mit grampositiven Granulis; Zerfallsmassen.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: normale, grampositive und plumpere gramnegative Stäbchen. B. smegmatis: gramnegative, zum Teil verbreiterte Stäbchen.

Staphylokokken. Grampositive und gramnegative Kokken verschiedener Größe und Zerfallsmassen.

Streptokokken. Grampositive und gramnegative, zum Teil ovoide Kokken und Zerfallsmassen.

Tetragenus und *weiße Sarcine.* Grampositive Kokken verschiedener Größe.

b) Dreiwertig, angewandt als 0,01%iges Ferrisulfat im Nähragar.

Gramnegative Stäbchen. Stäbchen verschiedener Länge und kokkoide Formen.

Sporenträger. B. anthracis: o. B., subtilis, mesentericus und mycoides: normale, grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten, zum Teil mit Granulis.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: grampositive, normale und plumpere Stäbchen, zum Teil mit sporenartigen Bildungen. B. smegmatis: grampositive und gramnegative Stäbchen, letztere häufig mit grampositiven Knospen; zum Teil sporenhähnliche Bildungen.

Staphylokokken. Grampositive Kokken verschiedener Größe.

Streptokokken. Grampositive, normale und sehr große Kettenkokken, einige stäbchenartige Formen.

Tetragenus und *weiße Sarcine.* Grampositive Kokken verschiedener Größe.

Eisenkomplexsalze. a) Ferrocyankalium, angewandt als 0,5%iges Ferrocyankalium im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen.* B. typhi: überwiegend kräftige, gramnegative Doppelkokkenformen. B. paratyphi A und B: verbreiterte gramnegative Stäbchen. Übrige Stäbchen verschiedener Größe zum Teil ovoide und kokkoide Formen.

Sporenträger. *B. anthracis*: grampositive, normale Stäbchenketten; mitunter runde, kokkoide, zum Teil gramnegative Kettenglieder. *B. subtilis*, *mesentericus*, *mycoides*: normale Stäbchen, gramnegative Schatten, Zerfallsmassen.

Säurefeste Stäbchen. *B. phlei*: neben normalen Stäbchen mächtig verbreiterte Stäbchen, Kugel- und Birnenformen; grampositiv. *B. smegmatis*: gramnegative, normale Stäbchen und Schatten.

Staphylokokken. O. B.

Streptokokken. Normale, ovoide, stäbchenförmige und große Kugelformen, zum Teil grampositiv, zum Teil gramnegativ.

Tetragenus und *weiße Sarcine.* Neben normalen Kokken zahlreiche Großformen.

b) Nitroprussidnatrium, angewandt 0,5%ig im Nähragar.

Gramnegative Stäbchen. *B. typhi*: dicke, kräftige Stäbchen, große, ovoide, runde, Spindel-, Birnen, Keulenformen; außerdem lange Fäden. Außerdem, besonders bei *B. paratyphi* A und B, Gärtner, den Ruhrerregern sowie *Coli*, *Proteus* vibriolenartig gebogene bis spirillenförmige Stäbchen. Überwiegend gramnegativ, die kompakten Großformen zum Teil grampositiv.

Sporenträger. *B. anthracis*: plumpe Fäden und Zerfallsmassen. *B. subtilis*, *mesentericus*, *mycoides*: normale, grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten; manche Stäbchen im mittleren Drittel gramnegativ, an den Enddritteln grampositiv.

Säurefeste Stäbchen. Wenige, normale Stäbchen und Zerfallsmassen.

Staphylokokken. O. B.

Streptokokken. Normale, ovoide und stäbchenartige Formen; Detritus.

Tetragenus. Kokken verschiedener Größe.

Weiße Sarcine. Normale und Großformen; grampositiv; aus zahlreichen der grampositiven Sarcinenkokken sprossen feine, gramnegative Stäbchen aus.

2. Nickel, Atomgew. 58,69. a) Angewandt als 0,1%iges Nickelnitrat im Agar. *Gramnegative Stäbchen*: normale und längere Stäbchen, vielfach mit zentralen, kernartigen Gebilden; diese sind gelegentlich deutlich längs gespalten; andererseits sind viele Stäbchen zentral aufgehellt und zeigen stärker färbbares Material an den Polen; ferner lange Fäden; zum Teil auch große, blasse Kugeln und ovoide Formen, zum Teil vibrioartig gebogene Stäbchen.

Sporenträger. *B. anthracis*: grampositive, ovoide Formen, Sporen, Zerfallsmassen. *B. subtilis*, *mesentericus*, *mycoides*: grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten mit Granulis.

Säurefeste Stäbchen. Nicht gewachsen.

Staphylokokken. Kokken verschiedener Größe und Zerfallsmassen.

Streptokokken. Nicht gewachsen.

Tetragenus und *weiße Sarcine.* Grampositive Kokken verschiedener Größe.

b) angewandt als 0,01%iges Nickelchlorid im Nähragar.

Gramnegative Stäbchen. Stäbchen verschiedener Länge, gramnegativ.

Sporenträger. *B. anthracis*: o. B., *B. subtilis*: grampositive, normale Stäbchen und lange, unsegmentierte Fäden; gramnegative Schatten mit Granulis. *B. mesentericus* und *mycoides*: grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten mit Granulis.

Säurefeste Stäbchen. *B. phlei*: grampositive, normale Stäbchen, ovoide Formen und Zerfallsmassen.

Staphylokokken. *St. aureus*: grampositive Kokken, zum Teil in Sarcinenlagerung.

Streptokokken. Grampositive, normale, ovoide und stäbchenähnliche Formen.

Tetragenus und *weiße Sarcine.* Neben normalgroßen, häufig einzellagernden Kokken, die zum Teil kernähnliche, zentrale Granula zeigen, auch sehr feine, granuläre Gebilde.

3. Kobalt, Atomgew. 58,94. Angewandt als 0,1%iges Kobaltnitrat im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen*: neben normalen zahlreiche plumpere Stäbchen, kolbig angeschwollene, ovoide und Kugelformen; vereinzelt Fäden, zum Teil vibrioartig gekrümmte Stäbchen. Im allgemeinen gramnegativ, jedoch viele der kompakten Großformen grampositiv.

Sporenträger. *B. anthracis*: neben einzelnen grampositiven Stäbchen Fäden und überwiegend Zerfallsmassen. *B. subtilis*, *mesentericus*, *mycoides*: normale, grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten, zum Teil mit Granulis.

Säurefeste Stäbchen. *B. phlei*: grampositive, normale und etwas plumpere bis ovoide Stäbchen. *B. smegmatis*: grampositive Stäbchen und ovoide Formen, zum Teil mit sporenenähnlichen Bildungen; gramnegative Schatten.

Staphylokokken. St. aureus: grampositive Kokken, zum Teil in Diplo-, zum Teil in Kettenlagerung und zahlreiche Tetradenformen.

Streptokokken. Grampositive, normale, ovoide und stäbchenähnliche Formen.

Tetragenus und *weiße Sarcine.* Normale, grampositive Kokken und Schattenformen.

Zusammenfassung.

(VIII. Gruppe: Eisen, Nickel, Kobalt.)

Die zweiwertigen Salze dieser Metalle bewirken bei den *gramnegativen Stäbchen* das Auftreten normaler und kürzerer Stäbchen bis kokkoider Formen, ferner größerer, ovoider und Rundformen, gelegentlich vibrioartig gebogener Stäbchen und Fäden; in den Stäbchen vielfach zentrale „kernartige“ Bildungen, die gelegentlich deutlich längs gespalten sind; andererseits sind viele Stäbchen zentral aufgehellte mit stärker sichtbarer Substanzverdichtung an den Stäbchenenden. Viele der Großformen grampositiv. *Sporenträger:* grampositive Stäbchen, ovoide und Kugelformen, gramnegative Schatten. *Säurefeste Stäbchen:* grampositive und -negative Stäbchen, zum Teil mit Granulis, zum Teil mit sporenenähnlichen Bildungen. *Kokken:* Staphylokokken verschiedene Größenformen, zum Teil Ketten, zum Teil in Tetradenlagerung. *Streptokokken:* zum Teil in Stäbchenformen. Dreiwertiges Eisen rief bei den *gramnegativen Stäbchen* weniger auffallende Veränderungen hervor, bei *B. smegmatis* trat Knospbildung an den Stäbchen auf.

Von den Eisenkomplexsalzen bewirkte vor allem das *Nitroprussidnatrium* das Auftreten stark atypischer Formen, insbesondere bei gramnegativen Stäbchen. Große, runde, ovoide, Spindel-, Birnen-, Keulenformen, lange Fäden, vibrioartig gebogene und spirillenähnliche Formen. Bei *Sarcinen* traten wieder zahlreiche grampositive, normale und Großformen auf, aus denen feine gramnegative Stäbchen herausproßten.

IX. Gruppe der Platinmetalle.

(Platin, Palladium, Iridium, Rhodium, Ruthenium.)

1. Platin, Atomgew. 195,23. Angewandt als 0,01%iges Platinchlorid im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen:* normale und kürzere Stäbchen und kokkoider Gebilde; vereinzelte Fäden; Stäbchen und Fäden gramnegative Schatten, zum Teil mit grampositiven Granulis, Zerfallsmassen.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei, B. smegmatis: normale, grampositive Stäbchen und Zerfallsmassen.

Staphylokokken. Grampositive Kokken und gramnegative Schatten und Zerfallsmassen.

Streptokokken. Grampositive, normale, ovoide und stäbchenartige Formen.

Tetragenus und *weiße Sarcine.* Grampositive Kokken verschiedener Größe, häufig in Einzellagerung, Zerfallsmassen.

2. Palladium, Atomgew. 106,70. Angewandt als 0,1%iges Palladiumchlorür im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen:* normale und kurze Stäbchen mit zentraler Aufhellung; zum Teil plumpe Ovoider und Kugeln, zum Teil grampositiv; vereinzelt Fäden; granuliert Stäbchen und freiliegende Granula.

Sporenträger. Grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten mit Granulis; Zerfallsmassen.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: normale, grampositive Stäbchen, granuliert, gramnegative Schatten; zum Teil Stäbchen mit sporenenähnlichen Bildungen, Zerfallsmassen. B. smegmatis: gramnegative Schatten und Zerfallsmassen.

Staphylokokken. O. B.

Streptokokken. Stark vergrößerte Kokken, zum Teil in Diplo-, zum Teil in Kettenlagerung.

Tetragenus und *weiße Sarcine*. Kokken verschiedener Größe, zum Teil in Einzellagerung, zum Teil mit zentralen, kernähnlichen Granulis.

3. Iridium, Atomgew. 193,1. Angewandt als 0,01%iges Iridiumchlorid im Agar. *Gramnegative Stäbchen*: normale und kürzere Stäbchen, häufig mit zentraler Aufhellung; gramnegativ.

Sporenträger. Normale, grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten mit Granulis.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: grampositive, normale und ovoide Stäbchen; Zerfallsmassen. Grampositive und gramnegative Stäbchen mit sporenartigen Bildungen bei *B. smegmatis*.

Staphylokokken. Grampositive, normale und stark vergrößerte Kokken.

Streptokokken. Normale, ovoide, zum Teil stäbchenartige, grampositive Formen.

Tetragenus und *weiße Sarcine*. Grampositive Kokken verschiedener Größe, zum Teil mit zentraler, kernähnlicher Struktur; vielfach in Einzellagerung.

4. Rhodium, Atomgew. 102,9. Angewandt als 0,1%iges Rhodiumchlorid im Agar. *Gramnegative Stäbchen*: normale und kurze Stäbchen bis kokkoide Formen; gramnegativ; größere, ovoide Gebilde und kleine Kugeln, zum Teil grampositiv, vereinzelt lange Fäden.

Sporenträger. Normale, grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: grampositive, teils etwas gebogene Stäbchen, zum Teil mit sporenähnlichen Bildungen. *B. smegmatis*: normale Stäbchen, zu gleichen Teilen grampositiv und gramnegativ; granuliert Schatten.

Staphylokokken. Grampositive Kokken verschiedener Größe.

Streptokokken. Normale, ovoide, vergrößerte und stäbchenähnliche Formen.

Tetragenus und *weiße Sarcine*. Grampositive, normale und vergrößerte Kokken.

5. Ruthenium, Atomgew. 101,7. Angewandt als 0,1%iges Rutheniumchlorid im Agar. *Gramnegative Stäbchen*: Stäbchen verschiedener Länge, vereinzelt Fäden; bei den Ruhrregern außerdem plumpere, ovoide und Kugelformen, zum Teil grampositiv.

Sporenträger. Grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: grampositive, zum Teil vibronenartig gebogene Stäbchen, zum Teil mit sporenähnlichen Bildungen; Zerfallsmassen.

Staphylokokken. Grampositive Kokken verschiedener Größe.

Streptokokken. Grampositive, normale, stark vergrößerte Kokken sowie Stäbchenformen.

Tetragenus, weiße Sarcine. Grampositive Kokken verschiedener Größe, vielfach in Einzellagerung.

Zusammenfassung.

Gruppe der Platinmetalle.

Gramnegative Stäbchen. Normale kürzere Stäbchen bis herab zu kokkoiden und granulären Formen, zum Teil etwas große, runde und ovoide, zum Teil grampositive Formen; Stäbchen zum Teil mit Granulis, zum Teil mit zentraler Aufhellung; vereinzelt Fäden. *Sporenträger*: grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten mit Granulis. *Säurefeste Stäbchen*: grampositive und gramnegative zum Teil etwas gebogene Stäbchen; vielfach mit Granulis, gelegentlich mit sporenähnlichen Bildungen. *Kokken*: *Streptokokken*: zum Teil in stäbchenähnlichen Formen; *Sarcinen* und *Tetragenus* oft in Einzellagerung bzw. Haufenlagerung.

X. Nichtmetalle. I.

(Schwefel, Selen, Tellur, Stickstoff.)

1. Schwefel, Atomgew. 32,06. a) Angewandt als 0,5%iges Natriumsulfid im Agar. *Gramnegative Stäbchen*: normale Stäbchen, ovoide und kokkoide kleine Gebilde, gramnegativ; bei den Ruhrregern außerdem größere ovale und Kugelformen; letztere teilweise grampositiv.

Sporenträger. Normale, grampositive Stäbchen, gramnegative, granuliert Schatten.

Säurefeste Stäbchen. Stäbchen, zum größeren Teil grampositiv, zum kleineren gramnegativ; mit kolbigen, grampositiven Enden; zum Teil granular zerfallende Stäbchen.

Staphylokokken. Grampositive Kokken verschiedener Größe.

Streptokokken. Große Kokken, plumpe, ovale und stäbchenartige Gebilde und Längsspaltungen der Kokken (in der Kettenrichtung); grampositiv.

Tetragenus. Große Kokken, vielfach in Kettenlagerung, grampositiv.

Weißer Sarcine. Vereinzelte Kugeln, grampositiv, mit gramnegativen Stäbchensprossen.

b) Angewandt als 0,1%iges Natriumsulfat im Nähragar.

Gramnegative Stäbchen. Überwiegend geringes Wachstum. Neben normalen Stäbchen kokkoide bzw. granuläre Gebilde.

Sporenträger. Grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: grampositive, normale und ovoide Stäbchen, Zerfallsmassen. B. smegmatis: gramnegative Stäbchen, zum Teil mit betonten Enden.

Staphylokokken. Vereinzelte Kokken und Zerfallsmassen.

Streptokokken. Ovoide, grampositive Kokken.

Tetragenus, weißer Sarcine. O. B.

c) Angewandt als 0,1%iges Bariumsulfid im Nähragar.

Gramnegative Stäbchen. Normale und kürzere Stäbchen bis kokkoide Formen; Stäbchen zum Teil vibronenartig gebogen, zum Teil spirillenförmig, einige größere, ovoide kugelartige Formen.

Sporenträger. Grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten, Zerfallsmassen.

Säurefeste Stäbchen. Feinere und plumpere, grampositive und gramnegative Stäbchen, zum Teil mit sporenhähnlichen Bildungen.

Staphylokokken. Kokken verschiedener Größe, zum Teil plumpe Kugeln.

Streptokokken. Gramnegativ, ovoide und stäbchenförmige Gebilde.

d) Angewandt als 0,1%iges Kaliumrhodanat, KSCN im Nähragar.

Gramnegative Stäbchen. Normale und kürzere Stäbchen, zum Teil kokkoide Gebilde, vereinzelt Fäden, gramnegativ.

Sporenträger. Normale, grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten. B. anthracis: grampositive Stäbchenkettchen, zum Teil mit kurzen Gliedern; Zerfallsmassen.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: grampositive, normale Stäbchen und Schatten sowie kleine, ovoide, sporenhähnliche Bildungen. B. smegmatis: grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten.

Staphylokokken. Grampositive Kokken verschiedener Größe; gramnegative, feine Granula.

Streptokokken. Normale, ovoide und stäbchenähnliche Formen.

Tetragenus, weißer Sarcine. O. B.

2. Selen, Atomgew. 79,2. Angewandt als 0,1%iges Natriumselenit im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen:* überwiegend ovoide und kokkoide bis kleine kugelige Formen, zum großen Teil grampositiv.

Sporenträger. B. anthracis: grampositive, sehr stark gekrümmte Stäbchenkettchen, mit zum Teil kugelförmigen Einzelgliedern. B. subtilis: grampositive Stäbchenkettchen und Zerfallsmassen. B. mesentericus, mycoides: normale lange, teils plumpere und nicht-segmentierte Stäbchen bzw. Fäden.

Säurefeste Stäbchen. Gramnegative Stäbchen und Zerfallsmassen.

Staphylokokken. Ovoide und Kugelformen, grampositiv und gramnegativ, im letzteren Falle mit grampositiven „Kern“granulis.

Streptokokken. Grampositive, normale und sehr große Kokken, ovoide bis stäbchenähnliche Formen.

Tetragenus und weißer Sarcine. Grampositive Kokken verschiedener Größe.

3. Tellur, Atomgew. 127,5. Angewandt als 0,1%iges Natriumtellurit im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen:* normale und kürzere, zum Teil zentralaufgehellte Stäbchen sowie kokkoide Formen.

Sporenträger. Wenige, grampositive, ovoide Formen und Sporen, überwiegend Zerfallsmassen.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: normale und plumpere, grampositive Stäbchen. B. smegmatis: nicht gewachsen.

Staphylokokken. Grampositive, normale Kokken sowie feine Granula und größere Kugelformen.

Streptokokken. Grampositive, normale, ovoide und stäbchenartige Formen.

Tetragenus, weißer Sarcine. O. B.

4. Stickstoff, Atomgew. 14. a) Angewandt als 0,5%iges Ammonchlorid im Agar. *Gramnegative Stäbchen*: überwiegend normale, gelegentlich plumpere, ovoide bis Kugelformen.

Sporenträger. Normale, grampositive Stäbchen, vereinzelt gramnegative Schatten.

Säurefeste Stäbchen. *B. phlei*: zarte, grampositive Stäbchen. *B. smegmatis*: grampositive und gramnegative Stäbchen mit kolbigen, grampositiven Enden; ferner granuliert, zerfallene Stäbchen.

Staphylokokken. Grampositive Kokken verschiedener Größe.

Streptokokken. Normale Kokken sowie plumpere, ovoide und stäbchenförmige Gebilde; grampositiv.

Tetragenus. Normale Kokken und zahlreiche von Doppelgröße.

Weißer Sarcine. Große, grampositive Kokken mit gramnegativen Stäbchensprossen.

b) Angewandt als 0,5%iges Kaliumnitrat im Nähragar.

Gramnegative Stäbchen. Überwiegend normale Formen, zum Teil *B. dysenteriae* Y an den Enden offen, wie längs gespalten.

Sporenträger. *B. subtilis* und *mycoides*. Grampositive Stäbchen und Sporen. *B. mesentericus*: grampositiv; sehr kurze, kokkenähnliche Kettenglieder, teils mit deutlichem Längsspalt. *B. anthracis*: meist kurze Stäbchen in langen Ketten.

Säurefeste Stäbchen. Grampositive Stäbchen und Zerfallsmassen.

Staphylokokken, *Tetragenus*, *weißer Sarcine*. O. B.

Streptokokken. Zum Teil mächtige Kugelformen, zum Teil längs (in der Kettenrichtung) gespaltene Kokken, so daß die ganze Kette längs durchgeteilt ist.

c) Angewandt als 0,5%iges Kaliumnitrit im Nähragar.

Geringes Wachstum.

Gramnegative Stäbchen. Normale und kürzere Stäbchen bis kokkoide Formen. Stäbchen zum Teil vibronenartig gebogen; zum Teil große, ovoide und Kugelformen, zum Teil dicke Fäden und große Spindelformen; gelegentlich große, gramnegative Stäbchen mit zum Teil grampositiven, runden Knospen.

Sporenträger. Grampositive Stäbchen in Ketten, mit zum Teil sehr kurzen, längs gespaltenen, zum Teil kugelig aufgetriebenen Gliedern.

Säurefeste Stäbchen. Überwiegend Zerfallsmassen.

Streptokokken. Zum Teil große Kugelformen, zum Teil Ketten mit Längsspaltung.

Staphylokokken, *Tetragenus*, *weißer Sarcine*. Kokken verschiedener Größe.

Zusammenfassung.

(Nichtmetalle: I. Schwefel, Selen, Tellur, Stickstoff.)

Gramnegative Stäbchen. Normale und kürzere Stäbchen bis herab zu kokkenartigen und granulären Formen; außerdem zum Teil grampositive, größere, ovale, Kugel- und Spindelformen, vereinzelt Fadenbildung. Stäbchen zum Teil anscheinend mit Längsspaltung, ferner Stäbchen mit Knospenbildung. *Sporenträger*: grampositive Stäbchen, zum Teil längsgespalten, gramnegative Schatten; zum Teil Zerfallsmassen. Bei *Selen* außerdem plumpere Stäbchen- und Kugelformen. *Säurefeste Stäbchen*: grampositive Stäbchen, letztere zum Teil mit kolbigen, grampositiven Enden; zum Teil sporenenähnliche Bildungen, zum Teil Zerfallsmassen. *Staphylokokken*: grampositive Kokken verschiedener Größe, zum Teil Kugelformen, zum Teil feine, gramnegative Granula.

Streptokokken. Kokken verschiedener Größe, Ovoiden und Stäbchenformen; Längsteilungen (in der Kettenrichtung). *Tetragenus*: Kokkenformen verschiedener Größe und Lagerung. *Sarcine*: Kokken verschiedener Größe und Lagerung; zum Teil größere Kugeln. Bei *Natriumsulfid* und *Ammonchlorid* außerdem wieder feine, gramnegative, aus den Kokken aussprossende Stäbchenformen.

XI. Nichtmetalle. II.

(Phosphor, Arsen, Antimon, Silicium, Titan, Zircon, Bor.) (Chlor, Brom, Jod.)

1. Phosphor, Atomgew. 31,02. a) Angewandt als Nähragar mit 0,5% sekundärem Kaliumphosphat (K_2HPO_4).

Gramnegative Stäbchen. Normale und kürzere Stäbchen bis kokkoide Formen, Granula.

Sporenträger. Grampositive Stäbchen; zum Teil nochmals segmentiert zu sehr kurzen Kettengliedern; gramnegative Schatten mit Granulis.

Säurefeste Stäbchen. Grampositive, normale und plumpere Stäbchen und gramnegative Schatten; zum Teil Granula.

Staphylokokken. Etwa zu gleichen Teilen grampositive und gramnegative Kokken.

Streptokokken. Kokken verschiedener Größe, zum Teil in Diplolageung; grampositiv.

Tetragenus. Grampositive Kokken mit zentralen, kernähnlichen Granulis.

Weißer Sarcine. Kokken verschiedener Größe, häufig in Einzellagerung.

b) Angewandt als Nähragar mit 2% sekundärem Kaliumphosphat (K_2HPO_4).

Gramnegative Stäbchen. Stark vergrößerte Stäbchen mit zentraler Aufhellung und stärker gefärbten Polen; große ovoide Kugel- und Zwiebelformen; Spindel- und Birnenformen, öfters in Kettenlagerung; überwiegend gramnegativ.

Sporenträger. *B. subtilis*: grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten, mit Granulis. *B. mesentericus*: grampositive Ketten mit sehr kurzen, kokkenähnlichen Gliedern, meistens mit Längsspalt. *B. anthracis*, *mycoides*: o. B.

Säurefeste Stäbchen. Grampositive Stäbchen und Zerfallsmassen.

Staphylokokken. Gramnegative Kokken normaler Form in schwach bläulich gefärbten Schleimgebilden gelegen, so daß sie wie Kerne in großen Stäbchen wirken.

Streptokokken. Grampositive, ovoide und stäbchenartige Formen, Zerfallsmassen.

Tetragenus, weißer Sarcine. Grampositive Kokken verschiedener Größe.

c) Angewandt als 0,5%iges sekundäres Ammonphosphat im Nähragar.

Gramnegative Stäbchen. Normale Stäbchen, wenige kokkoide Formen und Fäden, gramnegativ.

Sporenträger. *B. subtilis*: grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten. *B. mesentericus*: normale und sehr kurze, ovoide Schatten, einige gramnegative Schatten. *B. anthracis*: o. B., *B. mycoides*: grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten; Granula.

Säurefeste Stäbchen. *B. phlei*: grampositive Stäbchen und gramnegative Stäbchen mit sporenhähnlichen Bildungen.

Staphylokokken. O. B.

Streptokokken. Grampositive, normale und ovoide Formen.

Tetragenus. Grampositive Kokken verschiedener Größe.

Weißer Sarcine. Grampositive Kokken, einige große Kugelformen.

d) Angewandt als 0,5%iges Natriummetaphosphat im Nähragar.

Gramnegative Stäbchen. Blasse Stäbchen normaler Form mit zentralen Aufhellungen, zum Teil Granula.

Sporenträger. *B. subtilis*: grampositive, lange Stäbchenketten. *B. mesentericus*: neben einzelnen normalen sehr blasse, gramnegative, große, ovoide Formen und Kugeln. *B. anthracis*: einzelne grampositive hefeähnliche Formen, Sporen, Zerfallsmassen. *B. mycoides*: normale Stäbchen und Zerfallsmassen.

Säurefeste Stäbchen. *B. phlei*: gramnegative Stäbchen. *B. smegmatis*: grampositive Stäbchen.

Staphylokokken. Kokken verschiedener Größe, darunter punktfine und große Kugeln.

Streptokokken. Grampositive, normale und ovoide Formen, Zerfallsmassen.

Tetragenus, weißer Sarcine. Grampositive Kokken verschiedener Größe, zum Teil große Kugeln.

e) Angewandt als 0,5%iges Natriumpyrophosphat im Nähragar.

Gramnegative Stäbchen. Normale und vibrienähnlich gebogene Stäbchen und spirillenähnliche Formen, meist mit zentraler Aufhellung; kokkoide Formen und Fäden; Stäbchen und Fäden häufig granuliert; ovoide und runde Formen; freiliegende Granula. Überwiegend gramnegativ, die plumperen Formen öfter grampositiv.

Sporenträger. *B. anthracis*: fast nur Zerfallsmassen. *B. subtilis* und *mycoides*: lange, grampositive Stäbchenketten; Zerfallsmassen. *B. mesentericus*: normale, grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten; Zerfallsmassen.

Säurefeste Stäbchen. *B. phlei*: grampositive und negativ kurze und lange Stäbchen sowie solche mit aufgehellter Mitte wie ein sporentragendes Stäbchen. *B. smegmatis*: gramnegative Stäbchen, meistens mit 2 Granulis.

Staphylokokken. Normale und sehr große Kokken; bei K.-G.-Färbung auch zentrale Granula.

Streptokokken. Gramnegative, sehr kleine und ovoide Kokken, oft in Diplolagerung. *Tetragenus, weiße Sarcine.* Grampositive, normale Kokken und einige große Kugelformen.

2. Arsen, Atomgew. 74,96. Angewandt als 0,1%iges Natriumarseniat im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen.* Normale, vibrionenartig gebogene und plumpe Stäbchen, zum Teil ovoide und kokkoide Formen, zum Teil granulärer Zerfall der Stäbchen, gramnegativ.

Sporenträger. Normale, grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: grampositive, normale und gramnegative, plumpere Stäbchen. B. smegmatis: nicht gewachsen.

Staphylokokken. O. B., *Streptokokken:* nicht gewachsen.

Tetragenus, weiße Sarcine. Grampositive Kokken verschiedener Größe.

3. Antimon, Atomgew. 121,76. Angewandt als 0,1%iges Kaliumantimonyltartrat im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen:* blasse, granuliert Stäbchen, gelegentlich ovoide und Kugelformen; letztere zum Teil grampositiv, zum Teil kokkoide Formen in Kettenlagerung.

Sporenträger. B. subtilis: grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten. B. mesentericus, mycoides: grampositive Ketten mit kurzen, kokkoiden deutlich längs gespaltenen Gliedern, grampositiv. B. anthracis: fast nur sehr große Sporen.

Säurefeste Stäbchen. Fast nur sehr zarte Stäbchen und Zerfallsmassen.

Staphylokokken. O. B., *Tetragenus:* o. B.

Streptokokken. Grampositive, einzelliegende Kokken, ovoide und stäbchenähnliche Formen.

Weißer Sarcine. Grampositive Kokken, überwiegend in Einzel- und Kettenlagerung.

4. Silicium, Atomgew. 28,06. Angewandt als 0,5%iges Natriumsilicat im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen:* normale Stäbchen und kokkoide Formen, letztere zum Teil in Kettenlagerung.

Sporenträger. B. anthracis: grampositive Stäbchenketten. B. subtilis, mesentericus: normale, grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: grampositive, normale Stäbchen und kleine, ovoide Formen. B. smegmatis: gramnegative Stäbchen, zum Teil mit betontem zentralem „Kern“-granulum, zum Teil mit sporenähnlichen Bildungen.

Staphylokokken. Grampositive, fast nur in Tetradenlagerung neben wenigen in Diplolagerung.

Streptokokken. Grampositive, normale, ovoide und stäbchenartige Formen; zum Teil gramnegativ.

Tetragenus, weiße Sarcine. Kokken verschiedener Größe, zum Teil mit „Kern“-granulum.

5. Titan, Atomgew. 47,90. a) Angewandt als 1%ige Titansäure im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen:* keine wesentlichen Veränderungen.

Sporenträger. Normale Stäbchen und Schatten; bei B. anthracis: außerdem grampositive Stäbchenketten, bei denen einzelne Stäbchen zu großen, hefezellenähnlichen Kugelformen umgebildet sind.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: kurze, gramnegative sowie einige feine, grampositive Stäbchen. B. smegmatis: o. B.

Staphylokokken. O. B.

Streptokokken. Kokken sehr verschiedener Größe, ovoide und Stäbchenformen; meist grampositiv.

Tetragenus, weiße Sarcine. Grampositive Kokken, einige große Kugeln.

b) Titanfluorid 0,1%ig im Nähragar.

Gramnegative Stäbchen. Gramnegative Stäbchen mit zentralen Aufhellungen; bei B. Flexner auch kokkoide Formen, die zum Teil in Ketten-, zum Teil in Tetradenlagerung auftreten.

Sporenträger. Normale Stäbchen und Schatten, zum Teil mit Granulis.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: feine, grampositive Stäbchen, zum Teil mit sporenähnlichen Bildungen. B. smegmatis: gramnegative Stäbchen und kleine Kugeln, zum Teil sporenähnliche Bildungen.

Staphylokokken, Streptokokken, weiße Sarcine. O. B.

Tetragenus. Normale Kokken und durch Verschmelzung von mehreren entstandene große Kugelformen.

6. Zirkon, Atomgew. 91,22. Angewandt als 0,1%iges Zirkonnitrat im Nähragar. *Gram-negative Stäbchen*: gramnegative, normale und kurze Stäbchen, öfters mit zentralen Aufhellungen; mitunter (B. Shiga) plumpere Stäbchen, kleine Kugeln und Ovoide.

Sporenträger. Normale, grampositive und gramnegative Stäbchen und Schatten; granulär zerfallene Stäbchen.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: grampositive, granuliert Stäbchen und Zerfallsmassen. B. smegmatis: zu etwa gleichen Teilen grampositive und gramnegative Stäbchen; einzelne Kolbenformen.

Staphylokokken. O. B.

Streptokokken. Normale Kokken, ovoide, stäbchenartige und großkugelige Formen; grampositiv.

Tetragenus, weiße Sarcine. Grampositive Kokken verschiedener Größe.

7. Bor, Atomgew. 10,82. Angewandt als 0,01%iges Borax im Nähragar. *Gramnegative Stäbchen*. Normale und größere, plumpe, teils zentral aufgehellte Stäbchen; zum Teil auch kürzere bis kokkoide Formen.

Sporenträger. Normale, grampositive Stäbchen, zum Teil mit Knospen und gramnegative Schatten. B. anthracis: normale, grampositive Stäbchenkettchen.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: grampositive, normale und feine, granuliert Stäbchen. B. smegmatis: grampositive, normale und plumpe Stäbchen, gramnegative Schatten.

Staphylokokken. Grampositive Kokken verschiedener Größe.

Streptokokken. Grampositive, normale Kokken und solche sehr verschiedener Größe.

Weiße Sarcinen. Grampositiv, Kokken verschiedener Größe.

8. Chlor, Atomgew. 35,5. Angewandt als 0,1%iges Natriumchlorid im Agar. *Gram-negative Stäbchen*: normale und kürzere Stäbchen, granuliert, vielfach völlig in Granula zerfallen. Stäbchen zum Teil mit zentraler Aufhellung.

Sporenträger. Grampositive Stäbchen; gramnegative Schatten mit Granulis.

Säurefeste Stäbchen. Überwiegend Zerfallsmassen, grampositive, schlanke sowie plumpere Stäbchen mit sporenhähnlichen Bildungen.

Staphylokokken. Grampositive Kokken verschiedener Größe.

Streptokokken. Zerfallsmassen; Kokken in Diplolagerung, zum Teil stäbchenähnliche Formen.

Tetragenus, weiße Sarcine. Kokken verschiedener Größe.

9. Brom, Atomgew. 79,92. Angewandt als 0,5%iges Bromkalium im Nähragar. *Gram-negative Stäbchen*: normale und kürzere Stäbchen bis kokkoide Formen; vereinzelt kräftigere Ovale und Kugeln, gramnegativ. B. Proteus X₁₉, zum Teil grampositive Stäbchen.

Sporenträger. Grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten.

Säurefeste Stäbchen. Grampositive und -negative Stäbchen, zum Teil mit Granulis.

Staphylokokken. Neben normalen Kokken ovoide, stäbchenförmige und größere Kugelformen; Kokken zum Teil als Diplokokken von Semmelform.

Streptokokken. Große Kugelformen, längs gespaltene Ketten, Flammenformen.

Tetragenus, weiße Sarcine. O. B.

10. Jod, Atomgew. 126,92. Angewandt als 0,5%iges Jodkalium im Agar. Fast die gleichen Veränderungen wie bei Bromkali, insbesondere bei den Staphylo- und Streptokokken, bei *Staphylokokken* viele ovoide und stäbchenartige Formen infolge unvollkommener Teilungen.

Zusammenfassung.

(Nichtmetalle: II. Phosphor, Arsen, Antimon, Silicium, Titan, Zirkon, Bor, Chlor, Brom, Jod.)

Gramnegative Stäbchen. Normale und kürzere Stäbchen bis kokkoide Formen, Granula; ferner stark vergrößerte Stäbchen mit zentraler Aufhellung und stärker gefärbten Enden; große ovoide, Kugel-, Spindel-, Zwiebel- und Birnenformen; Vibrionen-, Spirillen- und Fadenformen. Kokkenformen in Haufen-, Ketten- und Tetradenlagerung. *Sporenträger*: normale, grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten mit Granulis; ferner gramnegative, ovoide und Kugelformen; grampositive, hefeähnliche Gebilde; Stäbchen zum Teil mit Knospen, zum Teil Zerfallsmassen. *Säurefeste Stäbchen*: grampositive und gramnegative,

schlanke und plumpere Stäbchen, meistens ein oder mehrere Granula enthaltend, öfter mit sporennähnlichen Bildungen. *Staphylokokken*: grampositive und -negative Kokken sehr verschiedener Größe, zum Teil mit zentralen „Kerngranulis“; Kokken zum Teil in Schleimgebilden gelegen. *Streptokokken*: normale, ovoide und stäbchenartige Formen, grampositiv und -negativ. *Tetragenus* und *weiße Sarcine*: grampositive Kokken verschiedener Größe, zum Teil mit „Kernen“, zum Teil größere Kugelformen, häufig in Einzel- bzw. Haufenlagerung.

Gesamtüberblick betr. den formbildenden Einfluß anorganischer Salze.

Ausgehend von der obenbeschriebenen für Algen sichergestellten Tatsache, daß Milieuveränderungen, darunter Salzzusätze, einen Form- und Generationswechsel bei vielen Algen hervorzurufen vermögen, wurden fast sämtliche Elemente des periodischen Systems in salzartigen Verbindungen auf ihre formbildenden bzw. -ändernden Eigenschaften bei Bakterien geprüft.

Die Salze wurden üblichem Nähragar in einer Konzentration von 0,5%, im Fall von Wachstumshemmung in geringeren Konzentrationen zugesetzt. Die so hergestellten Plattennährböden wurden beimpft und nach 24stündiger Bebrütung bei 37° die so entstandenen Bakterienformen untersucht.

Umfassendere gesetzmäßige Beziehungen zwischen der Stellung des entsprechenden Elementes im periodischen System und der Art der bewirkten Formänderungen konnten nicht ermittelt werden. Das mag zum Teil seine Ursache darin haben, daß die Elemente nicht isoliert, sondern nur in Form von Molekülverbindungen mit wenigstens zwei verschiedenen Elementen zur Einwirkung gebracht werden konnten. Dabei ist es naturgemäß ferner von Bedeutung, ob das Element als Kation oder Anion oder gar als Komplexion auftritt, und in welcher Wertigkeitsstufe es vorliegt. Während beispielsweise Eisen und Chrom als Kationen keine auffallenden Großformen erzeugen, bewirkte Chrom im Chromation und Eisen im Nitroprussidkomplex ganz anders geartete, und zwar sehr auffällige Formveränderungen. Auch die Art der Bindung des entsprechenden Elementes im Ion ist — begreiflicherweise — von entscheidendem Einfluß; so wirken Phosphate, Metaphosphate und Pyrophosphate in ihrer bakteriellen Formgebung sehr verschieden.

Am stärksten wurden im allgemeinen die gramnegativen Stäbchen, und — soweit untersucht — die Vibrionen verändert. Aber auch Sporenträger, säurefeste Stäbchen und die Kokkenarten zeigten gelegentlich charakteristische Veränderungen.

Von der großen Zahl der angewandten Salze bewirken nur wenige die besonders auffällige Bildung sehr großer Bakterienformen, und zwar einmal — wie bekannt — das Lithium und außerdem das Chrom als Chromat, Eisen als Nitroprussidnatrium, ferner das sekundäre Kaliumphosphat und das Natriummetaphosphat. Diese Großformen waren zum Teil ovoid, rund oder polyedrisch mit Durchmesser bis zu 10—15 μ , oder es traten sehr charakteristische Zwiebelspindel- oder trypanosomenähnliche Bildungen auf. Diese Großformen — auch von an sich gramnegativen Stäbchen — waren zum Teil grampositiv oder enthielten doch grampositive, kernähnliche Bildungen und müssen infolgedessen auf Grund der oben mitgeteilten Erwägungen — durch echtes Wachstum entstanden sein.

Auf zahlreichen Nährböden bildeten die gramnegativen Stäbchen neben der Stäbchenform auch ovoide und kokkoide Formen, und zwar in Einzel-, Diplo- und zum Teil Kettenlagerung. Diese kokkenähnlichen Formen sind offenkundig sichtbar verschiedener Herkunft und von verschiedenem biologischem Wert. Die Länge eines Bacteriums ergibt sich offenbar aus dem Quotienten: Wachstumsgeschwindigkeit durch Teilungsgeschwindigkeit. Sind gegenüber der Norm beide Geschwindigkeiten gleichmäßig verändert, vergrößert oder verringert, so resultieren trotzdem Stäbchen normaler Länge. Ist jedoch nur einer der beiden Geschwindigkeitstypen verändert oder haben sich beide Typen ungleichartig verändert, so entstehen sehr verschiedene Längen von der Kokkenform bis zum mehrere 100 μ langen Faden. Und zwar entstehen verkürzte bis kokkoide Formen dann, wenn bei gleichbleibender Wachstumsgeschwindigkeit die Teilungsgeschwindigkeit zunimmt oder bei zunehmender Wachstumsgeschwindigkeit die Teilungsgeschwindigkeit stärker zunimmt oder wenn bei gleichbleibender Teilungsgeschwindigkeit die Wachstumsintensität abnimmt bzw. wenn bei abnehmendem Teilungstempo die Wachstumsgeschwindigkeit noch stärker verlangsamt wird. Bei den jeweils umgekehrten Verhältnissen treten verlängerte Stäbchen bis Fadenformen von zum Teil gewaltiger Länge auf. Durch die verschiedenen Salzzusätze werden offenbar die beiden genannten Geschwindigkeitstypen in verschiedener Weise, und zwar bei verschiedenen Bakterienarten wiederum verschieden beeinflusst. Ganz ausgesprochenes Kokkenwachstum (gramnegativ) bei gramnegativen Stäbchen bewirken z. B. Thalliumsalze, während z. B. bei Caesiumchloridzusatz überwiegend Fadenformen auftraten.

Auf Grund der soeben skizzierten Relation: Wachstumsgeschwindigkeit durch Teilungsgeschwindigkeit entsteht jedoch nur ein Teil der kokkenähnlichen Formen aus Stäbchenbakterien. Ein weiterer Teil entsteht sehr sichtbar dadurch, daß granuläre kokkenähnliche, im Innern der Stäbchenbakterien entstandene Gebilde durch teilweisen oder völligen Untergang der Membran frei werden. Auf einer Reihe von Nährböden sind diese granulären Bildungen, etwa wie Erbsen in einer Schote, schon durch normale Bakterienfärbung sichtbar zu machen; wo das nicht ohne weiteres der Fall ist, pflegt Vorbehandlung der Ausstriche mit Königswasser ihre Sichtbarmachung sehr zu erleichtern. Nach völligem Zugrundegehen der Membran liegen unter Umständen bis zu 6 solcher kokkoider Granula wie eine kurze Streptokokkenkette in einer Reihe; Irrtum durch Verunreinigung ist ausgeschlossen, da alle Übergangsformen vom noch intakten Stäbchen über teilweisen bis zum völligen Untergang der übrigen Bakteriensubstanz zu sehen sind.

Bei diesen Bildungen handelt es sich offenbar um das, was im ersten Teil der obigen Literaturübersicht: „Angaben über keimfähige Bakteriengranula“ (Gonidien, „Sporen“, MUCHSche Granula usw.) beschrieben wurde. Es ist naturgemäß eine mißliche Sache, auf Grund gefärbter Präparate mit Sicherheit etwas über das weitere Verhalten dieser Kokkengranula aussagen zu wollen. Gelegentlich findet man jedoch in Klatschpräparaten eine Anzahl von Übergangsformen vom runden Granulum über etwas ovoid-gestreckte Formen bis zu kürzeren oder längeren Stäbchen. Da jedoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, daß diese „Übergangsformen“ den obengenannten Bildungsmöglichkeiten (Wachstumsgeschwindigkeit durch Teilungsgeschwindigkeit)

entstammen, so können wir vorerst keine sichere Entscheidung über die Keimfähigkeit dieser Granula fällen; sie scheint jedoch auf Grund der Bilder möglich, zum Teil sogar wahrscheinlich.

Auf einer Reihe von Nährböden (Wismuth, Vanadium, Wolfram, Mangan, Nickel, Kobalt, Rhodium, Rhutenium, Bariumsulfid, Kaliumnitrit, Natrium-pyrophosphat und Arsen) erscheinen die gramnegativen Stäbchen zum Teil nicht in gestreckter, sondern in vibrionenartig gebogener, zum Teil spirillenähnlicher Form. Allem Anschein nach wird auf diesen Nährböden bei den gramnegativen Bakterien eine dorsiventrale Differenzierung, die auf den „Normalnährböden“ im allgemeinen latent bleibt und optisch nicht in Erscheinung tritt, aktiviert; wie der Vorgang im einzelnen aufzufassen ist, bleibt vorerst unklar.

Von erheblichem Interesse ist der auf zahlreichen Nährböden beobachtete Tatbestand der Größenunterschiede der einzelnen Bakterien, der besonders bei den Kokkenarten, aber auch bei den übrigen Bakterien gelegentlich sehr auffällig ist. Bei schärferer Beobachtung gewinnt man recht bald den Eindruck, daß zwischen den jeweils kleinsten und größten Formen keineswegs beliebig viele Übergangsformen vorhanden sind, sondern daß es vielmehr nur — wenigstens grundsätzlich — eine bestimmte Anzahl verschiedener Größentypen gibt. Besonders gut kann man — wie gesagt — diese Feststellungen bei Kokken, d. h. bei Staphylokokken, Sarcinen, Tetrigenus, schließlich auch bei Strepto- und Pneumokokken machen; sie treffen jedoch auch für die Stäbchenbakterien zu.

Die Beobachtung zeigt, daß — etwa bei Staphylokokken — neben der üblichen Normalgröße kleinere und größere Formen vorkommen, deren Größenunterschiede konstanten Proportionen folgen, d. h. außer den Normalgrößen gibt es halbe, viertel, achtel und gelegentlich sogar sechzehntel, andererseits doppelte, vierfache und achtfache Normalgrößen.

Bei den Stäbchenbakterien gelten diese Gesetzmäßigkeiten zunächst offenbar nur für ihre Breiten- bzw. Dickenentwicklung, während für ihre Längenentwicklung kompliziertere Verhältnisse vorzuliegen scheinen, deren eine Komponente wir oben bereits durch den Quotienten Wachstumsintensität durch Teilungsgeschwindigkeit gekennzeichnet hatten. Für die Kokken ist die Ursache ihres Auftretens in verschiedenen Größenklassen im Verhältnis geometrischer Proportionen sichtbar ein Teilungs- und Wachstumsrhythmus, der dem gleichen Gesetz folgt. Die doppelte Kokkengröße entsteht, wenn nach volumverdoppelndem Wachstum die Teilung unterbleibt, die vierfache Größe, wenn nach erneuter wachstumsmäßiger Volumverdoppelung wiederum die Teilung ausbleibt und auf die gleiche Weise entsteht schließlich die dritte Größenklasse mit dem achtfachen Normalvolumen.

Die Quotientengrößenklassen von halber, viertel, achtel oder sechzehntel Normalgröße andererseits entstehen dadurch, daß auf die Normalteilung ohne weiteres Größenwachstum sofort eine zweite, dritte und vierte Teilung erfolgt.

Mit Hilfe einfacher Ausstrichpräparate ist es nicht leicht, den oben genannten Tatbestand des rhythmischen Kokkenwachstums nach konstanten Proportionen zu erkennen, da die Größen der durcheinander gestrichenen Formen praktisch nicht genau den genannten Proportionen entsprechen. Würde man also mit Hilfe sehr genauer Meßtechniken die Größen der an sich auffällig verschiedenen großen Kokkenformen ermitteln, und die ermittelten Größen nach Klassen

zu ordnen versuchen, so würde man wahrscheinlich nicht unmittelbar die Existenz oben genannter Gesetzmäßigkeit erkennen. Das liegt daran, daß die „Normalformen“ selbst gelegentlich nicht unbeträchtliche individuelle Größenunterschiede aufweisen. Mit Hilfe von Klatschpräparaten erkennt man jedoch sehr schnell an der Lagerung der „Quotientenformen“, daß sie durch rhythmische Mehrfachteilung entstanden sind, und zwar in der Weise, daß die Teilungsebene bei jeder folgenden Teilung senkrecht auf der vorhergehenden steht, wodurch Diploformen, Tetraden und Sarcinenformen mit periodisch abnehmender Einzelgröße gebildet werden. Bei den ganzzahligen Größenklassen, 2, 3 und 4, erkennt man den Tatbestand der sistierten Teilungen an der Art der „Kernbilder“ und mitunter an den angelegten Teilungsspalten. Auf einer Anzahl von Nährböden gewachsene Kokkengroßformen zeigen bereits bei einfacher Gentiana-violett-färbung, die übrigen besonders nach Vorbehandlung der Ausstriche mit Königswasser 2, 4 und noch mehr „Kerngranula“ während in den normal großen Kokken nur *ein* solches Kerngranulum sichtbar gemacht werden kann. Dabei ist es für den Zweck der Feststellung obiger Wachstumsgesetzmäßigkeit belanglos, ob man diese zentralen „Kerngranula“ tatsächlich für Kerne oder Kernäquivalente, für Chromosomen oder für was auch immer hält.

Bei den Stäbchenbakterien der verschiedenen Kategorien kann man beobachten, daß gegenüber der Normalbreite gelegentlich halbe und andererseits doppelte, ja mitunter sogar vierfache Breiten vorkommen. Die Ursache hierfür ist offenbar grundsätzlich die gleiche wie die oben für die Kokken geschilderte. Jedoch sind die Deutungen im Zusammenhang mit den dabei zu beobachtenden Innenstrukturen erheblich viel schwieriger, da es hier nicht möglich oder zum mindesten nicht zweckmäßig ist, auf jeden Versuch einer Deutung dieser Innenstrukturen zu verzichten. Wir werden in einem späteren Abschnitt nach Mitteilung weiterer Beobachtungen auf diesen Punkt zurückkommen.

Erst nach der gesetzmäßigen Formulierung des rhythmischen Verdoppelungs- bzw. Teilungswachstums der Kokken wurden wir durch einen Vortrag G. HERTWIGS bekannt mit dem 1925 von W. JAKOBJ formulierten Gesetz des rhythmischen Kernwachstums durch Volumenverdoppelung bei Vielzellern. JAKOBJ hatte auf Veranlassung M. HEIDENHAINs durch exakte Volumenbestimmungen den äußerst wichtigen Nachweis erbracht, daß das Kernwachstum durchaus nicht regellos, sondern — genau so wie oben für die Kokken geschildert — in konstanten Proportionen erfolgt. Seine Studienobjekte waren zunächst die Kerne der Mäuseleber, von denen man wußte, daß sie mit zunehmendem Alter der Tiere an Größe zunehmen.

JAKOBJ fand nun, daß in der embryonalen Mäuseleber nur eine Kernklasse K_1 vorhanden ist, deren Volumen V_1 zwischen 400 und 800 Einheiten um den Mittelwert 600 schwankt. Bei der neugeborenen Maus fand JAKOBJ schon zwei Kernklassen, deren Volumen sich wie 1:2 verhalten, während er bei der erwachsenen Mäuseleber schließlich vier verschiedene Kernklassen K_1 — K_4 feststellen konnte, deren Volumina sich verhalten wie 1:2:4:8. Aus einwertigen entstehen so ohne mitotische Kernteilung durch „innere Teilung“ nach der Nomenklatur von HEIDENHAINs zwei-, vier- und achtwertige Kerne.

Während JAKOBJ selbst noch der Meinung war, daß die von ihm entdeckten Gesetzmäßigkeiten nur für einige Gewebszellkerne der Säugetiere Gültigkeit hätten, kam G. HERTWIG 1931 auf Grund eigener Arbeiten zu dem Schluß,

daß es sich um ein für alle vielzelligen Organismen (und wahrscheinlich auch für viele Einzeller) gültiges Gesetz handele.

Wollte man nun aus der Gleichartigkeit der Erscheinungen bei Kernen und Bakterien Rückschlüsse auf das Wesen der Bakterien, insonderheit hinsichtlich der Frage des Bakterienkernes, ziehen, so könnte man zunächst geneigt sein, jenen Autoren zuzustimmen, welche die Bakterien in toto für nackte Kerne halten; in dem Fall müßte man die — zum Teil sehr detailliert sichtbar zu machenden bakteriellen Innenstrukturen — für Kernderivate bzw. -bestandteile erklären und ihnen etwa chromosomenartigen Charakter zuschreiben, wie es BADIAN (s. oben) auch tat. Über die Schwierigkeit dieser Begriffsbildungen wird jedoch noch in einem späteren Abschnitt zu sprechen sein.

Bei den Kokken wurden bislang lediglich Formänderungen beschrieben, die sich nach Art gesetzmäßiger Größenunterschiede zeigten.

Bei den Staphylokokken wurden andere Formänderungen im allgemeinen überhaupt nicht beobachtet, d. h. die Kokken erschienen auf sämtlichen Nährböden als Kugelformen; lediglich auf dem Bromkalinährboden wurden in einem Fall ovoide bis kurz-stäbchenförmig gestreckte Formen beobachtet.

Die Streptokokken hingegen zeigten auf zahlreichen Nährböden ovoide und sogar ausgesprochene Stäbchenformen, die offenbar durch ausbleibende Teilung bei Längenwachstum in der Kettenrichtung entstanden. Bekanntlich steht bei den Streptokokken die Teilungsebene der Einzelkokken normalerweise senkrecht zur Kettenrichtung. Auf einer Reihe von Nährböden erfolgt jedoch außerdem eine Teilung in der Kettenrichtung, so daß eine der Länge nach durchgeteilte Kette bzw. zwei Halbketten vorlagen; der Längsspalt ist mitunter sehr eng, mitunter breit sichtbar; unterbleibt bei gleichen Nährbodenbedingungen die „äußere“ Längsteilung ganz, so erscheinen die Einzelkokken von doppelter Normalgröße entsprechend dem oben besonders am Beispiel der Staphylokokken demonstrierten Gesetz vom rhythmischen Verdoppelungswachstum; es entstehen auch hier — wie bei den Staphylokokken — die Verdoppelungsformen durch rhythmischen rechtwinkligen Richtungswechsel der Teilungsebene. Nur auf diese Weise entstehen in ihnen volumverdoppelte oder vermehrfachte Kugelformen. Bei Ausbleiben des rhythmischen Wechsels der Teilungsrichtung entstehen — wenn überhaupt gegenüber der Norm Differentialgeschwindigkeiten zwischen Wachstum und Teilung auftreten — aus Kokken Stäbchenformen. Diese Art der Bildung von Stäbchenformen aus Kokken wurde jedoch nur für Streptokokken beobachtet.

Bei Sarcinen trat jedoch mehrfach ein anderer Stäbchenbildungstyp in Erscheinung. Auf einigen Nährböden, nämlich Magnesiumchlorid, Ammonchlorid und Natriumsulfitnähragar, sproßten die Einzelkokken der Sarcinen zum Teil stiftartig aus, etwa wie der Keimling aus einem Samenkorn. Bei GRAM-Färbung blieben die „keimenden“ Kokken grampositiv, während die Keimstäbchen gramnegativ gefärbt waren; es waren alle Übergangsformen von sehr kurzen Keimspitzen bis zu längeren Keimstäbchen etwa von der Normallänge eines *B. coli*, und schließlich waren auch vereinzelt frei lagernde gramnegative Stäbchen zu sehen; die Keimspitzen sind übrigens anfänglich sehr fein, ihr Durchmesser beträgt vielleicht ein Viertel des Kokkendurchmessers. Diese Art des „Auskeimens“ von Sarcinen wurde übrigens erstmalig von SCHMIDT-KEHL (1930)

beschrieben; die Angaben wurden im KRUSEschen Institut von SCHMIDT (1933) nachgeprüft und bestätigt.

Beide Autoren teilen mit, daß ihnen Züchtung der so entstandenen gramnegativen Stäbchen und ihre Rückverwandlung in Sarcinen gelang. Allerdings wurde der Entstehungsmodus der Stäbchen nicht beobachtet. — SCHMIDT beschreibt auch Längsteilung dieser so entstandenen gramnegativen Stäbchen, außerdem gelegentlich Querteilung, so daß 4 „Teilungsstücke“ auftreten. — Allmählich sollten die Stäbchen an Gramfestigkeit zunehmen, plumper und ovoid werden und schließlich wieder normale Sarcinenform annehmen.

Gegenüber diesem so geschilderten Rückbildungsmodus ist der von uns oben geschilderte Bildungsvorgang der gramnegativen Stäbchen gekennzeichnet nicht durch einen allmählichen, sondern sprunghaften Übergang der grampositiven Kokken in gramnegative Stäbchen nach Art eines spezifischen Keimungsvorganges, der in gewisser Weise dem Auskeimen von Endosporen vergleichbar ist.

Eine besonders bei Sporenträgern auf vielen Nährböden auftretende interessante Erscheinung ist die Bildung von „Schatten“; als Schatten bezeichnen wir gramnegativ gefärbte, „schattenhafte“ Bakterienformen, die gegenüber den Normalstäbchen — wenigstens teilweise — erheblich verbreitert sind und breite Rechtecke, mitunter fast quadratische Formen bilden; bezüglich ihrer Entstehungsweise gewinnt man den Eindruck, als ob es sich lediglich um Bakterienmembranen handele, aus denen der plasmatische Inhalt entweder durch einen Riß ausgetreten oder durch Lösung hinausdiffundiert ist, wobei die „leeren Bakteriensäckchen“ infolge nunmehr ebener Lagerung entsprechend verbreitert erscheinen. Diese Häutchen zeigen vielfach eine parallel-fibrilläre Struktur. Besonders interessant ist jedoch folgende färberische Feststellung: in diesen nach GRAM schwachrosa gefärbten Schatten treten zunächst feine dunkler rot gefärbte Punkte auf, und zwar wurden im einzelnen Schatten 1—4 solcher Punkte beobachtet; es finden sich nun alle Übergänge von nur stärker rot bis zu kräftig nach GRAM gefärbten derartiger Granula; ferner gibt es alle Größenformen vom feinsten Punkt bis zur Größe eines normalen Staphylococcus und ferner alle Übergänge vom Punkt in der Ebene bis zur Kugelform des Staphylococcus; diese verschiedenen Bilder fordern förmlich dazu heraus, sie linear als Formen einer Entwicklung anzuordnen; das würde dann bedeuten, daß aus der wie tot aussehenden schattenhaften Membran ein bzw. mehrere kräftige — und zwar nach GRAM färbbare — kokkoide Gebilde entstehen, die einen durchaus weiterhin wachstums- und vermehrungsfähigen Eindruck machen. Derartige kokkoide Granula wurden auch gelegentlich vorgefunden, zum Teil wurden auch etwas ovoid gestreckte Formen beobachtet. Ob es sich dabei um Übergangsformen handelt, d. h. also, ob die „Schatten“ auf dem genannten Wege wirklich wieder zu den ursprünglichen Stäbchen auszuwachsen vermögen, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden; es ist aber auf Grund der Bilder nicht unwahrscheinlich.

In diesem Zusammenhang sind einige Beobachtungen anderer Autoren von Interesse.

Als erster scheint WOLOSCHIN (1913) diesen Bakterienschatten sein Augenmerk zugewandt zu haben. Er beobachtete unter bestimmten Bedingungen das Aufplatzen von Milzbrandgonidangien und das Austreten der „Gonidien“. Er sah ferner, daß auch die übrigbleibenden „Bakterienschatten“ ebenfalls zur

Bildung neuer Stäbchen Veranlassung geben konnten. WOLOSCHIN knüpft an seine Beobachtungen die Hypothese, daß auch diese „Bakterienschatten“ mit einer „Art embryonalen Lebens ausgestattet seien“. Diese Beobachtung wird von JENSEN (1928) insofern bestätigt, als auch er angibt, daß die Bakterien-schatten keineswegs abgestorbene, sondern nur wenig resistente protoplasmaarme Bakterienformen sind. JENSEN sieht die Bakterien-schatten am Schluß seiner logarithmischen Wachstumsphase in ständig zunehmender Zahl auftreten, bis die „Kultur ziemlich plötzlich nur stark lichtbrechende, kleine Wuchsformen enthält, die alle keimfähig sind“, wodurch das „zweite Keimungsoptimum“ entsteht. JENSEN, der seine Beobachtungen an *Bacterium coli* machte, gibt also an, daß die „lichtbrechenden kleinen Wuchsformen“, deren Entstehung wir an Hand gefärbter Präparate im einzelnen geschildert haben, „alle keimfähig sind“.

Die „verschiedenen Großformen“ der gramnegativen Stäbchen folgen allem Anschein nach verschiedenen Bildungsprinzipien. Auf Lithiumchloridnährböden entstehen im allgemeinen isodiametrische Formen, die entweder rund oder polyedrisch sind; die polyedrischen Formen treten besonders bei dichter Lagerung auf, derart, daß der Eindruck eines pflanzlichen „Zellgewebes“ entsteht. Die Rundzellen erreichen die Größe normaler Hefezellen, zum Teil werden sie noch erheblich größer. Für diese bislang genannten Formen scheinen zwei verschiedene Entstehungsmodi in Frage zu kommen.

Der eine Bildungsmodus ist — ähnlich wie oben für die Kokken geschildert — der Vorgang der „inneren Zellteilung“ in der Weise, daß der „Kern“ bzw. das Kernäquivalent sich nacheinander zweimal in senkrecht aufeinander stehenden Ebenen teilt bei gleichzeitigem Wachstum der Gesamtzelle, jedoch ohne daß den beiden „Kernteilungen“ die Zellteilungen folgen.

Auf diese Weise entstehen runde oder doch isodiametrische Formen, welche — meistens 4 — „Kerne“ enthalten, von dem Aussehen, als ob etwa ein kleiner *M. tetragenus* eingelagert wäre. Diese tetradenartig lagernden Kerngranula sind auch färberisch recht gut darstellbar. Außer der hier genannten doppelten „Kernteilung“ kommen noch mehrfache Teilungen vor. Soweit immer zwei Teilungen mit jeweils senkrecht aufeinander stehenden Teilungsebenen erfolgen, entstehen isodiametrische Formen, während bei ungleichmäßigem Wechsel der Teilungsrichtung — je nach Anzahl der mehrfach in parallelen Ebenen erfolgenden „inneren Teilungen“ — mehr ovoide oder länger gestreckte Großformen entstehen. Jedoch werden offenbar nicht alle „Großformen“ nach dem Prinzip der „inneren Zellteilung“, bei gleichzeitig erfolglicher „Kernteilung“ gebildet. Bei einem Teil der Formen beobachtet man ein isodiametrisches Wachstum, sowohl des singulären „zentralen Kernäquivalents“ wie der Zelle; hier ist also das Prinzip der inneren Teilung noch um eine Ebene zurückverlagert und bereits bei dem „Kernäquivalent“ in Erscheinung getreten. Bei einem Teil der so gebildeten Formen kann man färberisch — auch durch GRAM-Färbung — mächtige zentral liegende, kernartige Bildungen sichtbar machen, welche nur einen schmalen gramnegativen „Plasmasaum“ in der „Bakterienzelle“ frei lassen; häufig sind diese bakteriellen Großformen sogar vollständig grampositiv. Über das färberische Problem des Übergangs normalerweise gramnegativer Bakterien in grampositive Großformen wurde bereits oben berichtet.

Schließlich sind bei einem Teil der — sowohl gramnegativen wie grampositiven — Großformen distinkte Innenstrukturen überhaupt nicht sichtbar zu

machen; in diesem Falle können naturgemäß auch nicht Beziehungen zwischen dem Verhalten möglicher Kernäquivalente zum „atypischen“ Größenwachstum der Bakterien eine Rolle spielen. Dieser Befund ist in bezug auf die vorher geschilderten Beobachtungen wieder als besonderer Ausdruck des allgemeinen Problems des Bakterienkerns aufzufassen, auf das später noch einmal abschließend zurückzukommen sein wird; jedoch entstehen auch diese „kernlosen“ Großformen allem Anschein nach grundsätzlich nach den gleichen Bildungsprinzipien, d. h. durch rhythmisches Verdoppelungswachstum.

Außer den bislang genannten — im wesentlichen isodiametrischen — Großformen gibt es jedoch nach andere Arten atypischer Großformen, die einem anderen Bildungs- und Bauprinzip zu folgen scheinen. Es sind dies differenzierter gebaute zwiebel- und spindel- und trypanosomenähnliche Formen, die unter reproduzierbaren Versuchsbedingungen immer wieder sehr konstant auftreten. Über ihre andersgeartete Entstehungsweise wird im Abschnitt „Lebendbeobachtungen“ berichtet werden.

Entsprechend den verschiedenen Bildungsprinzipien der Großformen sind auch offenbar ihre Vermehrungsweisen verschieden, soweit fixierte und gefärbte Präparate überhaupt nach dieser Richtung hin interpretierbar sind.

Die isodiametrischen Großformen der gramnegativen Bakterien, insbesondere der hefezellenähnlichen Rundformen, vermehren sich einmal offenbar durch doppelte Teilung in zwei senkrecht aufeinander stehenden Teilungsebenen, so daß die Großform in 4 Sektoren zerfällt, also eine „äußere Tetradenteilung, die ihrer durch innere Teilung“ erfolgten Bildung entspricht; es scheint so, als ob nicht nur zwei, sondern gelegentlich vier oder mehrere simultane Doppelteilungen erfolgen können, so daß acht und mehrere Teilstücke entstehen. Ein Teil dieser *Großformen* zerfällt detritusartig in eine größere Anzahl zum Teil regelmäßig begrenzter Bruchstücke. Über das weitere Verhalten dieser „Zelltrümmer“ läßt sich auf Grund der gefärbten Präparate nichts Sicheres sagen; jedoch werden gelegentlich eine Reihe von Übergangsformen gefunden, die den Eindruck erwecken, daß diese „Zelltrümmer“ wenigstens teilweise wieder zu normalen Bakterien auszukeimen vermögen.

Mitunter fließen mehrere Großformen zu amorphen, zum Teil schwer färbaren Massen zusammen, zum Teil findet man in diesen amorphen Massen Granula, die sich allmählich in ähnlicher Weise herauszudifferenzieren scheinen, wie oben für die Granula der „Bakterienschatten“ beschrieben.

Ein färberisch besonders auffallender Formtyp bei gramnegativen, gelegentlich auch bei grampositiven Stäbchenbakterien sind die „Pestformen“, d. h. Stäbchen, die in ihren äußeren Konturen gegenüber der Norm nicht wesentlich verändert sind, aber färberische Anomalien aufweisen. Die Stäbchen nehmen bei den üblichen Färbungen den Farbstoff nur an den Enden an, während ein großer zentraler Teil ungefärbt bleibt. Zum Teil weisen die gut gefärbten Enden dieser Stäbchen einen axialen Längsspalt auf. Diese Formen wurden bei den weiteren Versuchen, besonders nach Züchtung bei höheren Temperaturen, noch häufiger angetroffen und werden später im entsprechenden Zusammenhang noch besprochen werden.

Ausgesprochene „Knospenbildung“, wie sie in der Literatur (s. oben) viel besprochen wird, wurde bei den bislang beschriebenen Versuchen nur in wenigen Fällen beobachtet, und zwar bei *Bact. smegmatis* auf einem dreiwertigen

Eisenchloridnähragar, bei einigen Sporenträgern auf 0,01% Borax-Nähragar. Über die biologische Bedeutung dieser „Knospen“ ließ sich in den genannten Fällen nichts Näheres ermitteln.

Die Knospenbildung, wie auch alle anderen bislang beschriebenen Formen, werden in den weiteren Versuchen noch mehrfach angetroffen und gegebenenfalls genauer beschrieben werden.

B. Einfluß organischer Stoffe auf die Bakterienformen.

Es wurden eine Anzahl organischer Stoffe auf ihren formändernden Einfluß bei Bakterien untersucht, und zwar von den aliphatischen Säuren aus der Gruppe der einbasischen Säuren das Natriumformiat, Natriumacetat und Natriumoleinat.

Von den Salzen der zweibasischen Säuren das Calciummalonat, apfelsaures Calcium, glutaminsaures Natrium, glutaminsaures Calcium sowie glucuronsaures Calcium.

Von den Salzen der dreibasischen Säuren das Natriumcitrat, und zwar jeweils als 0,5%iger Zusatz zu Nähragar.

Von den Salzen aromatischer Säuren das Natriumbenzoat sowie Ammonbenzoat als 0,1% Nährbodenzusatz.

Von Säureamiden wurde das Acetamid sowie das Dicyandiamid, von Säurenitrilen das Acetonitril sowie das Propionitril und von aliphatischen Aminen das Methylaminchlorhydrat sowie das Äthyldiaminchlorhydrat, jeweils als 0,1%ige Zusätze zu Nährböden auf ihren formändernden Einfluß bei Bakterien untersucht und schließlich wurden noch verschiedene andere Stoffe, nämlich Methylglykol und Glycerinaldehyd als 0,1%, das Glykosid Salicin als 0,5% Nährbodenzusatz für den gleichen Zweck verwandt.

Es wurden folgende atypische Formen beobachtet:

Auf Nährböden bei Gegenwart der Salze einbasischer aliphatischer und aromatischer Säuren sowie bei Monomethylenchlorhydrat bildeten die gramnegativen Stäbchen zum Teil gebogene, vibrionenähnliche Formen. Andersartige auffällige Veränderungen zeigten die gramnegativen Stäbchen noch auf folgenden Nährböden: ausgesprochene Zwiebelformen, besonders bei den Enteritiskakterien Breslau und Gärtner auf Natriumformiat, „Pestformen“ auf Natriumacetat, zum Teil massive, große grampositive Rundformen besonders bei *B. dysenteriae* Y auf Dicyandiamidnährböden. Bei Gegenwart von Äthyldiaminchlorhydrat bilden die gramnegativen außer den schon genannten vibrionenähnlichen Formen überwiegend lange Fäden, die zum Teil granuliert, zum Teil nur als Ketten feiner Granula sichtbar sind, und ferner Stäbchen mit zentraler Aufhellung. Auf den übrigen eingangs genannten Nährböden wurden besonders auffällige Formänderungen nicht beobachtet.

Die säurefesten Stäbchen bildeten bei Gegenwart von malonsaurem Calcium zum Teil gebogene Stäbchen und sehr große ovoide, spindelförmige und rhomboide Formen, auf zahlreichen weiteren Nährböden traten neben normalen Stäbchen auch zum Teil gramnegative Stäbchen mit „sporenartigen“ Bildungen und freiliegenden „Sporen“ auf; außerdem mehrfach Zerfallsmassen, zum Teil netzartige Strukturen bildend, mit Granulis und sporenähnlichen Bildungen.

Von den Sporenträgern bildete *B. mycoides* neben normalen grampositiven Stäbchen bei Gegenwart von Natriumcitrat auch feine, zum Teil grampositive Hantelformen.

Bei Gegenwart von Natriumbenzoat *B. subtilis* und *mesentericus* überwiegend gramnegative Stäbchen mit grampositiven kernähnlichen Strukturen.

Acetonitril bewirkte beim Milzbrandbacillus neben normalen grampositiven Stäbchen vereinzelt Fäden von doppelter Breite. Bei Äthyldiaminchlorhydrat traten neben grampositiven Stäbchen auch gramnegative Schatten mit Granulis und außerdem Zerfallsmassen mit zum Teil netzartigen Strukturen und Granulis in den Netzecken auf.

Methylglykol bewirkte bei Sporenträgern neben grampositiven auch gramnegative Stäbchen, zum Teil mit grampositiver „Kernzeichnung“, ferner gramnegative Schatten mit Granulis.

Gramnegative Stäbchen und Schatten mit Granulis neben grampositiven Normalformen wurden übrigens noch auf einer Reihe weiterer Nährböden beobachtet.

Die *Staphylokokken* waren im allgemeinen wenig verändert. Auf verschiedenen Nährböden (Natrium oleicum, malonsaurem Calcium, glucuronsaurem Calcium, Natriumcitrat, Acetamid und Methylaminchlorhydrat wurden zum Teil vergrößerte (zwei- und mehrwertige) Formen, bei glutaminsaurem Natrium, bei Natrium benzoicum und bei Salicin auch zum Teil beträchtlich verkleinerte Formen beobachtet.

Die *Streptokokken* bildeten zum Teil längs-, d. h. in der Kettenrichtung gespaltene Formen bei Gegenwart von Natriumformiat, glucuronsaurem Calcium, Acetamid und Methylaminchlorhydrat. Langovoide bis stäbchenartige Formen traten auf bei Anwesenheit von Natriumacetat, ölsaurem Natrium, Natriumcitrat, Natriumbenzoat, Dicyandiamid, Methylamin und Äthyldiaminchlorhydrat, Glycerinaldehyd und Methylglykol; zum Teil stark vergrößerte Kugelformen wurden von Streptokokken gebildet bei Anwesenheit von glutaminsaurem Calcium, Natriumcitrat, Acetonitril, Propionitril, Äthylendiaminchlorhydrat.

Weißer Sarcinen und Tetragenus bildeten Kokken verschiedener Größe und zum Teil in Einzellagerung bei Gegenwart von Natr. oleicum, malonsaurem Natrium, glutaminsaurem Natrium und Calcium, glucuronsaurem Calcium, Natriumcitrat, ferner besonders bei Anwesenheit der Säurenitrile, beim Salicin, Glycerinaldehyd und Methylaldehyd; zum Teil lagen die Kokken der Sarcinen auch in Kettenlagerung; die großen (zwei- und mehrwertigen) Sarcinenformen zeigten zum Teil zwei oder mehr gramnegative „Kerngranula“. Auf dem Methylglykolnährboden bildete Tetragenus vereinzelt gramnegative Stäbchensprossen und vereinzelt Häufchen gramnegativer Stäbchen.

Grundsätzliche neue Formtypen gegenüber den durch anorganische Salze hervorgerufenen wurden also durch die verwandten organischen Stoffe nicht bewirkt.

Die Bakterienformen mit „Kernzeichnung“, die auch bei anderen Milieuänderungsarten weiterhin beobachtet wurden, werden weiter unten im Zusammenhang diskutiert werden.

C. Einfluß zunehmender Salzkonzentrationen auf die Form der Bakterien.

(Kochsalz, NaCl.)

Es wurden Nährgarnährböden folgender Kochsalzgehalte hergestellt:
0—0,01—0,1, 0,5—2,5—5—10—20% Kochsalz.

a) *Bebrütung 24 Stunden bei 37°.*

1. Bei den niedrigen NaCl-Konzentrationen bis 0,1% waren die *gramnegativen Stäbchen* gegenüber der Norm etwas verkürzt, ohne sonst nennenswert abweichende Formen zu bilden.

Sporenträger. Überwiegend normale, grampositive Stäbchen; bei *B. mesentericus* außerdem zahlreiche freiliegende, grampositive, feine Granula.

Säurefeste Stäbchen. *B. phlei*: normale und plumpere Stäbchen, zum Teil mit sporenähnlichen Bildungen, Zerfallsmassen. *B. smegmatis*: etwas plumpere, gramnegative Stäbchen.

Kokken. O. B.

b) *Bebrütung 3 Tage bei 37°.*

Gramnegative Stäbchen. Sehr kurze, blasse Stäbchen, kokkoide Formen, feine Granula.

Sporenträger. Grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten, zahlreiche Sporen.

Säurefeste Stäbchen. *B. phlei*: feine und einzelne plumpere, grampositive Stäbchen mit sporenähnlichen Bildungen; gramnegative Schatten. *B. smegmatis*: grampositive und gramnegative Stäbchen, sporenähnliche Gebilde, Zerfallsmassen.

Staphylokokken. Wenig normale, grampositive Kokken; zahlreiche gramnegative Granula und Zerfallsmassen.

Streptokokken. Wenige grampositive, meist gramnegative Kokken, ovoide und stäbchenähnliche Formen.

Tetragenus, weiße Sarcine. Grampositive, normale und sehr kleine Kokken.

2. 0,5% Kochsalz im Nähragar (normal). a) 24 Stunden bebrütet bei 37°. *Gramnegative Stäbchen*: normale und kürzere Stäbchen, vereinzelt auch kleine, ovoide Formen.

Sporenträger. Grampositive Stäbchen, Sporen, gramnegative Schatten; bei *B. mesentericus*: außerdem freiliegende, grampositive Granula.

Säurefeste Stäbchen. Grampositive Stäbchen mit sporenähnlichen Bildungen.

Staphylokokken. O. B., *Tetragenus, weiße Sarcine*: o. B.

Streptokokken. Neben normalen und ovoiden, mehr stäbchenähnliche Formen, einige plumpe, ovale und Kugeln.

b) 3 Tage bebrütet bei 37°. *Gramnegative Stäbchen*: normale und plumpere, zum Teil zentral aufgehellte Stäbchen und kokkoide bzw. granuläre Formen; Stäbchenschatten mit intensiv gefärbten Polen.

Sporenträger. *B. subtilis, mesentericus, mycoides*: grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten, zahlreiche Sporen. *B. anthracis*: grampositive Stäbchen und kugelförmige Bildungen, zahlreiche Sporen und Zerfallsmassen.

Säurefeste Stäbchen. *B. phlei*: feine und einzelne plumpere, kolbig verdickte, grampositive Stäbchen, zum Teil mit sporenähnlichen Bildungen, gramnegative Schatten, Zerfallsmassen. *B. smegmatis*: einzelne, grampositive, meist gramnegative Stäbchen, zum Teil mit sporenähnlichen Bildungen.

Staphylokokken. Kokken, zu gleichen Teilen grampositiv und gramnegativ, feine, gramnegative Granula und Zerfallsmassen.

Streptokokken. Grampositive und gramnegative normale Kokken, ovoide Formen und große Kugeln.

Tetragenus, weiße Sarcine. Grampositive Kokken verschiedener Größe.

3. 2,5% Kochsalz im Nähragar. a) 24 Stunden bebrütet bei 37°. *Gramnegative Stäbchen*: normale, sowie längere und kürzere Stäbchen, mitunter etwas plumper und gebogen; gramnegativ.

Sporenträger. Grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten mit Granulis.

Säurefeste Stäbchen. *B. phlei*: grampositive, normale und dickere Stäbchen und sporenähnliche Gebilde. *B. smegmatis*: gramnegative, plumpe Stäbchen und kleine Kugeln.

Staphylokokken, Tetragenus, weiße Sarcine: O. B.

Streptokokken. Grampositive normale und ovoide Formen.

b) 3 Tage bebrütet bei 37°. *Gramnegative Stäbchen*: normale und längere Stäbchen, teils vibrionenähnlich gebogen; kürzere, ovoide Gebilde; zum Teil blasse Stäbchen mit betonten Polen.

Sporenträger. *B. anthracis*: fast nur noch grampositive Kugeln und vereinzelt Stäbchen, Sporen. *B. subtilis, mesentericus, mycoides*: grampositive Stäbchen und Fäden, gramnegative Schatten.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: plumpere, grampositive und gramnegative Stäbchen und sporenhähnliche Gebilde. B. smegmatis: lange, gramnegative Fäden und sporenhähnliche Gebilde.

Staphylokokken, Tetragenus: O. B.

Streptokokken. Grampositive normale und ovoide Formen.

Weißer Sarcine. Gramnegative, -labile und -positive Kokken.

4. 5% Kochsalz im Nähragar. a) 24 Stunden bebrütet bei 37°. *Gramnegative Stäbchen:* normale und längere, meist vibriolenartig gebogene Stäbchen; ferner kurze Stäbchen, ovoide und kugelige Formen, zum Teil grampositiv, vereinzelte lange Fäden; Stäbchen mit mächtigen zentralen Anschwellungen; kleinere Kugeln, die zu Stäbchen auswachsen.

Sporenträger. Grampositive und -negative Stäbchen und granuliert Schatten.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: grampositive Stäbchen, sporenhähnliche Bildungen und Zerfallsmassen. B. smegmatis: plumpe, gramnegative, wenige feine, grampositive Stäbchen.

Staphylokokken, Tetragenus, weiße Sarcine. O. B.

Streptokokken. Grampositive normale, ovoide und stäbchenähnliche Formen.

b) 3 Tage bebrütet bei 37°. *Gramnegative Stäbchen:* im wesentlichen wie nach 24stündiger Bebrütung; jedoch wesentlich mehr Fadenformen, neben vibriolenähnlichen und Spirillenformen; viele aussprossende Kugelformen.

Sporenträger. Grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten; bei B. anthracis außerdem stark verdickte Stäbchen.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: meist feine, einzelne plumpere, grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten. B. smegmatis: lange Fäden sowie sehr kurze bis kokkoide, grampositive Formen; einige kurze, grampositive Stäbchen und Kokkoide.

Staphylokokken. O. B.

Streptokokken. Grampositive, normale, ovoide und stäbchenähnliche Formen; vereinzelt grampositiv.

Tetragenus. Gramnegative und -labile Kokken.

Sarcinen. Grampositive Kokken verschiedener Größe.

5. 10% Kochsalz im Nähragar. a) 24 Stunden bebrütet bei 37°. *Gramnegative Stäbchen:* neben normalen Stäbchen Vibriolenformen und lange Fäden, teils dicke, ovoide und Kugelformen, zum Teil grampositiv, vielfach mit aussprossenden Stäbchen; gebogene Stäbchen mit zentralen, kugeligen Auftreibungen; Zerfallsmassen.

Sporenträger. B. subtilis, mesentericus: normale, einige sehr lange, grampositive Stäbchen, gramnegative Zerfallsmassen. B. anthracis: fast nur Zerfallsmassen und Sporen. B. mycoides: grampositive, lange Stäbchenketten.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: grampositive Stäbchen und sporenhähnliche Bildungen; Zerfallsmassen. B. smegmatis: plumpe, gramnegative, einzelne grampositive Stäbchen.

Staphylokokken. O. B., *Streptokokken:* nicht gewachsen.

Tetragenus, weiße Sarcine. O. B.

b) 3 Tage bebrütet bei 37°. *Gramnegative Stäbchen:* im wesentlichen die gleichen Formtypen wie oben.

Sporenträger. B. subtilis, mesentericus: grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten. B. anthracis: Zerfallsmassen, Sporen und grampositive Granula.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: feine, grampositive und gramnegative Stäbchen; Zerfallsmassen. B. smegmatis: meist gramnegative, vereinzelt grampositive Stäbchen und sporenhähnliche Bildungen.

Staphylokokken. O. B.

Streptokokken. Feine, blasse Kokken, meist Diploformen.

Tetragenus. Meist Zerfallsmassen.

Weißer Sarcine. Grampositive Kokken verschiedener Größe.

6. 20% Kochsalz im Nähragar. a) 24 Stunden bebrütet bei 37°. *Gramnegative Stäbchen:* normale und kürzere Stäbchen meist mit zentralen Aufhellungen.

Sporenträger. B. phlei: gramnegative Stäbchen, teils mit grampositiven, kugelartigen Enden und freiliegende, grampositive und gramnegative Kugeln und Ovoiden. B. mesentericus: grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten. B. anthracis: Zerfallsmassen und Sporen.

Säurefeste Stäbchen. Grampositive Stäbchen und sporenhähnliche Gebilde. B. smegmatis: plumpe, gramnegative, mit sporenhähnlichen Bildungen und zarte, grampositive Stäbchen.

Staphylokokken. Normale Kokken und größere Kugelformen.

Streptokokken: grampositive und -negative Kokken, ovoide und stäbchenartige Formen.

Tetragenus, weiße Sarcine. Kaum gewachsen.

b) 3 Tage bei 37° bebrütet. *Gramnegative Stäbchen:* gramnegative, lange, dicke Fäden, ovale und feine, kurze Stäbchen und kokkoide Formen und Granula; überwiegend Zerfallsmassen.

Sporenträger. Grampositive und gramnegative Stäbchen, Schatten und Zerfallsmassen.

Säurefeste Stäbchen. B. phlei: feine, grampositive Stäbchen und Zerfallsmassen. B. smegmatis: blasse, dünne, vereinzelt etwas dickere, gramnegative Stäbchen.

Staphylokokken. Grampositive, normale und einige sehr große Diploformen.

Streptokokken. Meist gramnegative Kokken und ovoide Formen.

Tetragenus. Überwiegend Zerfallsmassen.

Weißer Sarcine. Grampositive und gramnegative Kokken verschiedener Größe.

Zusammenfassung.

(Kochsalz.)

Bei den *geringen Kochsalzkonzentrationen* — unter 0,1% NaCl — sind die *gramnegativen Stäbchen* (bei 24stündiger Bebrütung bei 37°) gegen die Norm etwas verkürzt, ohne sonst nennenswert abweichende Formen zu bilden; nach dreitägiger Bebrütung findet man viele kokkoide Formen und Granula. Die *Sporenträger zeigen* (nach 24 Stunden) überwiegend normale, grampositive Stäbchen und gramnegative Schatten; bei *B. mesentericus* außerdem zahlreiche freiliegende, grampositive Granula; nach 3 Tagen im wesentlichen unverändert, bei *B. mesentericus* kaum noch Granula. *Säurefeste Stäbchen;* normale und plumpere Stäbchen, zum Teil mit sporennähnlichen Bildungen. *Kokken:* nach 24 Stunden im wesentlichen normal; nach 3 Tagen zeigen Staphylokokken nur noch wenige normale Kokkenformen, im wesentlichen sind gramnegative Granula und Zerfallsmassen vorhanden. Ebenso zeigen Streptokokken nur noch wenige grampositive, meistens gramnegative Kokken, ovoide oder stäbchenartige Formen. Bei *Tetragenus* und *Sarcine* finden sich nach 3 Tagen neben normalen grampositiven zahlreiche sehr kleine Kokkenformen.

Bei *höheren Salzkonzentrationen* von 2,5—10% NaCl im Agar nehmen die atypischen Formen stark zu. Während die *gramnegativen Stäbchen* bei 2,5% NaCl noch überwiegend Stäbchenformen verschiedener Länge mitunter etwas plumper und gebogen zeigen, finden sich bei 5% NaCl außer den genannten Stäbchenformen, die meist vibrioartig gebogen sind oder in Spirillenform auftreten, ovoide und zum Teil große kugelige, zum Teil grampositive Formen; zum Teil mit aussprossenden Stäbchen, vereinzelt Fäden; vielfach Stäbchen mit mächtigen zentralen Anschwellungen (Zwiebelformen), sowie kleinere Kugeln, die zu Stäbchen auswachsen; bei 10% NaCl die genannten atypischen Formen in noch stärkerem Maße, daneben zahlreiche Zerfallsformen; bei 20% NaCl nur noch geringes Wachstum, keine stark atypischen Formen mehr, sondern normale und kürzere Stäbchen, meist mit zentralen Anschwellungen. Von den *Sporenträgern* zeigt *B. anthracis* bei 2,5% NaCl fast nur noch *grampositive Kugeln* neben vereinzelt Stäbchen, während die übrigen grampositive Stäbchen und Fäden neben gramnegativen Schatten bilden; bei 5% ist das Bild ähnlich; bei 10% NaCl sind bei *B. anthracis* fast nur noch Zerfallsmassen, bei den übrigen normale und längere grampositive Stäbchen bzw. Stäbchenketten neben gramnegativen Zerfallsmassen zu sehen. Bei 20% NaCl zeigt *B. subtilis* überwiegend gramnegative Stäbchen mit grampositiven, kugelartigen Enden sowie freiliegende,

grampositive und -negative Kugeln und Ovoide; die übrigen bilden grampositive Stäbchen, gramnegative Schatten und Zerfallsmassen (B. anthracis wieder nur noch Zerfallsmassen und Sporen). Die säurefesten Stäbchen bilden grampositive und gramnegative schlanke und plumpere Stäbchen, zum Teil mit sporenähnlichen Bildungen; zum Teil Zerfallsmassen. *Staphylokokken*: im allgemeinen o. B.; bei 20% einige größere grampositive Kugelformen. *Streptokokken*: grampositive Kokkenovoide und stäbchenartige Formen, zum Teil gramnegativ. *Tetragenus*: grampositive und gramnegative Kokkenformen verschiedener Lagerung, zum Teil Zerfallsmassen. *Sarcine*: grampositive und -negative Kokken verschiedener Größe und Lagerung.

D. Einfluß der Wasserstoffionenkonzentrationen auf die Form der Bakterien.

Untersucht wurden die verschiedenen Bakterienarten und ihre Formänderungen auf Nährböden, in denen durch Zugabe von Salzsäure bzw. Natronlauge ein p_H von 5,5, 6,3, 7,4, 8,0, 8,5 und 9,0 hergestellt worden war. Es wurde folgendes beobachtet: die gramnegativen Stäbchen bilden im sauren Bereich kürzere Stäbchen oder kokkoide Formen, im alkalischen Bereich längere Stäbchen und Fadenformen.

Bei den *Sporentägern* macht sich der Einfluß der p_H -Zahl nicht nennenswert geltend. Die säurefesten Stäbchen zeigen im sauren Bereich zum Teil etwas plumpere, im alkalischen Bereich schlankere Formen. Die Staphylokokken wachsen im sauren Bereich im wesentlichen als normale Kokken, während im alkalischen Medium häufiger Ovoide und Diploformen auftreten. Bei *Tetragenus* war wiederum ein deutlicher formgebender Einfluß des p_H -Wertes nicht erkennbar, die weiße *Sarcine* zeigte im sauren Bereich die schon mehrfach erwähnten gramnegativen feinen, stäbchenartigen Aussprossungen, während im alkalischen Medium zahlreiche Großformen auftraten.

E. Einfluß der Temperatur auf Form und Vermehrung der Bakterien.

Bemerkung. Die im folgenden Text öfters gebrauchte Bezeichnung „Rickettsienformen“ kennzeichnet eine Wuchsform der Bakterien, die den Rickettsien morphologisch weitgehend ähnlich sieht; sie entsteht allem Anschein nach durch Längsteilung der zum Teil verkürzten Stäbchen nach einem weiter unten genauer zu beschreibenden Modus.

Züchtung der Bakterien auf Nähragar, 24 Stunden bei 48°. *B. typhi*. Gramnegative, diplokokkoide Stäbchen, zum Teil „Rickettsienformen“.

B. paratyphi A. Neben großen breiten Stäbchen Diplokokkenformen, die anscheinend durch Längsteilung und eventuell nochmalige Querteilung in „Rickettsien“ übergehen.

B. paratyphi B. Gramnegative Kokken, Diplokokken, „Rickettsien“.

B. enteritidis Breslau. Schlanke, gramnegative Stäbchen mit zentraler Aufhellung und färberisch betonter Substanzverdichtung an den Enden; zum Teil anscheinend durch Längsspaltung entstandene Rickettsienformen; zum Teil feine Fadenformen mit in Abständen auftretenden kugeligen Bildungen, die den Fadendurchmesser erheblich übertreffen.

B. enteritidis Gärtner. Diplokokkoide Formen, Längsspaltungen mit auftretenden „Rickettsienformen“, Kokkenformen in Tetradenlagerung.

B. dysenteriae Shiga. Zentral aufgehellte Stäbchen mit färberisch sichtbarer Substanzverdichtung an den Enden.

B. dysenteriae Flexner. Gramnegative Kokken, Diplokokken, Rickettsienformen, Kokkenformen, zum Teil in Tetradenlagerung.

B. dysenteriae Y. Gramnegative Kokken, Diplokokken, Rickettsienformen.

B. coli. Gelegentlich sieht man nur „Rickettsien“, öfters jedoch findet man die einzelnen Entwicklungsformen gleichzeitig; gramnegative Kokken und diplokokkoide Stäbchen, zum Teil mit Längsspaltung und auftretenden Rickettsien, bei nochmaliger Querteilung feine Kokkenformen in Tetradenlagerung; ferner tritt mitunter Bildung langer, feiner Fäden mit kolbigen Anschwellungen, manchmal in Form eines mycelartigen Geflechts auf; an den Fäden mit kolbiger Auftreibung sind ebenfalls Längsteilungen zu beobachten.

B. proteus O_{x19}. Mitunter nur Rickettsienformen; mitunter gleichzeitig die übrigen Entwicklungsformen.

B. proteus H_{x19}. Ebenfalls mitunter nur Rickettsienformen; öfters die übrigen Formen einschließlich Kokken in Tetradenlagerung.

„*Mäuse typhus*“. Gramnegative „Diplokokkenstäbchen“, zum Teil mit Längsspaltung („Rickettsien“); zum Teil Kokkenformen in Sarcinenlagerung.

B. pyocyaneus. Lange, gramnegative Stäbchen, meistens zentral aufgehellte; zum Teil gespalten (Rickettsien).

Bac. anthracis. Grampositive Stäbchen, zum Teil granuliert; zum Teil Kokkenformen; ferner grampositive und gramnegative lange, unsegmentierte Fäden zum Teil von doppelter Breite; ferner einzelne mächtige, grampositive S-förmige Bildungen und Kugeln; zahlreiche feinere gramnegative Stäbchen, die häufig längs gespalten erscheinen, wobei Rickettsienformen auftreten.

B. subtilis. Grampositive, zum Teil granuliert Stäbchen; überwiegend Kokkenformen, öfters „Längsspaltungen“ mit auftretenden Rickettsienformen; mehrfach Stäbchen, die ein fusiformes Aussehen haben.

B. mesentericus. Granulierte, grampositive Stäbchen, ferner Formen mit zentraler Aufhellung und stark gefärbten Stäbchenenden, grampositive und -negative Stäbchen häufig mit „Längsteilungen“; über den ganzen Präparatuntergrund verstreut nicht oder nur schwach gramnegativ färbbare, granuläre Formen; ferner gramnegative Stäbchenschatten und ovoide, sporenhähnliche Bildungen, die öfters an den Enden als dünne gramnegative Stäbchen aussprossen.

B. mycoides. Stäbchen mit grampositiven Granulis, öfters freiliegende Kokkenformen; öfters auch hier die sporenhähnlichen Bildungen, die an beiden Seiten zu dünnen „Stiften“ auswachsen; zentral aufgehellte Stäbchen mit Längsteilungen.

B. phlei. Grampositive und gramnegative Stäbchen, zum Teil granuliert, zum Teil freiliegende Granula, zum Teil „Längsspaltungen“ mit „Rickettsienbildung“. Stäbchen zum Teil mit kolbigen Enden (trommelschlägerähnlich); bei den Längsspaltungen treten hantelförmige Rickettsien, mitunter Tetradenformen oder Lagerungen nach Art längs gespaltenen Streptokokkenketten auf.

B. smegmatis. Schlanke, gramnegative Stäbchen mit Granulis; zum Teil kettenartig gelagerte, freie Granula; gelegentlich gramnegative Fäden.

Staphylokokken. Grampositive Kokken bzw. Kugeln, häufig zentral gramnegativ oder farblos, wodurch der Eindruck gelochter Formen entsteht; Kokken zum Teil in Diplo-, zum Teil in Streptolagerung; vereinzelt Stäbchenformen mit Längsteilung, wodurch feine „Rickettsien“ entstehen; außerdem — ähnlich wie mehrfach bei Sarcinen beschrieben — gelegentlich Aussprossen feiner, gramnegativer Stäbchen aus den Kokken. Bei Teilung der größeren Kugelformen tritt öfters Sarcinenlagerung auf, mitunter auch Lagerungen wie die bei längs gespaltenen Streptokokkenketten.

Streptokokken. Grampositive, ovoide Stäbchen mit 2 „Kernen“, zum Teil „Kerzenflammenformen“; gramnegative Stäbchenformen, zum Teil längs gespalten mit Auftreten von Rickettsienformen; längs gespaltenen Streptokokkenketten; große Kugelformen, die bei Teilung Tetradenformen bilden.

El Tor. Diplokokkoide Stäbchen, zum Teil mit Längsspaltung; längere Stäbchen mit mehreren „Kernen“.

Zusammenfassung.

Bei erhöhter Bebrütungstemperatur von 48° treten sehr häufig, mitunter ausschließlich schmale bzw. dünne Hantelformen auf, die morphologisch den Rickettsien etwa des Flecktyphus — zum Teil völlig — ähnlich sind.

Insgesamt sind folgende Formen zu beobachten: Gramnegative Stäbchen, die bei zentraler Aufhellung Substanzverdichtung an den Enden aufweisen: an diesen substanzdichteren Enden treten in der Längsrichtung durchgehende Spalten auf und schließlich liegen zahlreiche, so allem Anschein nach längsgespaltene Bakterien, als parallel zusammenliegende Hantelpaare vor, ferner sieht man Bilder, bei denen die Hantelpaare an einem Ende auseinanderklaffen oder sich

gegeneinander verschieben und schließlich zahlreiche einzeln liegende „Hantel- oder Rickettsienformen“. Diese eben skizzierten verschiedenen Bakterienformen machen also durchgehend den Eindruck einer stattgehabten Längsteilung der gramnegativen Stäbchen. Häufig tritt außerdem noch Querteilung ein. In dem Fall erscheinen feine Tetradenformen. Die Längsteilung tritt übrigens auch bei längeren Fadenformen mit mehreren „Kerngranulis“ auf; und schließlich nicht nur bei den Stäbchen, sondern auch bei den Kokken, insbesondere deren gestreckten und stäbchenähnlichen Formen.

Die „Hantelkugeln“ der Rickettsien sind meist durch feine, dünne Fäden miteinander verbunden, die oft durchreißen, so daß Einzelkügelchen entstehen. Das z. B. bei *Proteus x₁₉* auf diese Weise entstehende Formenbild unterscheidet sich praktisch nicht von einem Rickettsienausstrich. Auf diese möglichen Beziehungen dieser Formen zu den echten Rickettsien und zu den verschiedenen Beobachtungstatsachen der WEIL-FELIXschen Reaktion wird unten näher eingegangen werden.

Die bei den Sarcinen öfter gemachte Beobachtung, daß feine gramnegative Stäbchen aus den Sarcinenkokken aussprossen, wurde einige Male auch bei *Staphylokokken* gemacht.

F. Bakterien auf 0,5% Lithiumchloridagar bei verschiedener Wasserstoffionenkonzentration.

In den folgenden Versuchsreihen wurde der formbildende Einfluß eines Salzes unter im übrigen verschieden veränderten Bedingungen geprüft, und zwar zunächst bei verschiedener Wasserstoffionenkonzentration des Nährbodens.

Es wurde 0,5%iger Lithiumchloridagarnährboden vom p_H 5,6, 7,8 und 8,6 hergestellt und die Wachstumsformen von 10 verschiedenen Arten gramnegativer Stäbchen, nämlich *B. typhi*, *paratyphi A* und *B. typhi muris*, *B. enteritidis* Gärtner und Breslau, *B. dysenteriae* Shiga, Flexner und Y sowie von *B. coli* nach 24stündiger Bebrütung bei 37° beobachtet. Es wurde festgestellt, daß im sauren Bereich überwiegend Stäbchenformen verschiedener Länge bis herab zu kokkoiden Formen, zum Teil übrigens auch Fadenwachstum auftrat, während mit zunehmender Alkalität des Nährbodens immer mehr ovoide und runde zum Teil grampositive Großformen auftraten, die gegenüber dem bei Normal- p_H der Lithiumchloridnährböden auch beträchtlich an Größe zunehmen. Im sauren Bereich wird also das Auftreten der Lithiumgroßformen verhindert oder doch stark eingeschränkt, im alkalischen Bereich noch beträchtlich gesteigert.

Diese Befunde stimmen im wesentlichen mit den von E. KLIENEGER (1930) mitgeteilten Beobachtungen überein. KLIENEGER vergleicht ihre Beobachtung mit der von LEITNER aufgefundenen Salz- und Säurehemmung der Metallionenwirkung in oligodynamischen Wässern und stark verdünnten Metallsalzlösungen; auch dort nimmt die abtötende Wirkung der Metallionen bei saurer Reaktion ab, bei alkalischer zu.

G. Bakterien auf 0,5% Lithiumchloridagar bei verschiedenen Temperaturen.

0,5%ige Lithiumchloridagarnährböden (p_H 7,4) wurden bei verschiedenen Temperaturen, und zwar 22°, 37° und 48° je 24 Stunden bebrütet. Der formändernde Einfluß des Lithiumchlorids war bei den verschiedenen Temperaturen verschieden, und zwar bildeten die gramnegativen Stäbchen bei 22° vorwiegend kleinere und größere Rund- bzw. polyedrische, zum erheblichen Teil grampositive Formen, verschiedentlich auch größere, aus mehreren Formen konfluierende Plasmamassen; bei 37° ist das Ausmaß der atypischen Formen im allgemeinen geringer, insbesondere ist die Zahl der grampositiven Formen kleiner. Bei 48° fehlen die Großformen und insbesondere grampositive Formen fast ganz; statt dessen

treten Stäbchen verschiedener Größe, Fadenformen und Längsteilungen mit „Rickettsienformen“ auf; die Stäbchen enthalten zum Teil größere, sporenlähnliche Gebilde, die zum Teil herausfallen und „Sporenlücken“ hinterlassen.

Von den Sporenträgern wächst *Bac. subtilis* bei 22° in Form normaler Stäbchen mit langen, segmentierten Fäden, während bei 37° die Stäbchen überwiegend einzeln liegen, und zum Teil „Längsspalten“ aufweisen. Bei 50° wurden gelegentlich außer den grampositiven Stäbchen, sehr feine, kurze gramnegative Stäbchen beobachtet, welche den grampositiven Stäbchen aufzusitzen scheinen; das Bild ähnelt den bei *Sarcinen* oben mehrfach beschriebenen aussprossenden feinen gramnegativen Stäbchen. Jedoch sind die Bilder im Falle des *B. subtilis* nicht ganz so leicht zu deuten; soweit diese feinen Stäbchen den grampositiven Bakterien an den Enden in der Längsrichtung aufsitzen, erwecken sie den Eindruck einer feinen Aussprossung. Gelegentlich jedoch sitzen sie auch zu mehreren senkrecht oder unter einem Winkel an den Längsseiten; in dem Fall könnte man auch daran denken, daß sie von außen in das Stäbchen eingedrungen wären „wie die Spermien (bzw. das Spermium) ins Ei“.

In der Literatur sind mehrfach ähnliche Beobachtungen für andere Bakterien beschrieben worden: ALMQUIST z. B., der derartige Beobachtungen für das Typhusbacterium beschreibt, deutet seine Beobachtungen im Sinne eines Befruchtungsvorganges, während z. B. HAAG (1927) für den Milzbrandbacillus die Entstehung derartiger feiner gramnegativer Elemente vom „Influenzatyp“, die er als gramnegative Gonidien bezeichnet, beschreibt; auch HAAG diskutiert ihre Bedeutung in Richtung sexueller Vorgänge, ohne jedoch zu einem abschließenden Urteil zu gelangen.

Bac. mesentericus und *Bac. mycoides* zeigten keine auffälligen Veränderungen. *Bac. anthracis* wies bei niederen Temperaturen verschiedenartige, gramnegative Knospen- und sproßbildungen, bei 50° zahlreiche, anscheinend durch Längsteilung entstandene „Rickettsienformen“ auf.

Staphylococcus aureus erschien bei 50° zum Teil in Tetradenlagerung. Nach 8tägiger Bebrütung auf dem gleichen Nährboden bei 37° haben bei den gramnegativen Stäbchen die atypischen Großformen im allgemeinen an Zahl stark abgenommen; außer den freiliegenden Granulis sind feine, kurze bis normale Stäbchen vorhanden. Bei der fortlaufenden Reihe von Übergangsformen von den Granulis bis zu den Stäbchen entsteht der Eindruck, als ob die Granula zu Stäbchen auswachsen. Außerdem sind in den zum Teil schwer färbaren, aus mehreren Großformen konfluerten Plasmen (Symplasmen) ähnlich wie oben für die Bakterienschatten beschrieben, feinste gramnegative „Punkte“ bis herauf zu grampositiven kokkenähnlichen Kugelformen in aufsteigender Reihe zu beobachten, so daß der Eindruck entsteht, als ob sich diese grampositiven kokkoiden Bildungen aus dem amorphen „Symplasma“ herausdifferenzieren. Gelegentlich scheinen die großen Rundformen direkt in Stäbchen zu zerfallen; dabei zieht sich das Plasma des öfteren vorher an der Peripherie der Rundformen zusammen, so daß der Eindruck von Ringformen entsteht, die dann in eine Anzahl gebogener Stäbchen zerfallen. Bei 37° ist der Rückgang der atypischen Großformen noch ausgesprochener als bei 22°; gelegentlich wurden Längsspalten und „Rickettsienformen“ beobachtet.

Bei 50° sind überwiegend gramnegative Kleinformen, zum Teil mit Längsteilungen sichtbar; mehrfach werden in den schwer färbaren „Symplasmen“ jene Bildreihen vom gramnegativen feinsten Granulum bis zum räumlichen, grampositiven kokkoiden Gebilde gesehen, die den Eindruck einer Herausbildung und Entwicklung der grampositiven „Kokken“ aus den „Symplasmen“ machen. Außerdem sind die verschiedensten Übergangsformen von den so entstandenen Granulis bis zu den normalen Stäbchen zu sehen. Von den Sporenträgern bildet *B. subtilis* bei 22° die verschiedensten Großformen, die bei 37° an Zahl stark abnehmen; bei 50° sind fast nur noch sehr feine Stäbchen sowie ungefärbte lichtbrechende und gefärbte Granula vorhanden. Diese feinen Stäbchen treten auch bei *B. mesentericus* und *mycoides* — in ähnlicher Weise wie oben für *Bac. subtilis* beschrieben — auf, die wieder wie feine Aussprossungen an den Stäbchen sitzen. Allenthalben sieht man auch die homogenen, hyalinen, nur wenig oder gar nicht färbaren „Symplasmen“, aus denen sich Granula und Stäbchen herauszudifferenzieren scheinen. Diese hyalinen „Symplasmen“ wurden auch bei säurefesten Stäbchen und *Staphylokokken* beobachtet.

H. Einfluß frischer Tierseren auf die Bakterienform.

Frische, steril gewonnene Tierseren, und zwar Hammel-, Kaninchen- und Meerschweinchenserum, wurden in Kulturröhrchen mit den verschiedenen Bakterienarten beimpft und 24 Stunden 2, 4 und 8 Tage bei 37° bebrütet.

Im gefärbten Ausstrich wurden folgende Beobachtungen gemacht:

Zusammenfassung.

In frischen Tierseren bei 37° gezüchtete Bakterien zeigen schon nach 24-stündiger Bebrütung überhaupt keine normalen Bakterien mehr, sondern überwiegend granuläres Zerfallsmaterial, gelegentlich neben vereinzelt atypischen Bakterienformen. Am wirksamsten erwies sich in dieser Beziehung *Hammelserum*; öfters traten grampositive Kugelformen auf, die insbesondere bei Pneumokokken eine bedeutende Größe erreichen. Beim Milzbrandbacillus fielen gramnegative und grampositive Fäden auf, die sich an den Enden einrollten; diese eingerollten Formen scheinen zu Kugeln zu verschmelzen. Nach 48stündiger Bebrütung war die Zahl der — atypischen und normalen — Bakterienformen größer als nach 24stündiger Bebrütung, nach 4tägiger Bebrütung ist bei den *gramnegativen Stäbchen* in *Hammelserum* wiederum fast kein geformtes Material mehr vorhanden, während in *Kaninchen-* und *Meerschweinchenserum* sich das Bild gegenüber der zweitägigen Bebrütung nicht wesentlich geändert hat. Nach 8 Tagen ist das Bild überwiegend dem von 4 Tagen ähnlich; der Milzbrandbacillus zeigt wenige gramnegative und grampositive, zum Teil längsgespaltene Fäden im *Hammelserum*, während in Kaninchenserum neben normalen Stäbchen feine Hantelformen auffallen. Streptokokken treten in Kaninchenserum bei Gramfärbung als gramnegative Kokken mit grampositiven „Kernen“ auf. Die Serulkulturröhrchen wurden nach der Bebrütung jeweils auf Agar überimpft. Es war in allen Fällen nach 24 Stunden kräftiges Wachstum auf den Agarplatten zu beobachten, auch in den Fällen, wo im mikroskopischen Präparat geformte Bakterien nicht mehr gefunden wurden.

J. Bakterien auf 0,5% Immunserumagarnährböden.

Zur Verwendung gelangten folgende Immunserumagarnährböden: Typhus, Paratyphus A und B, Enteritidis Gärtner und Breslau, Dysenteriae Shiga, Flexner und Y. Das Immunserum wurde jeweils in einer Konzentration von 0,5% dem Nähragar zugesetzt. Die entsprechenden einzelnen Bakterienarten wurden jeweils auf sämtliche genannten Immunserumagarnährböden überimpft und 24 Stunden bei 37° bebrütet. Bei einer zweiten Versuchsanordnung wurden die gleichen Immunserumagarnährböden hergestellt, jedoch unter Zugabe von 1% Komplement (frischem Meerschweinchenserum). Es wurden folgende Formänderungen beobachtet; auf den komplementfreien Nährböden zeigten die verschiedenen gramnegativen Stäbchen im wesentlichen die gleichen Veränderungen: neben einer überwiegenden Anzahl normaler gramnegativer Stäbchen kokkoide und größere Kugelformen, zum Teil grampositiv, ferner vereinzelt schwer färbbare hyaline Plasmaklumpchen, gelegentlich „Längsspalt“ bei gramnegativen Stäbchen, sowie Formen, die durch Längsspaltung entstanden zu sein scheinen. Überall vereinzelt große, breite gramnegative Stäbchenformen mit detaillierter, grampositiver „Kernzeichnung“, d. h. 2 oder 4 „chromosomenähnliche“ stäbchenförmige Bildungen. Auf den komplementhaltigen Immunserumnährböden zeigen die verschiedenen gramnegativen Bakterien wieder im wesentlichen gleichartige Formänderungen: gramnegative Stäbchen verschiedener Länge bis herab zu kokkoiden und diplokokkoiden Formen; auch hier hyaline „Symplasmen“ und große, gramnegative Formen mit detaillierter, grampositiver „Kernzeichnung“, d. h. 2 bis 4 intracellulären, stäbchenartigen Bildungen, des öfteren auch Stäbchen mit Längsspalt. Es werden zwei Längsspaltungstypen beobachtet, und zwar einmal solche ohne Auftreten

sichtbarer Struktureinzelheiten, und zweitens Spaltung nach zentraler Aufhellung unter Bildung von „Rickettsienformen“. Vereinzelt treten auch grampositive, ovoide Stäbchen und größere ovoide Formen auf; Stäbchen zum Teil granuliert, außerdem freiliegende Granula.

Bei *B. enteritidis* Breslau wurden gelegentlich eigenartige „Siegelringformen“ beobachtet, die eine große Ähnlichkeit mit denen der Malariaplasmodien hatten, d. h. Formen mit schwach bläulich gefärbtem Plasmaleib und stark gefärbten randständigen „Kernen“.

Gesamtüberblick über die durch eine große Anzahl von Milieu- veränderungen verschiedener Art bewirkten, an gefärbten Präparaten untersuchten Formänderungen von Bakterien und ihre Deutung.

In der Bakteriologie gibt es nur wenige zur morphologischen Charakterisierung der Arten verwendbare Formtypen, nämlich Kokkenformen verschiedener Lagerung, ferner Stäbchen-, Vibrionen- und Spirillenformen. Auch färberisch gibt es nur wenige Typisierungsmöglichkeiten, von denen die vorhandene und nichtvorhandene Färbbarkeit nach GRAM (neben der Ermittlung der Säurefestigkeit) diagnostisch am wichtigsten ist.

Diese wenigen äußeren Merkmale werden, da sie bei bestimmten Bakterienarten unter konstanten Züchtungsbedingungen weitgehend reproduzierbar sind, zur Artcharakterisierung benutzt.

Die oben mitgeteilten Beobachtungen zeigen jedoch, daß die genannten Merkmale nur unter bestimmten Voraussetzungen auftreten, daß sie aber nicht der Ausdruck eines verschiedenartigen Bauprinzips der verschiedenen „normalen“ Bakterienformen sind, denn unter jeweils entsprechend abgeänderten Milieubedingungen kann praktisch jede Bakterienart in jeder der vier „normalen“ Erscheinungsformen und darüber hinaus in weiteren Formtypen auftreten. Allerdings ist die Bereitwilligkeit der verschiedenen Normaltypen, auf Milieuänderungen mit einem Formwechsel zu antworten, verschieden. Verhältnismäßig leicht kann man die gramnegativen Stäbchen mit Hilfe von Milieuänderungen in Kokken, Vibrionen und Spirillenformen wachsen lassen. Das gleiche gilt — soweit selbst untersucht bzw. von anderen Autoren mitgeteilt — auch für die „Original“-vibrionen und Spirillen. Die „Originalkokkenformen“ sind hingegen zum Teil sehr formstabil; nur gewisse Streptokokkenstämme erwiesen sich als weitgehend polymorph; Staphylokokken und Sarcinen hingegen behielten, in Absehung von Größenunterschieden, im allgemeinen ihre Kugelform.

Lediglich ein durch „Auskeimung“ entstehender Stäbchentyp wurde bei Sarcinen öfters, bei Staphylokokken einmal beobachtet.

Man könnte unter Umständen den Versuch machen, die verschiedenen bakterienformändernden Ursachen auf einen Nenner zu bringen und als bakterielle Formbildungspotentiale darzustellen. Würde man für diesen Zweck eine graphische Darstellung in einem Koordinatensystem benutzen, und z. B. auf der Ordinate die Formwerte im Verhältnis ihrer zunehmenden Differenzierung von der Kokken- über die Stäbchen- zur Vibrionen- und schließlich zur Spirillenform mit Hilfe einzusetzender Meßzahlen darstellen und die bekannten und zu untersuchenden Bakterien in ein solches Koordinatensystem eintragen, so würde man vielleicht unter „normalen“ wie gleichmäßig veränderten Züchtungsbedingungen zu ganz aufschlußreichen Kurvenbildern im Sinne des genannten Problems gelangen.

Die bislang geleisteten Vorarbeiten schienen uns jedoch nicht ausreichend, einen solchen Versuch zu wagen.

Die gleiche äußere Form involviert jedoch nicht — wie wir zeigen konnten — das gleiche innere Aufbau- oder ontogenetische Entwicklungsprinzip, und umgekehrt kann die gleiche Bakterienart unter verschiedenen äußeren Bedingungen verschiedenen Bildungsgrundsätzen folgen. Diese Verhältnisse wurden in den einzelnen Teilzusammenfassungen dargestellt.

Von den verschiedenen beobachteten bzw. mit Hilfe der gefärbten Präparate wahrscheinlich gemachten Entwicklungsgängen haben ein besonderes allgemeinbiologisches Interesse jene Vorgänge, bei denen aus einer amorphen strukturlosen Phase heraus eine Entwicklung zu wohl strukturierten normalen Bakterienformen erfolgt bzw. sehr wahrscheinlich gemacht wird. Denn diese, wie oben gezeigt, auch von zahlreichen anderen Autoren beschriebenen Vorgänge unterscheiden sich von allen bisher bekannten organismischen Entwicklungen dadurch, daß sie nicht im cellulären (oder bakteriell cytoiden) Bereich sich abspielen, sondern daß sie in einem unterhalb der Größenordnung der Zelle belegtem Gebiet eines viel weiter getriebenen stofflichen Dispersionsgrades der belebten Materie erfolgen. Diese Entwicklungen müßten infolgedessen als „subcelluläre Entwicklungsgänge“ bezeichnet werden.

Die Existenz solcher subcellulärer Entwicklungen ist aber in der übrigen Biologie ohne Vorbild und widerspricht der zur Zeit herrschenden Lehrmeinung über den Aufbau der belebten Materie, der zufolge die Zelle das kleinste selbstständig existenz-, entwicklungs- und vermehrungsfähige Bauelement lebender Organismen darstellt.

Die Behauptung der Existenz solcher subcellulärer Entwicklungsgänge zwingt also dazu, eine theoretische Erklärung für diese Vorgänge zu suchen, mit deren Hilfe diese Entwicklungen und ihre verschiedenen einzelnen Erscheinungsformen im Rahmen der übrigen bekannten Naturgesetze begriffen und eingesehen werden können.

Denn solange ein solches zentrales theoretisches Fundament fehlt, werden die verschiedenen, zum Teil sich anscheinend widersprechenden Teilbeobachtungen von manchen Autoren ganz einfach als ausreichender Beweis für die Nichtexistenz solcher Vorgänge angesehen werden.

Es ist also notwendig, sich mit den bestehenden Theorien über die Aufbauprinzipien der belebten Materie auseinanderzusetzen.

Zuvor sollen aber noch einige Lebendbeobachtungen an Bakterien und anderen Einzellern kurz skizziert werden.

Lebendbeobachtungen an Bakterien und anderen Einzellern.

Mit Hilfe der eingangs beschriebenen Methodik wurde Wachstum und Entwicklung von verschiedenen Bakterien, ferner von Hefen, sowie einer farblosen Grünalge (Prototheka) auf verschiedenen Nährböden durch direkte Plattenmikroskopie verfolgt.

Zum Studium der atypischen Formen der gramnegativen Stäbchen erwies sich als besonders geeignet der Kaliumchromat-Nähragar, und zwar in einer Konzentration von 0,1 und 0,01% $K_2Cr_2O_4$ im Nährboden.

Die Vermehrung der aufgebrauchten Bakterien (*B. Coli*, *Proteus x₁₉*) setzte nach 1—2 Stunden, und zwar zunächst durch Querteilung ein. Allmählich wurden

die Stäbchen länger, und schließlich sistierte die Segmentierung ganz, so daß lange, unsegmentierte Fäden auftraten. Nach etwa 4 Stunden traten an den Bakterienfäden anfangs vereinzelt, dann zahlreich kleine Verdickungen auf, die allmählich anschwellen, sich streckten und Spindel- oder Zwiebelformen von zum Teil ganz beträchtlicher Größe annahmen, eine Länge von 10—20 μ und einen Durchmesser von 3—6 μ erreichten. Auffallend ist die außerordentliche Gleichartigkeit dieser schließlich massenhaft auftretenden Formen. Diese Formen erwecken den Eindruck echten Wachstums; die Membranen sind scharf konturiert und unverletzt, der plasmatische, zahlreiche Granula enthaltende Zellinhalt ist teilweise in zirkulierender Bewegung; gelegentlich sieht man ein größeres anders lichtbrechendes zentrales Gebilde; die Zeichnung aller Struktureinheiten ist scharf und deutlich sichtbar. Bei den größten dieser Formen beobachtet man häufig folgendes: die in ihrer gesamten Zeichnung scharf konturierte Zwiebelform wird plötzlich unscharf, um — unter Umständen in wenigen Sekunden — unsichtbar zu werden; zu sehen ist lediglich noch ein zerlaufender Flüssigkeitstropfen, gegenüber der umliegenden Agaroberfläche zunächst noch durch etwas stärkere Lichtbrechung erkennbar; schließlich verschwindet auch noch dieser optische Effekt, der Flüssigkeitstropfen scheint vom Nähragar aufgesaugt. Gelegentlich tritt kein optisch völliges Verschwinden der Zwiebel- oder Spindelformen ein, sondern es hinterbleiben einige Granula unregelmäßiger Form.

Soweit zwei- oder mehrere solche große Zwiebelformen nebeneinanderliegen und durch schnelles Wachstum einander berühren, sieht man sie gelegentlich gleichzeitig in den oben geschilderten Lösungsprozeß einbezogen.

Es handelt sich dabei also um einen außerordentlich schnell, fast explosionsartig verlaufenden lytischen Vorgang.

Wir haben uns lange bemüht zu ermitteln, was auf der Nährbodenstelle, auf welcher der beschriebene lytische Prozeß erfolgte, weiter vor sich geht; häufig konnten keine besonderen Beobachtungen gemacht werden.

In einem Falle jedoch wurde etwa 4 Stunden nach erfolgtem Lösungsvorgang das Auftauchen einiger feiner Granula aus dem optischen „Nichts“ beobachtet, und nach weiteren 2 Stunden fanden sich an der Stelle der Granula lange Bakterien bzw. Bakterienfäden.

In einem zweiten Falle wurde ebenfalls an der Stelle, wo die Auflösung von zwei ineinander zerfließenden Großformen stattgefunden hatte, nach 8 Stunden zwei parallele Bakterienfäden beobachtet, die schnell zu beträchtlicher Länge auswuchsen.

In beiden Fällen lagen die beobachteten Großformen verhältnismäßig isoliert auf der Platte, und zwar über die gesamte Dauer der Beobachtungszeit hinweg, d. h. auch im Augenblick der Feststellung der wiederaufgetretenen Bakterien, war kein Einwachsen anderer Bakterien in das Beobachtungsgebiet festzustellen.

Immerhin sind solche Beobachtungen schwierig, da man relativ starke Lichtquellen benötigt und infolgedessen nur in längeren Zeitabständen kurz belichten darf. Eine kontinuierliche Beobachtung ist also nicht möglich, weil diese Formen durch längere Belichtung stark geschädigt werden; ferner trocknet der Nährboden an der belichteten Stelle schnell ein und reißt. Insofern sind die oben mitgeteilten Beobachtungen hinsichtlich des Wiederauswachsens der gelösten Formen noch immer mit einem gewissen Unsicherheitsfaktor verbunden.

Mit Hilfe des Mikromanipulators isolierte große Zwiebelformen veränderten sich entweder überhaupt nicht, oder aber sie zeigten den oben geschilderten Auflösungsprozeß, ohne wieder auszukeimen.

Es scheint jedoch unstatthaft, aus dem Verhalten der mikromanipulatorisch isolierten Großformen schließen zu wollen, daß die — insbesondere gelösten — Zellen abgestorben seien. Denn selbst wenn der beobachtete Lösungsvorgang den Übergang in eine „echte invisible Virusphase“ darstellen würde, so könnte keine weitere sichtbare Entwicklung auf einem zellfreien Nährboden erwartet werden, da echte Virusarten bislang überhaupt nur in Gegenwart lebender Zellen züchtbar sind.

Mithin entsprechen die mitgeteilten Beobachtungen: Wiederauskeimen der gelösten Zwiebelformen bei Gegenwart lebender Bakterien und Fehlen einer sichtbaren Vermehrung oder Entwicklung der gelösten Formen nach ihrer mikromanipulatorischen Isolation den allgemeinen vom Virus bekannten Eigenschaften. Es wird später nochmals auf diese Verhältnisse zurückzukommen sein.

Die genannten Beobachtungen über Entstehen der Zwiebelformen und ihre schnelle Auflösung ähneln in hohem Maße jenen Vorgängen, die man an phagenbeeinflussten Bakterien beobachten kann. Auch dabei entstehen ganz ähnliche Formen, die ebenfalls im Laufe weniger Sekunden durch Lösung verschwinden, gelegentlich einige stärker lichtbrechende Granula zurücklassend.

Besonders zu bemerken ist, daß in beiden Fällen die Großformen sowie die nach Lösung resistierenden Granula vielfach acidophil werden und sich nach GIEMSA rot färben.

Das genannte fädige Wachstum der Coli- und Proteusbakterien geht in der Form vor sich, daß eine stärker lichtbrechende Wachstumsspitze am Fadenende — etwa wie „der Kopf einer dahinkriechenden Schlange“ — ständig sichtbar ist. Dieses stärker lichtbrechende Spitzengranulum wird des öfteren abgestoßen und durch ein neues ersetzt. Das Granulum bleibt an der Seite des dahinkriechenden Bakterienfadens ähnlich einer kleinen stärker lichtbrechenden Spore liegen, so daß neben dem Bakterienfaden schließlich eine ganze Anzahl solcher Granula liegen. Diese Granula pflegten sich im allgemeinen auch bei häufiger Beobachtung über eine längere Beobachtungszeit hinweg nicht zu verändern. Sie verhielten sich also mithin wie echte Sporen insofern, als auch diese sich an der Entstehungsstelle im Nährboden nicht weiter verändern noch auskeimen.

Mehrfach wurden jedoch gestreckte bis stäbchenartige Formen an der Seite eines solchen isoliert wachsenden Bakterienfadens beobachtet und gelegentlich wurde auch das weitere Wachstum solcher Stäbchenformen zu langen Fäden unter dem Mikroskop verfolgt.

Leider ist es aber nicht gelungen, unter dem Mikroskop das Auswachsen der Granula selbst laufend zu verfolgen. Bei älteren Kulturen wurden in den Fäden nicht nur an der Wachstumsspitze, sondern über die gesamte Fadenlänge verteilt solche stärker lichtbrechenden Granula sichtbar, ohne daß jedoch sichere Anhaltspunkte für ihre biologische Bedeutung gewonnen werden konnten.

Nach etwa 2tägiger Bebrütung verbreiterte sich ein Teil der Fäden auf die doppelte bis vierfache normale Breite. Diese verbreiterten Fäden wurden allmählich stark von Vakuolen durchsetzt und zerfielen teilweise vollständig in zwei unregelmäßig längsgespaltene Bruchstücke, von denen lediglich die äußeren

Membrankonturen intakt zu sein schienen. Diese auf genannte Weise zerfallenen Fadensegmente machten zunächst den Eindruck toter Reststücke; jedoch wurde mehrfach laufend unter dem Mikroskop beobachtet, wie die Membranreste entweder vollständig wieder auswuchsen, so daß nunmehr zwei normale Fäden parallel nebeneinander her liefen oder daß sich von den Membranresten Teilstücke abschnitten, die ihrerseits zu Stäbchen und Fäden auskeimten.

Also auch hier wieder Keimfähigkeit eines praktisch amorphen Materials.

Auf 0,5%igem Lithiumchloridagar beginnt *B. coli* etwa nach einer Stunde mit der Vermehrung durch Teilung in üblicher Weise. Allmählich treten kürzere und dickere, zum Teil kokkoide Formen auf; es entstehen weiter runde bzw. kugelige Formen verschiedener Größe, zum Teil von erheblichen ($10\ \mu$ und mehr) Durchmesser; wo die Formen eng zusammenliegen, platten sie sich an den Berührungsstellen ab, so daß stellenweise der Eindruck eines Zellgewebes entsteht.

Im Inneren dieser Formen kann man — je nach ihrer Größe — 1, 2, 4 und mehr anders lichtbrechende Granula sehen. Ein Teil der großen Formen löste sich, ähnlich wie oben beschrieben, auf. Bei den kleineren Formen konnte gelegentlich Tetradenteilung beobachtet werden. Mitunter entstanden sehr unregelmäßig konturierte, verzweigte bis hirschgeweiähnliche Gebilde; von diesen schnürten sich vielfach kleinere Stücke ab, die sich streckten und durch Querteilung vermehrten. In ähnlicher Weise schnürten sich gelegentlich auch von den größeren Rundformen, nachdem sich das Plasma kontrahiert hatte, einzelne Stücke der so entstandenen Ringformen ab, die sich ihrerseits ebenfalls wieder durch Teilung vermehrten.

Mehrfach wurde weiterhin beobachtet, daß sich außerhalb der Stäbchen bzw. atypischen Formen aus dem „optischen Nichts“ heraus Granula bildeten, die nicht in unmittelbarem Kontakt mit den Bakterien standen.

Da wir ähnliche Beobachtungen bereits früher an Hefen und an einer einzelligen Alge, *Prototheka*, gemacht hatten, so wurde wegen der leichteren Beobachtbarkeit solcher Granulabildungen an diesen größeren Einzellern das Verhalten der verschiedenen Hefen sowie der genannten Alge auf zahlreichen Nährböden studiert.

Untersucht wurden vornehmlich eine untergärrige Rundhefe, eine Spalthefe (*Schizosacharomyces hominis*) sowie die genannte Alge; die genannten Einzeller wurden auf Agarnährböden mit folgenden Salzzusätzen gezüchtet: Lithiumchlorid 0,5%, Kaliumchromat 0,01%, Kaliumpersulfat 0,1%, Nitroprussidnatrium 0,5%, Thalliumsquesquichlorid 0,1%.

Die beimpften Nährböden wurden bei drei verschiedenen Temperaturen, nämlich 22° , 37° und 48° bis zu einer Dauer von 4 Wochen bebrütet.

Praktisch auf allen genannten Nährböden, insbesondere aber auf denen mit Kaliumchromat und Lithiumchlorid, wurde bei allen drei genannten Einzellern, besonders bei *Schizosacharomyces hominis* die intracelluläre Bildung von staphylokokkenähnlichen Granulis beobachtet, und zwar in folgender Weise: Der Großteil der Hefen sowie der Algen zeigte eine normale Durchschnittsform und Größe. Eine kleine Anzahl von Zellen jedoch war außerordentlich stark vergrößert, zum Teil in ähnlichem Verhältnis wie die bakteriellen Großformen zu ihren Normalformen. Diese stark vergrößerten Zellen bildeten zahlreiche — schätzungsweise 60 und mehr — kugelförmige, kokkenähnliche Granula. Jedoch auch der

Großteil der kleineren Normalformen produzierte diese Granula; durch einen Riß in der Membran oder völlige Auflösung derselben werden sie frei. Bei *Schizosacharomyces hominis* bildeten sich auf diese Weise nach mehrtägiger Bebrütung z. B. auf Kaliumchromatagar bei 37° ganze Bänke solcher freilagernder kokkoider Granula, so daß man den sicheren Eindruck hatte, diese kokkoiden Granula müßten sich selbst nach ihrem Freiwerden durch Teilung weiter vermehrt haben. Es wurden auch vielfach gestreckte und diplokokkenähnliche Granulaformen beobachtet, jedoch wurde trotz aller darauf verwandten Anstrengungen niemals bisher die Teilung eines solchen Granulums unter dem Mikroskop sicher festgestellt.

Die gebildeten Granula wurden ferner mit Hilfe des Mikromanipulators isoliert, auf andere Nährböden gebracht und täglich — bei jeweils möglichst kurzer Belichtung — betrachtet. Es konnte jedoch auch hier weder eine Vermehrung der Granula noch ihr Auskeimen zu ihren Originalzellformen festgestellt werden.

Bei Prototheka wurde außer der genannten intracellulären Granulabildung noch ein anderer Bildungsmodus der Granula beobachtet. Die kreisrunde Algenzelle ist auf Agarnährböden mit Trockensystemen in allen Struktureinzellheiten ausgezeichnet zu erkennen. Um die scharf konturierten Zellen herum sieht man auf dem Nährboden eine konzentrische, vielleicht 3 μ breite Zone anderer Lichtbrechung.

In diesem extracellulären Bereich entstehen, wieder aus dem optischen Nichts heraus, Granula, ebenfalls von der ungefähren Größe von Staphylokokken, jedoch im Gegensatz zu den intracellulär gebildeten Granulis meistens nicht rund, sondern ungleichmäßig begrenzt; die Zahl der im Umkreis einer Zelle entstehenden Granula kann bis zu 20 betragen. Ihre Entstehung wurde in zahlreichen Einzelkulturen sicher beobachtet. Wurden die so entstandenen Granula wieder mikromanipulatorisch isoliert, so konnte eine Vermehrung oder ein Auswachsen nicht beobachtet werden.

Wurde jedoch eine isolierte Prototheka mit Granulis mikroskopisch weiter beobachtet, so wurde mehrfach am nächsten Morgen an Stelle der Granula eine etwa entsprechende Zahl kleiner Protothekazellen festgestellt. Jedoch auch hier gelang es nicht, die Entwicklung der Zellen aus den Granulis laufend unter dem Mikroskop zu verfolgen; infolgedessen kann nicht ausgeschlossen werden, daß die Mutterzelle, welche die Granula produziert hatte, späterhin sich außerdem noch durch Sporenbildung weitervermehrt und damit ein Situationsbild geschaffen hatte, welches das Auswachsen der Granula lediglich vortäuschte.

Es wurden ferner zahlreiche Versuche gemacht, durch Filtration die großen Zellen von den kleineren Granulis zu trennen. Mit Hilfe des Zeißschen Glasinterfilters G. IV gelingt es, zellfreie Filtrate von Prototheka zu erhalten, während die Granula das Filter passieren. In 2 Fällen fanden sich nach 24-stündiger Bebrütung bei 37° wieder massenhaft große Protothekazellen vor, obwohl die im Hängetropfen probeweise durchgemusterten frischen Filtrate zellfrei waren. Da jedoch etwa 30 in gleicher Weise durchgeführte Filtrationen ein negatives Ergebnis lieferten, so glauben wir auch den beiden genannten positiven Befunden bislang keine absolute Beweiskraft hinsichtlich des Wiederauskeimens der Granula beimessen zu können.

Schließlich sei noch der Vorgang der Querwandbildung einer Hyphe von *Oidium albicans* beschrieben: die Hyphen zeigten, insbesondere auf den

Kaliumchromatnährböden, die äußeren Membranen und das zentralliegende Plasma deutlich voneinander unterschieden. An irgendeiner Stelle der Membraninnenseite wird nun ein feiner Punkt sichtbar, der allmählich zur Größe eines kleinen Coccus von starker Lichtbrechung heranwächst. An der Stelle des so entstandenen Granulums wird das Plasma allmählich gelöst, so daß ein etwa 1—2 μ großer Spalt im Plasma entsteht. Anschließend entsteht in der Mitte dieses Spaltes allmählich wieder eine Konsolidierung in Form eines feinen Striches, der allmählich etwas kräftiger wird und schließlich als Querwand in den Hyphenfäden imponiert.

Dieser mehrfach beobachtete interessante Vorgang läßt sich auf zweierlei Weise deuten: Entweder produziert das an der Membran gebildete Granulum nacheinander ein lytisches und ein synthetisierendes Ferment, oder aber, was wahrscheinlicher ist, es wird nur ein Ferment produziert, das zuerst einen exothermen lytischen Prozeß und anschließend, nach Änderung der Energiesituation, in endothermer Richtung, einen aufbauenden Vorgang katalysiert. Auf diese Beobachtung wird später noch zurückzukommen sein.

Zusammenfassend

ergibt sich: Infolge der Lichtempfindlichkeit mancher atypischer Bakterienformen, besonders der gelösten Phasen, ist es schwierig, die Weiterentwicklung solcher Formen bzw. Phasen unter dem Mikroskop laufend zu verfolgen.

Trotzdem gelang es mehrfach, die Weiterentwicklung bakterieller amorpher Phasen zu normal strukturierten Bakterien zu sehen und mithin zu den grundsätzlich gleichen Ergebnissen zu gelangen, wie sie mit Hilfe gefärbter Präparate gewonnen worden waren.

Bei Hefen und Algen konnte die zum Teil massenhafte Entwicklung kokkoider Granula unter dem Mikroskop verfolgt werden; und zwar wurden zwei Bildungstypen dieser Granula, eine intra- sowie eine extracelluläre Bildung — beobachtet. Über den biologischen Wert, insbesondere über die Frage der Vermehrungs- bzw. Keimfähigkeit dieser von Hefen und Algen produzierten Granula, konnte jedoch nichts Sicheres ermittelt werden.

Die Bausteintheorien der belebten Materie und ihre Beziehungen zu den Gesetzen des allgemeinen Materiaufbaues.

Die von den Beobachtungen an Bakterien und anderen Einzellern abgeleitete Vorstellung einer Zellontogenese, d. h. der Entwicklung einer Zelle aus einer amorphen, strukturlosen bzw. filtrablen, nicht cellulären Phase heraus, widerspricht der Lehrmeinung insofern, als bislang von den meisten Autoren die Zelle als kleinster selbständig lebensfähiger Baustein der belebten Materie angesehen wird, so daß eine Zelle immer nur aus einer anderen durch Teilung entstehen könne. Es gibt jedoch eine Reihe anderer, von namhaften Autoren vertretener biologischer Bausteintheorien, welche kleinere Strukturelemente des Belebten annehmen und die die Zelle bereits als ein hochkompliziertes, aus den von ihnen angenommenen Strukturelementen zusammengesetztes Gebilde ansehen. Auf Grund unserer Hypothese sind wir gezwungen, uns mit diesen Strukturtheorien und besonders mit den Einwänden ihrer Gegner auseinanderzusetzen.

Aus räumlichen Gründen ist es leider nicht möglich, im Zusammenhang mit unserem Problem einen geschichtlichen Überblick über die Entstehung der verschiedenen biologischen Bausteinthorien und ihre jeweilige Begründung zu geben. Es können nur stichprobenhaft einzelne Daten herausgegriffen werden.

Der Physiologe BRÜCKE (1861) scheint der erste gewesen zu sein, der den Gedanken aussprach, daß mögliche kleinere Lebenseinheiten zur Zelle in einem ähnlichen Verhältnis stehen wie die Zelle zum Vielzellerorganismus. Er sagt in seinem berühmten Aufsatz „Die Elementarorganismen“: „Wir werden mit Notwendigkeit dazu geführt, im Zellinhalt einen im Verhältnis komplizierten Bau zu erkennen, wenn wir die Lebenserscheinungen berücksichtigen, welche wir an demselben wahrnehmen, sei es, daß die Zelle aus noch kleineren Organismen zusammengesetzt ist, welche zu ihr in einem ähnlichen Verhältnis stehen wie die Zelle zum Gesamtorganismus, sei es, daß die Zelle eine spezifische, für das Leben charakteristische Struktur besitzt.“

Von den Strukturtheorien des Zellprotoplasmas, nämlich der Netztheorie [FROMMANN (1855), HEITZMANN (1873), KLEIN (1878), LEYDIG (1883), SCHMITZ (1880), der Filarstrukturtheorie FLEMMINGs (1882), der Schaum- oder Wabentheorie BÜTSCHLI's (1885—1898) und schließlich der Granulalehre ALTMANNs (1894) ist die letztere für vorliegendes Problem die beachtlichste. ALTMANN gibt an, daß die (mit einer besonderen Fixierungsmethode dargestellten) Granula, die in einer homogenen, nicht lebenden Granulasubstanz liegen sollen, sich durch Teilung vermehren, weshalb sie von ihm als „Elementarorganismen der Zelle“ als „Bioblasten“ oder „Cytoblasten“ bezeichnet wurden.

Für HEIDENHAIN (1907—1925) ist die „Zelle nur eine bestimmte Form der lebenden Substanz oder besser ein bestimmter Apparat, welcher aus lebendem Material besteht“. Er bezeichnet seine Protomerentheorie folgendermaßen:

„Der Gedanke, einen elementaren Formbestandteil aller Struktur herauszufinden und in letzter Linie zum Gegenstand einer allgemeinen Strukturtheorie zu machen, ist zwar durchaus richtig, allein die Zelle hat den Wert einer elementaren Werteinheit verloren, denn es ist zur Zeit unmöglich, zu beweisen, daß sämtliche bis in die kleinsten an und unter der Grenze der Sichtbarkeit liegenden Lebewesen dem cellulären Prinzip folgen.“

Für HEIDENHAIN ist das Leben nicht an die strukturierte Zelle gebunden; er spricht schlechthin von „lebender Masse“, zu der er außer den Zellen auch die Interzellularsubstanzen rechnet, die von den Vertretern der klassischen Zelltheorie, vor allem von VIRCHOW und KÖLLIKER für tote Abscheidungsprodukte der Zellen gehalten wurden. Nach HEIDENHAIN „inhäriert“ das Leben allen elementaren Formelementen, den Zellen sowohl wie den Zellprodukten. Dieser Satz von der „Inhärenz des Lebens“ bildet für HEIDENHAIN eine der Grundlagen für seine Protomerentheorie; nach der die „lebende Masse“ aus kleinsten mikroskopisch nicht mehr nachweisbaren Lebenseinheiten aufgebaut sein soll, eine Annahme, die außer von HEIDENHAIN von zahlreichen Physiologen und Morphologen (H. SPENCER: Physiologische Einheiten; WIESNER: Plasomen; WEISMANN: Biophoren; O. HERTWIG: Bioblasten u. a.) gemacht wird. Diese Autoren halten also nicht die Zelle für das kleinste lebende Bauelement der belebten Materie, sondern sehen in ihr eine Kolonie von Elementarteilchen mit besonderen Gesetzen der Kolonisation. Die Zelle selber soll nach dem Wiederholungsprinzip gebaut sein, wie der vielzellige Organismus aus der Wiederholung vergleichbarer Einzelzellen (s. G. HERTWIG).

Die Theorie von den Protomeren als elementaren Lebenseinheiten fand eine Anzahl scharfer Gegner. So schreibt PETERSEN (1922), daß durch keine Erfahrung zwingend gemacht wird, einen Aufbau der Zellen aus niederen Einheiten anzunehmen. Er spricht der Protomerentheorie aber auch sonst jeden heuristischen Wert ab: „Als Hypothese erklärt sie gar nichts; es ist erkenntnistheoretisch verfehlt, Dinge dadurch zu erklären, daß man sie Gebilden zuschreibt, von denen man gar nichts weiß.“

MAX HARTMANN (1927) gibt in seiner allgemeinen Biologie folgende Kritik der Lehre von den kleinsten Lebenseinheiten: „Manche Forscher meinten, daß einer derartigen Theorie der Elementarstruktur für die Lebenslehre ein ähnlich fruchtbarer Wert zukommen könne, wie etwa der Atomtheorie für die Chemie. Diese Behauptung ist jedoch nicht zutreffend.“ „Aus der Atomtheorie lassen sich deduktive Konstellationen ableiten, die experimentell prüfbar sind, und hierauf beruht ja der große Fortschritt in der Chemie. Aus einer Metastrukturtheorie des Lebens läßt sich aber nur ableiten, was an ungelösten Problemen in sie hineingeschaltet ist. Ihr kommt nicht der geringste heuristische Wert zu, wie die tauben Früchte, die sie bisher getragen, auch zeigen.“ Und: „Die aufgestellten Theorien bestanden im wesentlichsten nur darin, daß sie die zu erklärenden Eigenschaften von Organismen und Organen auf hypothetische organische Moleküle und Molekülgruppen übertrugen.“ „Dieser Satz von WUNDT charakterisiert treffend das Wesen derartiger unfruchtbarer Theorien.“

Auch die Kritik LUNDEGARDTS über die Vorstellungen von den kleinsten Lebenseinheiten, die er unter dem Namen der Pangentheorie zusammenfaßt, ist sehr ablehnend: „Die meisten Forscher, die die *Pangentheorie* übernehmen, erblicken in ihr ein Gegenstück zur Atomlehre der Chemie und Physik. Wie die Moleküle und Atome die letzten Einheiten der leblosen Materie sind, so sollen die Pangene die letzten, noch mit den Fundamenteigenschaften des Lebens, also Selbsterhaltung Wachstum, Fortpflanzung ausgerüstete Elemente der lebenden Substanz sein. Die Analogie ist aber ziemlich schief; denn die Atome haben nichts von den allgemeinen Eigenschaften des zusammengesetzten Stoffes. Sogar die Moleküle sind auch physikalisch ganz andersartig als die Molekülverbände, deren Eigenschaften eben durch die besondere Art entstehen, wie die Moleküle zusammenwirken.“ „Man geht bei der Pangentheorie von der willkürlichen Annahme aus, daß es eine durch und durch lebende Substanz gäbe. Mit dieser Annahme steht und fällt die ganze Pangentheorie. Nun hat die experimentelle Zellforschung längst die Hypothese der durch und durch lebenden Substanz aufgeben müssen. Das Leben ist die Summe der Lebenseigenschaften und zu der Entfaltung dieser ist ein Zusammenwirken der verschiedenen Teile der Zelle notwendig. Eine folgerechte Durchführung des Atomgedankens löst die lebende Substanz in die verwickelten Komponenten der chemischen und physikalischen Organisation der Zelle auf. Durch das Zusammenwirken dieser verschiedenen Stoffe und physikalischen Zustände entstehen die Äußerungen des Lebens ebenso wie durch das Zusammenwirken der verschiedenen Atome die Eigenschaften eines chemischen Körpers. Die Materie weist überhaupt sozusagen Sprünge auf; die Korpuskeln ändern, wenn man von System zu System geht, ganz den Charakter. Jedes Atom ist ein System von Elektronen, jedes Molekül ein System von Atomen, die Zelle kein Aggregat von Miniaturzellen, sondern ein Mikrokosmos, der sich aus den verschiedensten Elementen

aufbaut, die aber andere Eigenschaften haben als das Gesamtsystem „Zelle.“ „Die Pangentheorie verfälscht von vornherein das Problem des Lebens, indem sie die Lebenseigenschaften, die man erklären sollte, in unsichtbare Elementarteile verlegt. Sie verfäht hierbei gerade entgegengesetzt der Atomtheorie, die den Atomen selbst so wenig Eigenschaften wie möglich zu erteilt, um statt dessen die Eigenschaften der Materie durch die Art, auf welche die Atome gruppiert sind oder zusammenwirken, zu erklären“.

G. HERTWIG (1929) äußert sich zusammenfassend über die obengenannten Kritiken an der Protomerentheorie dahingehend, daß er es ebenso wie die genannten Forscher ablehnt, die Protomeren als niederste lebende Einheiten zu bezeichnen. „Vielmehr ist die Zelle der einzige wirklich lebende Teilkörper, weil er allein sich unabhängig von anderen Teilkörpern selbst zu erhalten, zu wachsen und durch Teilung sich fortzupflanzen vermag“. „Die einkernige Zelle ist die normale Erscheinungsform der lebenden Substanz (LUNDEGARTH 1922), weil sie das ‚biologische Teilungsminimum‘ darstellt“. Trotzdem hält G. HERTWIG es für verfehlt, durch die Argumente von HARTMANN und LUNDEGARTH etwa die gesamte Protomerentheorie als erledigt und widerlegt zu betrachten, und sagt: „die mikroskopischen Beobachtungen namentlich der Zellteilung, ferner die *Tatsachen* der Vererbungslehre zwingen uns direkt zu dem Schluß, daß in dem lebenden System der Zelle noch kleinere, wachstums- und teilungsfähige Einheiten, Teilungskörper oder Protomeren im Sinne HEIDENHAINs enthalten sind, nur, daß ich es eben im Gegensatz zu HEIDENHAIN ablehne, dieselben noch als lebend zu bezeichnen, da sie ja nicht autonom und selbsterhaltungsfähig, vielmehr ihre Reaktionen stets systembedingt sind“ (G. HERTWIG 1923).

Die Gesamtheit dieser Teilungskörper oder Protomeren, soweit sie für die Erhaltung der Zelle notwendig sind, wird nach NÄGELI als Idioplasma bezeichnet. Da dasselbe, wie die Genetik zeige, äußerst stabil sei, so müssen es nach HERTWIG auch seine einzelnen Teile, die Protomeren sein, wobei über die Größenanordnung dieser Teilkörper, ob Moleküle oder Molekülkomplexe, keinerlei präzise Vorstellungen zur Zeit möglich sind.

MEYER (1920) nennt die Teilkörperchen „Vitüle“ und nimmt an, daß sie amikroskopisch klein, dabei aber außerordentlich kompliziert gebaut seien, so daß sie nicht aus Molekülen oder Atomen der chemischen Substanz aufgebaut sein könnten, da von ihnen viel zu wenig in ein Vitül hineinpaßte. GOLDSCHMIDT schreibt diesen Teilkörperchen Ferment- oder Enzymcharakter zu, wobei er unter anderem darauf hinweist, daß die Enzyme bei ihrer Funktion sich nicht abnutzen, sondern sich quantitativ konstant erhalten, genau so wie es für die Gene angenommen wird.

Die bislang genannten Theorien einer Elementstruktur des Belebten haben als wesentliches Kriterium gemeinsam, daß sie sich diese biologischen Elementar-einheiten etwa durch mechanische Aufteilung darstellbar denken derart, daß die so vorgestellten Elementar-einheiten materienmäßig, mit dem Zellmaterial identisch seien und gleichfalls idioplasmatischen Charakter hätten.

Wenn manche Forscher von einer so beschaffenen Theorie ähnliche Erkenntnisse erhofften, wie sie die Atomtheorie für die Chemie gebracht hat, so ist es in der Tat notwendig, darauf hinzuweisen, daß in obigen Theorien die Beziehungen der theoretischen biologischen Elementar-einheiten zur nächsthöheren

Baueinheit, nämlich der Zelle und den weiteren höheren Organisationseinheiten, nämlich Geweben, Organen und schließlich den Organismen selbst in einer Weise gedacht werden, die von den im anorganischen Bereich gültigen Materieaufbaugesetzen grundsätzlich verschieden ist.

Infolgedessen erfahren die oben dargestellten Theorien über die kleinsten Strukturelemente der belebten Materie — mit Recht — die wiedergegebenen ablehnenden Kritiken, da sie in ihrer Konzeption gegen bekannte Gesetze des Materieaufbaues verstoßen.

Bei der bestehenden umfangreichen Literatur über dieses Gebiet ist es auffallend, daß von den obengenannten Kritiken zwar auf diesen Tatbestand hingewiesen, daß die Berechtigung oder Notwendigkeit dieser Konzeption aber weder von ihren Anhängern noch von ihren Gegnern jemals diskutiert wurde. Wenn man aber — mit Hilfe rein mechanistischer Vorstellungen — eine solche Theorie über den Feinaufbau der belebten Materie entwickelt, die mit allen allgemein bekannten Materieaufbaugesetzen im Widerspruch steht, so scheint es notwendig, diese gegen alle übrigen Erfahrungen verstoßende Theorie besonders zu begründen.

Das haben aber die Autoren und Anhänger dieser Theorien niemals getan, und ihre ablehnenden Kritiker fühlten sich offenbar nicht dazu verpflichtet.

Im Zusammenhang mit dem uns vorliegenden Problem ist es jedoch unbedingt notwendig, diese Frage eingehend zu diskutieren, d. h. zu ermitteln, ob die „Protomerentheorie“ in diesem Punkte berechtigt und mithin auch die obengenannten Kritiken grundsätzlich berechtigt sind oder ob die zum Teil ausgesprochene, zum Teil stillschweigend gemachte Voraussetzung über die materielle Struktur der Protomeren falsch ist, und mithin auch die ablehnenden Kritiken den Kern der Sache nicht treffen.

Die Notwendigkeit, diese Fragen zu diskutieren, liegt um so mehr vor, als seit der 1829 erfolgten Harnstoffsynthese durch WÖHLER nach allgemeiner Anschauung der Materialaufbau auch der Organismen den allgemeinen chemischen und physikalischen Gesetzen folgt, eine Vorstellung, durch welche übrigens der Begriff des Lebens selbst nicht berührt wird.

Von den Gesetzen des Materieaufbaues, die bei der Aufstellung der Protomerentheorie nicht berücksichtigt wurden, soll das erste als das „Gesetz von den qualitativen Unterschieden nachgeordneter Materieeinheiten“ bezeichnet werden, oder in anderer Formulierung: „Organisierte Quantitäten treten als neue Qualitäten in Erscheinung.“

Dieses Gesetz gilt bereits für die niedrigsten Baueinheiten der Materie, nämlich die elektrischen Einheiten (Elektronen, Positronen, Neutronen, Protonen) (siehe auch KOLLATH).

Durch Organisation dieser niedrigsten Einheiten zu den Atomen treten gänzlich neue bzw. überhaupt erstmalig stoffliche Qualitäten auf, die in den einfachen Einheiten in keiner Weise erkennbar sind. Die Atome sind mithin nicht aus der Summe der niederen Einheiten, die sie aufbauen, zu verstehen, sondern sie sind ein sprunghaft entstandenes qualitatives Novum. Durch die jeweilige spezifische Organisation der gleichen Bausteine entstehen die verschiedenen Qualitäten der 92 Elemente, die den Erdball einschließlich der belebten Materie zusammensetzen.

In gleicher Weise werden durch Zusammentreten gleicher oder verschiedener Atome Moleküle oder Radikale gebildet, deren Eigenschaften nichts mehr von denen der sie zusammensetzenden Atome haben und ebensowenig zeigen Komplexsalze bzw. Komplexionen irgendwelche Eigenschaften der Radikale, aus denen sie entstanden; vielmehr tritt der *Komplex* als selbständiges Ion mit neuen Reaktionsweisen auf, die von denen der einzelnen „Liganden“ völlig verschieden sind.

Im Beispiel der Komplexsalze ist jedoch nicht nur die Verteilung der einzelnen „Liganden“ auf den einzelnen Komplex bzw. außerhalb desselben von Einfluß auf die Qualität der entstehenden Verbindung, sondern auch die räumliche Anordnung der „Liganden“ innerhalb des Komplexes, die sog. „Kernisomerie“ ist wichtig; verschiedene Kernisomere zeigen verschiedene Eigenschaften.

Das am längsten bekannte Beispiel der Isomerie ist übrigens das der Verbindung $\text{CO} \cdot \text{N}_2 \cdot \text{H}_4$, die entweder als Harnstoff $\text{O} = \text{C} \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ oder als Ammonsalz der Cyansäure, nämlich $\text{NH}_4 - \text{N} = \text{C} = \text{O}$ aufzutreten vermag.

Als es WÖHLER (1829) erstmalig gelang, dieses Beispiel zu realisieren und aus dem Ferrocyanalium über das Ammoncyanat hinweg Harnstoff herzustellen, war der grundsätzliche Nachweis erbracht worden, daß die für die anorganische Materie gültigen Bildungs- und Aufbauprinzipien von denen der belebten Materie nicht verschieden sind.

Ein Sonderfall der Isomerie ist die Stereoisomerie, die mit optischer Aktivität (Rechts- bzw. Linksdrehung) der Isomere einhergeht und deren Mischungen, die „Racemate“ optisch aktiv sind. In einer Arbeit: „Die Erscheinung der partiellen Racemie als heuristisches Prinzip der Deutung physiologischer Spezifitätserscheinungen weist LETTRÉ (1937) darauf hin, daß das von ihm angegebene Schema der strukturellen Abhängigkeit der Existenz von partiellen Racematen eine große Ähnlichkeit mit dem der Spezifität der Antigen-Antikörperreaktion zeige, und daß es naheläge, auch die Antigen-Antikörperverbindungen als partielle Racemate aufzufassen.

Aus wenigen Komponenten (z. B. der Ionen Cr und Cl) läßt sich eine ganze Reihe verschiedener Komplexsalze als „organisierte höhere Einheiten“ aufbauen, bei deren gewaltsamer Sprengung man immer nur diese wenigen Komponenten als (andersartige) Qualitätsträger zurück erhält.

Gerade die hier in Erscheinung tretenden Bildungsprinzipien — d. h. Divergenz der Qualitäten in descendierender, Konvergenz in ascendierender Entwicklungsrichtung — der Materie sollten bei einer Diskussion des Aufbaues des Zellplasmas nicht unberücksichtigt bleiben.

Während die *Isomeren* chemische Körper von gleicher prozentualer Zusammensetzung und von gleichem Molekulargewicht, aber verschiedener innerer Ordnung, die verschiedene Eigenschaften bewirkt, sind, versteht man unter Polymeren ebenfalls prozentisch gleichartig zusammengesetzte Molekeln, die jedoch ganz-zahlig vervielfachte Molekulargewichte haben. Die Methoden der Polymerisation und Depolymerisation werden auch von den lebenden Organismen bei ihrem Stoffwechsel weitgehend angewandt.

Wenn die grüne Pflanze die Luftkohlendensäure (wahrscheinlich) zu Formaldehyd reduziert und dann 6 Moleküle desselben zu Traubenzucker und weiterhin zu Stärke polymerisiert, so entstehen jeweils in ihren Eigenschaften recht

verschiedene Stoffe bei gleicher prozentualer chemischer Zusammensetzung, aber verschiedener Molekülgröße. Gerade im Gebiet der physiologischen Chemie lassen sich zahlreiche solcher Polymerisationsbeispiele anführen.

Das bislang über die verschiedenen Einheiten der Materie verfolgte „Gesetz der zunehmenden Kondensation der Materie“ setzt sich bei der belebten Materie insofern fort, als hier die größten Molekulargewichte überhaupt gefunden werden; während die höchsten Molekulargewichte im anorganischen Bereich einige Hundert nicht überschreiten, beträgt das Molekulargewicht der Stärken schon einige Tausend und das des Eiweißes einige Zehntausend. Energetisch gesehen, ist die Bildung dieser großen Moleküle ein endothermer Vorgang. Somit wiederholt sich im Biologischen der gleiche Kondensationsvorgang von Materie und Energie, wie er sich bei der Bildung der Atome aus den elektrischen Einheiten abspielte.

Allotropie und Polymorphie.

Besonders wichtig für die Beurteilung des Aufbaues der belebten Materie erscheinen die als Allotropie bezeichneten Verhaltensweisen zahlreicher chemischer Elemente, d. h. ihr Auftreten in gänzlich verschiedenen Erscheinungsformen (Modifikationen) bei gleicher elementarer Zusammensetzung, wobei äußere Bedingungen über das Auftreten dieser oder jener Modifikation entscheiden.

Ein besonders interessanter Fall von Allotropie, bei dem bereits der Sprachgenius des Volkes in der Benennung der Erscheinung Parallelen zum pathologischen Geschehen ausdrückte, ist der des Zinns. Das Zinn bildet zwei metallische und eine nichtmetallische Modifikation. Aus dem Schmelzfluß erstarrtes Zinn bildet bei gewöhnlicher Temperatur beständige, tetragonale Krystalle, desgleichen bei der Abscheidung des Metalls aus Zinnchlorürlösungen durch Zink als Zinkbaum. Das oberhalb von 161° stabile tetragonale Zinn ist glänzend silberweiß, nur wenig härter als Blei.

Neben den beiden metallischen Formen bildet das Zinn auch eine nichtmetallische graue, pulverige Modifikation von geringerem spezifischem Gewicht. Bei sehr langem Aufbewahren unterhalb einer Temperatur von 13° bedecken sich Zinngegenstände ohne sichtbaren äußeren Anlaß stellenweise oder ganz mit grauen, warzenförmigen Aufblähungen, aus denen ein graues Pulver hervorquillt.

Die als „Museumskrankheit“ oder „Zinnpest“ oft zu beobachtende Erscheinung läßt sich beliebig hervorrufen, wenn man ein weißes metallisches Zinn mit der grauen Form „impft“, z. B. weißes Bankazinn ritzt und in den Ritz graues Zinn einstreicht, dann mit alkoholischer Pinksalzlösung befeuchtet und bei 5° 16 Tage lang verweilen läßt. Es zeigen sich dann, von der Impfstelle ausgehend, die grauen, beulenförmigen Wucherungen. Das graue Zinn ist unterhalb von 13° die stabile Form, und demgemäß verfällt das weiße metallische Zinn dieser Umwandlung allenthalben da, wo die mittlere Jahrestemperatur unter dieser Grenze liegt. Bei -15° ist die Umwandlungsgeschwindigkeit schon beträchtlich und bei -48° scheint sie am größten zu sein.

Die Umwandlung des weißen Zinns in seine graue Modifikation, die „Zinnpest“ tritt also unter gewissen äußeren Bedingungen, das ist in diesem Falle tiefe Temperaturen, spontan auf, allerdings sehr langsam, und es können unter

Umständen Jahre vergehen, bis — bei anhaltend tiefer Temperatur — die Krankheit ausbricht. Andererseits ist die Zinnpest eine typische Infektionskrankheit insofern, als — nach der „Impfung“ mit der amorphen grauen „Virusform“ des Zinns — die Krankheit nach einer „Inkubationszeit“ von wenigen Tagen ausbricht. Allerdings kann das weiße Zinn nicht unter allen Umständen erfolgreich „infiziert“ werden, sondern nur unter der Voraussetzung bestimmter äußerer Bedingungen, nämlich einer Temperatur unterhalb von 13° . Die Epidemiologie dieser „Erkältungskrankheit“ des Zinns zeigt also ganz spezifische Züge, die ihre Ursache in den allgemeingültigen Gesetzen des Materieaufbaues haben, und deren Kenntnis gleichzeitig die Mittel für die Therapie und die Prophylaxe dieser Erkrankung an die Hand geben. Besonders bemerkenswert ist dabei, daß eine „Entwicklungsphase“ des Zinns als „Katalysator“ des weiteren Zerfalls bzw. als primärer Infektionsstoff, und zwar als amorphes Virus mit Lysincharakter auftritt, als „Metallophage“, ganz ähnlich dem Bakteriophagenphänomen (s. auch KOLLATH).

Die hier beim Zinn dargestellten Allotropieverhältnisse mit „Infektionscharakter“ sind nicht nur in der „belebten“, sondern auch — wie bereits gesagt — in der unbelebten Materie weit verbreitet.

So krystallisiert das reine Antimon in Rhomboedern, besitzt eine bläulich weiße Farbe, ein blätteriges, grobkrystallines Gefüge und ist so spröde, daß es leicht gepulvert werden kann; spezifisches Gewicht 6,67.

Eine labile Form des Metalls (allerdings mit Einschlüssen) entsteht bei der Elektrolyse von Antimonchlorür in Salzsäure unter Einschaltung von Antimonmetall als Anode und einem Platindraht als Kathode. Diese Form hat ein spezifisches Gewicht von nur 5,78 und geht durch verschiedene „unspezifische Einflüsse“ wie Ritzen, Pulvern oder Erhitzen auf 200° unter Licht- und Wärmeerscheinung explosionsartig in das gewöhnliche Antimon über. Dieser kritische Übergang von einer Erscheinungsform in die andere tritt häufig in ähnlicher Weise beim D'HÉRELLESchen Phänomen auf; auch hier genügt gelegentlich Schütteln einer alten Bakterienkultur, um sie innerhalb von Sekunden zu klären, d. h. den Übergang der Bakterien aus ihrer Normalform in die gelöste Form zu bewirken (eine Erscheinung, die übrigens nur bei lebenden, nicht bei toten Bakterien auftritt).

Beim Arsen bewirkt vor allem das Licht die Umwandlung der gelben Modifikation in die metallische, während Temperaturveränderungen relativ einflußlos sind. (Licht katalysiert diese Umbildung noch bei einer Temperatur von -170°).

Allgemein bekannt ist auch die Allotropie des Phosphors, Schwefels und Kohlenstoffs; sie kommt aber noch bei zahlreichen weiteren Elementen vor.

Die bislang kurz skizzierten Vorgänge, welche bei den chemischen Elementen als Allotropie bezeichnet werden, treten auch bei verschiedenen, atomigen Molekularverbindungen auf und werden dann als Polymorphie bezeichnet. Ändern sich bei einer Verbindung im krystallisierten Zustand unter Einwirkung äußerer Verhältnisse (Druck und Temperatur) die Polarisations-eigenschaften, oder was seltener sein dürfte, das Größenverhältnis der Bausteine über das erträgliche Maß, so ordnen sich diese Bausteine zu einem neuen, passenden Gitter, die Verbindung ist polymorph, wie z. B. kohlensaurer Kalk (CaCO_3), der je nach Druck und Temperatur als Kalkspat oder Aragonit (Marmor) krystallisiert.

Auch dieser Vorgang der Polymorphie ist in der anorganischen Materie stark verbreitet, ist aber auch in der belebten Materie eine sehr häufige bzw. normale Erscheinung (Polymorphismus generationswechselnder Tiere und Pflanzen, von Bakterien, normale Ontogenese höherer Organismen usw.). Wir werden uns weiter unten mit den Arten des Polymorphismus der belebten Materie auseinandersetzen, die für den Gesamtorganismus als normal bzw. pathologisch in Erscheinung treten.

Der krystalline und der amorphe Zustand der Materie.

Die Materie ist nicht nur durch ihren chemischen Aufbau, d. h. durch die jedes stoffliche Individuum charakterisierende molekulare Struktur gekennzeichnet, sondern sie pflegt darüber hinaus in einer jeweils spezifischen äußeren Form organisiert zu sein, d. h. in einer bestimmten Krystallform aufzutreten; jedenfalls ist das die Norm, während der amorphe Zustand die seltene Ausnahme darstellt. Diese Tatsache erklärt man sich damit, daß im periodisch geordneten Zustände alle Bindungskräfte am vollständigsten abgesättigt werden können, wie z. B. in den heteropolaren Krystallen jede positive Ladung vollständig von negativer Ladung umgeben ist. Dagegen bleiben im amorphen ungeordneten Zustand die Bindungskräfte vieler Atome unabgesättigt und deshalb nach außen hin wirksam. Infolgedessen entspricht die amorphe Anordnung einem Zustand höherer Energie und sucht stets unter Energieabgabe in das stabile Energieminimum des geordneten Zustandes überzugehen.

Das gilt nicht nur für die unbelebte, sondern — wie weiter unten gezeigt werden wird — auch für die belebte Materie.

Beim Schmelzen oder Verdampfen eines Krystalls bricht das ordnende Krystallgitter zusammen, die Atome ordnen sich zu den chemischen Molekülen bzw. treten als Ionen im Schmelzfluß auf. Die gegen den ursprünglichen Zusammenhalt aufzuwendende Trennungsarbeit muß durch die von außen zuzuführende Schmelz- oder Verdampfungswärme gedeckt werden. Beim Auflösen ist ebenfalls Arbeit zu leisten, aber die Ionen oder Moleküle werden vom Lösungsmittel unter Wärmeentwicklung gebunden, so daß als zuführende Lösungswärme die Differenz von Trennungsarbeit minus Wasserbindungsenergie auftritt. Ist letztere sehr groß, so kann bei der Auflösung Wärme entwickelt werden, und im allgemeinen pflegt die Löslichkeit mit der Hydratisierungsenergie zu steigen.

Geht also eine geformte Materieeinheit, nämlich ein Krystall, in seine amorphe bzw. (durch Lösung) in seine „filtrierbare und invisible Phase“ über, so wird Energie gebunden; der Vorgang ist also endotherm, und es findet eine Potentialaufhöhung, ein Energiehub unter Aufnahme äußerer Energie statt, während die Rückverwandlung in die geformte, krystallisierte Phase exotherm, in Richtung eines Potentialabstieges unter Energieabgabe „freiwillig“ verläuft. Wasser geht z. B. im allgemeinen in einen seiner krystallinen Zustände über, wenn die Außentemperatur unter 0° sinkt; dabei wird — im Augenblick des Gefrierens — obigem allgemein gültigen Gesetz entsprechend — Energie, auch als Wärme abgegeben. Die Materie Wasser beantwortet also den äußeren Energieverlust (Absinken der Temperatur), und zwar kritisch, mit seinem freiwilligen Übergang in die feste krystallisierte Phase, dabei noch weitere Energie abgebend. Steigt jedoch die Außentemperatur wieder, so schmilzt das Eis genau so „freiwillig“

wie das Wasser bei Eintritt der Kälte gefror. Beim Schmelzen wird von der erwärmten Außenluft genau die gleiche Energiemenge wieder aufgenommen, die beim Gefrieren abgegeben wurde. Für den freiwilligen Verlauf dieser Vorgänge nach endothermer oder exothermer Richtung ist also lediglich die Energiesituation des Milieus, im Falle von Wasser — Eis, die Außentemperatur — maßgebend. Dieses Verhalten entspricht einem ganz allgemeinen Gesetz und gilt nicht nur für alle Übergänge der Materie von einer Organisationsform in eine andere.

Mitunter tritt der Übergang einer Phase in die andere nur sehr langsam oder gar nicht ein, obwohl die Energiesituation dieses eigentlich erfordert.

Ein Beispiel hierfür sind die Gläser, bei denen die hohe Viscosität des festen Zustandes die Bestandteile hindert, sich krystallin zu ordnen. Trotzdem finden sich bei langem Lagern die Moleküle so zusammen, daß sie, durch Erwärmen beweglich gemacht, sofort Krystalle bilden können. Das Glas schmilzt nicht mehr, sondern es wird undurchsichtig infolge der sich bildenden Krystalle; es „entglast“.

Ein weiteres Beispiel sind die übersättigten Lösungen. Mit steigender Temperatur nimmt die Löslichkeit, z. B. des Natriumthiosulfats sehr stark zu, so daß man bei 100° eine ziemlich dicke Flüssigkeit erhält. Filtriert man diese durch ein dichtes Papierfilter in völlig reine Glaskölbchen und verstopft dann die Mündung mit einem Wattebausch, so hat man nach dem Abkühlen auf gewöhnliche Temperatur übersättigte Lösungen, die tagelang unverändert bleiben; gibt man aber einen oder einige Krystalle Natriumthiosulfat hinzu, so wird die Übersättigung aufgehoben und nach wenigen Minuten ist unter Wärmeentwicklung der Inhalt des Kölbchens zu einem nahezu festen Krystallbrei erstarrt. Läßt man die übersättigte Lösung offen an der Luft stehen, so finden sich aus dem Staub der Umgebung alsbald auch die nötigen Krystallkeime ein, um die Krystallisation auszulösen. Bei sehr langem Stehen bilden sich auch in der übersättigten Lösung spontan Krystallkeime und die Krystallisation beginnt spontan. Schließlich sei noch auf solche Fälle hingewiesen, bei denen die Krystallisationsgleichgewichte scheinbar umgekehrt gelagert sind und bei steigender Temperatur die Löslichkeit des Salzes unter Krystallabscheidung abnimmt. So löst sich das Salz $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ bei 10° zu 8,2 g; bei 20° zu 16,1, bei 30° zu 28,9 g auf 100 H_2O . Bei 32,7° schmilzt das Salz in seinem eigenen Krystallwasser unter Ausscheidung des wasserfreien Sulfats, Thenardit genannt. Dieses löst sich bei 35° zu 33,1, bei 70° zu 30,7, bei 100° zu 29,9 g in 100 g Wasser, so daß die Löslichkeit vom Umwandlungspunkt 32,7° an mit steigender Temperatur abnimmt, während sie vor dem Umwandlungspunkt mit der Temperatur steigt. Es tritt also Krystallbildung, d. h. Übergang aus der amorphen in die organisierte Phase, einmal als exothermer, das andere Mal als endothermer Vorgang ein.

Auf solche metastabile Gleichgewichte, wie sie hier an den Beispielen der Gläser und der übersättigten Lösungen als zwischen einer amorphen und einer krystallisierten (organisierten) bzw. zwischen zwei krystallisierten Phasen bestehend skizziert wurden, wird bei Darstellung der Verhältnisse der belebten Materie besonders hinsichtlich der oben für Bakterien geschilderten Beobachtungstatsachen zurückzukommen sein.

Der belebte Organismus verfügt in ganz hervorragendem Maße über die Befähigung, gleichzeitig oder nacheinander endotherme und exotherme Prozesse ablaufen zu lassen.

Die physiologischen Eigenschaften der verschiedenen Materieeinheiten.

In den vorhergehenden Abschnitten war gezeigt worden, daß jeweils beim Auftreten einer höheren Materieeinheit ganz neue Eigenschaften auftreten; das gilt auch von den jeweiligen physiologischen Eigenschaften dieser Einheiten. Dabei tritt folgende weitgehend gültige Gesetzmäßigkeit auf: Die niederen Baueinheiten wirken giftig, die mittleren sind indifferent, und die höchsten haben oft den Charakter von Nahrungsmitteln; das gilt z. B. von den Polymeren verschiedener Molekülgröße: so ist der einfachste einwertige Aldehyd, das Formaldehyd, ein Gift und wird infolgedessen als Desinfektionsmittel verwendet; der zweiwertige, nämlich der Glykolaldehyd sowie der dreiwertige, nämlich der Glycerinaldehyd, sind bereits weitgehend indifferent, die vier- und fünfgliedrigen Aldehyde können bereits vielen Organismen als Nahrungsmitteln dienen, während durch Zusammentreten von sechs Formaldehydmolekülen unsere Zucker bei noch weitergehender Polymerisation unsere Stärken entstehen. Das gleiche gilt von den Alkoholen: die einwertigen Alkohole sind Gifte, die zwei- und dreiwertigen sind indifferent, die vier- und fünfwertigen können von vielen Organismen, die sechswertigen auch von den Warmblütlern und Menschen als Nahrungsmittel verwendet werden.

Dieses Gesetz gilt nicht nur für die alipathischen, sondern auch für die aromatischen organischen Stoffe. Mit zunehmendem Einbau gleicher Substituenten nimmt die Toxizität der ersten Substituenten ab und schließlich können Nahrungsmittel entstehen. Das einwertige Phenol ist stark giftig, die zwei- und dreiwertigen Phenole sind es bereits viel weniger, während das sechswertige Phenol (Inosit) wieder ein Zucker ist. Das Gesetz von der abnehmenden Toxizität aromatischer Verbindungen bei zunehmender Zahl der gleichartigen Substituenten bzw. umgekehrt: Das Gesetz der zunehmenden Toxizität aromatischer Verbindungen bei abnehmender Zahl gleichartiger Substituenten ist praktisch für sämtliche Substituenten, wie wir früher zeigen konnten, allgemein gültig.

In irgendwelchen Erscheinungsformen gilt dieses Gesetz jedoch praktisch für alle Materieeinheiten.

Während z. B. die meisten Schwermetallionen sowie die Cyanionen giftig sind, sind die aus den beiden Ionentypen aufgebauten komplexen Ionen ungiftig. Bei Aufspaltung dieser höheren ungiftigen Einheiten tritt deren Toxizität wieder hervor. Das gilt auch für die niedrigsten Spaltprodukte des Eiweißes; die dabei auftretenden Amine sind schwere Gifte, ebenso wie die niedrigsten Baueinheiten des Zuckers, der Formaldehyd, ein Gift ist.

Falls diese Verhältnisse — was man aus Analogiegründen zunächst erwarten muß — auch für die belebte Materie gelten, so müssen die zum Zellplasma organisierten niedrigsten Baueinheiten, die „Protomeren“, falls sie nach Desorganisation des Zellplasmas frei werden, ebenfalls toxische oder pathogene Eigenschaften entfalten, was um so eher angenommen werden müßte, da ihr Selbständigwerden für den Organismus offenbar ein anormaler Vorgang ist, genau so, wie auf der nächst höheren Beziehungsebene von belebten Einheiten, nämlich der der Zellen zum Gesamtorganismus, das Autonomwerden von Zellen oder von Zellgruppen, die nicht mehr vom gesamtorganismischen Organisationseffekt beherrscht werden, als pathologischer Vorgang (Neoplasmen) in Erscheinung tritt.

Entsprechend würden — die Allgemeingültigkeit obiger Gesetze angenommen — die „Protomeren“ kein Forschungsgegenstand der normalen, sondern der pathologischen Anatomie und Physiologie sein.

Daß aber im Zuge der oben skizzierten phylogenetischen Entwicklung der Materieeinheiten die Protomeren allein von den dabei überall gültigen Gesetzen ausgenommen sein sollten, ist um so weniger anzunehmen, als diese Gesetze, insbesondere das des qualitativen Unterschiedes nachgeordneten Materieeinheiten, auch für alle höheren Organisationsformen gilt. So ist jede höhere Organisationseinheit, deren belebte Baueinheit etwa der Mensch selbst ist, ein qualitatives Novum, und nicht die Summe der in ihr vereinigten Menschen. Ein Staat, eine politische Partei, ein Gemeinwesen, ein Wirtschaftsunternehmen, eine Religionsgemeinschaft werden nicht als Summe ihrer Mitglieder, sondern durch die organisierte Art ihres Zusammenwirkens, ihre gemeinsame Blickrichtung verständlich.

Hört der Organisationseffekt des Staates auf und zerfällt er in seine Einwohner als unorganisierte Masse oder nur in eine Anzahl gegeneinander wirksamer Organisationszentren, so liegt für diesen Staat ein schwer pathologischer Zustand vor.

Die gleichen Gesetze gelten nicht nur für die genannten soziologischen Gebilde, sondern auch für die psychologischen und kulturellen Leistungseinheiten.

Im vorstehenden Abschnitt kam es uns darauf an, zu zeigen, daß die Eigenschaften organisierter Baueinheiten verschiedener Rangordnung nicht gleich der Summe der zu ihrem Aufbau verwendeten niederen Einheiten, sondern jeweils ein qualitatives Novum mit gänzlich anderen Eigenschaften sind.

Ferner wurden die energetischen, katalytischen (infektiösen) und physiologischen Verhältnisse der verschiedenen Einheiten und ihrer Beziehungen zueinander skizziert. Zweck dieser Angaben war, allgemein gültige Gesetze aufzudecken, um diese dann zur Deutung unserer eigenen Versuchsergebnisse heranzuziehen, und zwar besonders hinsichtlich der Frage: Wie hat man sich die niedersten Baueinheiten der belebten Materie vorzustellen. Gezwungen wurden wir zu dieser Fragestellung, durch die auch von zahlreichen anderen Autoren mitgeteilte Beobachtung, daß wohlstrukturierte Zellen in eine amorphe bzw. invisible Phase übergehen können, aus der sich die Zellen wieder entwickeln können.

Dabei war also das „invisible Virus“ als niedrigste Baueinheit der strukturierten Zellen (und zwar hier der Einzeller) aufgetreten. Diese niedrigeren Baueinheiten zeigten andere Eigenschaften als die Zellen aus denen sie stammen, oder zu denen sie sich entwickeln konnten.

In diesem Abschnitt sollte gezeigt werden, daß diese Unterschiede — gemäß den oben skizzierten allgemeinen Materieaufbaugesetzen — bestehen müssen, falls nicht die „Protomeren“ im Zuge der phylogenetischen Entwicklung allein eine Ausnahme bilden sollten. Für diese Annahme liegt aber kein Grund vor.

Zusammenfassend

wurden also folgende — im Zusammenhang mit unseren für Bakterien mitgeteilten Beobachtungen interessierende — allgemeinen Gesetze dargestellt, in der Absicht, ihre Gültigkeit auch hinsichtlich ihres morphologischen Aufbaues der belebten Organismen zu erweisen.

1. Gesetz des qualitativen Unterschiedes nachgeordneter Materieeinheiten, oder ganz allgemein: Das Gesetz der Organisations- oder Systembedingtheit von Qualitäten.

2. Der normale Zustand der Materie ist der morphologisch strukturierte, geformte (im Anorganischen kristalline), während der amorphe Zustand die unbeständige Ausnahme ist.

3. Die Materie geht aus dem amorphen Zustand freiwillig in den geformten über, da der Vorgang energetisch ein exothermer, energieliefernder ist. Umgekehrt benötigt der Übergang geformter Materie in ihren amorphen Zustand Energiezufuhr. Dieser Prozeß ist endothermer Natur.

4. Im Bereich des geformten Zustandes der Materie ist der Polymorphismus oder Allotropismus, d. h. das Vorkommen der Materie in verschiedenen milieubedingten Erscheinungsformen, ein ganz normaler und sehr verbreiteter Vorgang.

5. Das Phänomen der „Infektion“ ist im anorganischen Bereich ein ganz allgemeiner, durch die Materieaufbaugesetze bedingter, normaler Vorgang.

6. Ebenso ist die Erscheinung der Lyse als Übergang einer geformten in eine andere Phase und die bedingte Übertragbarkeit dieses Phänomens ein für jede Materie gültiger Vorgang.

7. Die im Verlauf der Phylogenie der Materie auftretenden Qualitäten divergieren mit zunehmender Deszendenz, sie konvergieren umgekehrt in ascender Richtung.

8. In einem gewissen physiologisch-chemischen Bereich sind die niederen Bausteine der Materie giftig, ihre höheren organisierten Kondensate (Polymere usw.) ungiftig oder lebensnotwendige Nahrungsmittel.

Im nächsten Abschnitt wird nun eine Anzahl von Beobachtungstatsachen über bakterielle Erscheinungsformen mitgeteilt, die entweder bereits als bakterielle Entwicklungsformen und -vorgänge gedeutet worden sind oder gedeutet werden können, und zwar werden gleichzeitig diese Beobachtungstatsachen mit den soeben herausgestellten Gesetzmäßigkeiten des allgemeinen Materieaufbaues verglichen werden.

Die subcellulären Entwicklungszyklen und ihre Gesetze.

Wenn durch Veränderungen des Milieus bedingte bakterielle Formänderungen einschließlich des Auftretens amorpher Phasen als Glieder eines subcellulären Entwicklungszyklus aufgefaßt oder vermutet werden, so muß zunächst, entsprechend dem oben herausgestellten Gesetz von den qualitativen Unterschieden nachgeordneter Materieeinheiten erwartet werden, daß die verschiedenen subcellulären Entwicklungsphasen qualitativ verschieden sind.

In der Bakteriologie ermittelt man nun qualitative Substanzunterschiede bei zu untersuchenden oder zu vergleichenden Objekten in erster Linie mit Hilfe chemischer und serologischer Methoden. Unter Voraussetzung des genannten Gesetzes auch für den Bereich der subcellulären Entwicklungsphasen, müßten mithin diese Phasen chemisch und serologisch verschieden sein.

Soweit von einzelnen Autoren verschiedene, bislang als selbständige Arten beschriebene Bakterien nunmehr als verschiedene Entwicklungsformen der gleichen Art nachgewiesen oder behauptet werden (s. oben BREDEMANN und JENKINS u. a.), ist die genannte Forderung der chemischen und besonders der serologischen Verschiedenheit dieser Formen ohne weiteres erfüllt. Darüber

hinaus finden sich aber in der Literatur eine Reihe von Angaben über serologische Unterschiede verschiedener bakterieller Entwicklungsphasen. So teilt ALMQUIST (1904) mit, daß eine auf 60° erhitzte Kultur von Choleravibrionen auf Schrägagar einen weißlichen Belag von winzigen 1 μ langen Stäbchen nebst rundlichen Kügelchen und Körnchen bildete, die durch Choleraserum nicht agglutiniert wurden. Gleichzeitig weist ALMQUIST auf die epidemiologische Bedeutung des saprophytären Auftretens dieser Entwicklungsstadien im Freien hin.

Ebenso beobachtet STAMM (1914) serologische Unterschiede verschiedener Entwicklungsformen von Choleravibrionen.

Nach MINERVIN (1931) erleidet gleichfalls der Choleravibrio beim Durchgang durch die Hoden immunisierter Tiere weitgehende Änderung seiner morphologischen kulturellen, serologischen und biologischen Eigenschaften.

Auch KUHN teilt im Verfolg seiner Pettenkoferienstudien mit, daß die verschiedenen dimorphen Entwicklungsformen, besonders der gramnegativen Bakterien, serologisch verschieden reagieren, daß insbesondere die C- (Kokken-) Formen nicht vom Antiserum der normalen Stäbchen B- (Bakterien-) Formen agglutiniert werden. Seine Gegner schlossen aus diesem Tatbestand, daß es sich bei den C-Formen um Verunreinigungen der Kultur (durch Enterokokken) gehandelt habe.

Wie oben mitgeteilt, halten verschiedene Autoren die Bakteriophagen bzw. die entsprechend dem TWORT-d'HÉRELLESchen Phänomen gelösten Bakterien für deren filtrable Entwicklungsstadien.

Nun sind die Bakteriophagen bzw. die phagisch gelösten Bakterien serologisch von den bakteriellen Normalformen verschieden.

Für diesen Tatbestand ist schwerlich eine Erklärung zu finden, soweit die Selbstaflösung der Bakterien auf ein von ihnen selbst produziertes lytisches Ferment zurückgeführt wird, wie das die Mehrzahl der Autoren heute tut. Einfache mechanische Auflösung vermag keine serologisch nachweisbaren neuen stofflichen Qualitäten zu bedingen. Faßt man jedoch die normale bakterielle Wuchsform sowie die gelöste Phase als verschiedene nachgeordnete Baueinheiten dieser Bakterien auf, so wird entsprechend dem Gesetz von den qualitativen Unterschieden dieser nachgeordneten Baueinheiten der beobachtete serologische Unterschied verständlich.

Die Auflösung der Bakterien stellt den Übergang einer morphologisch strukturierten bzw. organisierten in eine desorganisierte amorphe Phase dar.

Wie dieser Übergang morphologisch im einzelnen verläuft, war oben mitgeteilt worden; wichtig erscheinen uns die dabei auftretenden Färbbarkeitsunterschiede. Die aus den Normalformen durch Phageneinfluß entstehenden Großformen, die dann fast plötzlich der Auflösung verfallen, werden acidophil, d. h. die Umwandlung findet als morphochemischer Prozeß in der Weise statt, daß der Formänderung eine substantielle Umwandlung in alkalischer bzw. im Sinne des Redoxpotentials in reduktiver Richtung parallel geht. Die Materialumwandlung erfolgt mithin als endothermer, energiebindender Prozeß.

Genau die gleiche Beobachtung, nämlich Ablauf eines endothermen morphochemischen Prozesses kann man übrigens auch praktisch bei allen sogenannten echten Virusarten bzw. den von ihnen befallenen Wirtszellen machen. Auf diese Verhältnisse bei den echten Virusarten einzugehen, ist jedoch an dieser Stelle schon aus räumlichen Gründen nicht möglich. Wir müssen uns auf die „Virusphasen“ der Bakterien beschränken.

Soweit die „Bakteriophagen“ selbst oder die unter ihrem Einfluß gelösten Bakterien als bakterielle „Virusphasen“ aufgefaßt werden, erfüllen sie jedenfalls die oben herausgestellten allgemeinen Gesetzmäßigkeiten, nämlich: die amorphe gelöste Virusphase ist qualitativ von der der morphologisch strukturierten und organisierten Bakterien verschieden, und ferner: die Umwandlung der cellulär bzw. cytoïd organisierten in die gelöste Phase erfolgt als endothermer energiebindender Prozeß.

In diesem Zusammenhang sind auch die stofflichen Unterschiede der echten Endosporen gegenüber ihren zugehörigen Bakterienzellen zu nennen.

Auf die weitgehende Analogie der Sporogenie und der Bakteriophagie weist übrigens schon ROSENTHAL (1926) hin. Genau so wie das Antigen der Bakteriophagen von dem der lysablen Bakterien unterschieden ist, so ist auch das Antigen der Sporen von dem der vegetativen Formen verschieden.

Bekanntlich unterliegen nur lebende, nicht abgetötete Bakterien der Lyse durch Bakteriophagen, wie denn auch die Sporenbildung und die ihr folgende Lyse nur bei lebenden Bakterien auftritt.

Das obengenannte dritte Gesetz des Materieaufbaues, demzufolge im Zuge der „phylogenetischen bzw. ontogenetischen Entwicklung“ der Materie in descendierender Richtung Divergenz, in ascendierender Richtung Konvergenz der Qualitäten auftritt, gilt auch in gleicher Weise für die Sporen gegenüber ihren vegetativen Formen, wie für die Bakteriophagen gegenüber ihren lysablen Bakterien. So agglutiniert das Serum von Tieren, die mit Sporen von *B. mycoides* vorbehandelt sind, auch die Sporen von Milzbrandbacillen und von *B. subtilis*, ähnlich wie manche Bakteriophagen von *B. coli* auch *B. dysenteriae* Shiga lösen.

Sporen sind bekanntlich nicht selbst vermehrungsfähig. d. h. eine Spore entsteht nicht aus einer anderen Spore etwa durch Teilung; vielmehr entstehen endogene Bakteriensporen aus amorphem plasmatischem Material der vegetativen Bakterienzelle, ein Vorgang, den man unter dem Mikroskop recht gut verfolgen kann. Insofern ist die Bildung wohlstrukturierter, keimfähiger Gebilde aus einer „amorphen Phase“ heraus ein ganz geläufiger Vorgang. Als Keimzelle steht aber die Spore zur vegetativen Zelle im Verhältnis einer jüngeren zur älteren Generation, als praktisch generationswechselnder Vorgang. Also auch so gesehen, sind die verschiedenen Generationen serologisch, immunologisch und auch chemisch durchaus voneinander verschieden. Die gleichen Verhältnisse gelten übrigens auch für die höheren Organismen. Ähnlich wie die Sporen oder Bakteriophagen von den zugehörigen vegetativen Zellen, sind auch die Eier der Fische und Vögel serologisch von den zugehörigen erwachsenen Tieren verschieden, und ebenfalls ist bei den Eiereiweißen eine weitgehende serologische Konvergenz feststellbar (s. UHLENHUTH u. a.). All diese Dinge sind an und für sich nicht sonderbar. Der phylogenetischen Entwicklung der Organismen geht eine serologische Differenzierung ihrer Eiweißfraktion parallel, und wenn die Ontogenie irgendwie eine rekapitulierte Phylogenie ist, so steht zu erwarten, daß die Rekapitulation sich auch auf die Entwicklung der serologischen Effekte erstreckt. Insofern bereitet es keine Schwierigkeiten, die stofflichen Gesetze der organismischen Phylogenie mit denen der anorganischen Materie in Parallele zu setzen.

Mithin erfordern geradezu die hier skizzierten Analogien die Existenz qualitativer Unterschiede bei den einzelnen Phasen der subcellulären Entwicklungsgänge. Es ist infolgedessen auch keineswegs erstaunlich, wenn zu den qualitativen

Unterschieden der verschiedenen Entwicklungsphasen hinsichtlich ihrer chemischen und serologischen Struktur auch solche bezüglich ihres physiologischen bzw. pathogenen Verhaltens treten. Es ist mithin nichts auffallendes, wenn die Virusphase eines Bacteriums ein ganz anderes pathogenes Verhalten zeigt, als etwa das Bacterium selbst.

In diesem Zusammenhang sind vielleicht besonders aufschlußreich einige Beobachtungen, die an verschiedenen Entwicklungsformen von *B. proteus* X₁₉ gemacht wurden.

Wie oben berichtet, treten bei gramnegativen Bakterien, besonders auffallend bei *Proteus* X₁₉, unter gewissen Züchtungsbedingungen, vornehmlich bei erhöhten Temperaturen (48°) Längsteilungen auf.

Morphologisch, besonders hinsichtlich der Innenstrukturen, kann man dabei folgendes beobachten: Zunächst ist ein zentrales kernähnliches Gebilde im Bacterium sichtbar zu machen. Dieses kernähnliche Gebilde wird dann längsgespalten, so daß zwei „Kernhälften“ nebeneinander liegen. Diese Kernhälften strecken sich etwas, so daß sie das Aussehen von zwei stäbchenartigen Gebilden annehmen. Nunmehr erfolgt außerdem eine Querteilung der beiden zentralliegenden parallelen „Kernstäbchen“, und die Hälften wandern jetzt an die Pole des Bacteriums.

Ganz ähnliche Beobachtungen hat BADIAN (1936) (s. oben) beschrieben. Er hält diese vier Teilungsstücke des „Kernes“ für Chromosomen.

Durch Abwandern der quer geteilten „Kernstäbchen“ nach den Polen entstehen jene oben als „Pestformen“ bezeichneten Bakterienformen, die färberisch zentrale Aufhellung und Substanzverdichtung an den Polen aufweisen. Die längs gespaltenen Kernstäbchenhälften liegen zwar an den Polen relativ dicht nebeneinander, jedoch ist der Längsspalt gut erkennbar.

Jetzt erfolgt eine Längsteilung auch der Bakterien selbst, wodurch feine Hantelformen rickettsienähnlichen Aussehens entstehen. Wenn man die geschilderten Beobachtungen tatsächlich als einen Kernteilungsvorgang auffaßt, so würden die entstandenen „Rickettsien“formen gegenüber den bakteriellen Normalformen haploid, die normalen Bakterien diploid sein.

Die genannten Innenstrukturen kann man bei allen gramnegativen Bakterien leicht sichtbar machen, auch auf Normalnährböden, obwohl hier meistens nur vereinzelte Bakterien diese „Kernbilder“ zeigen. Da es aber unter den Normalzüchtungsbedingungen im allgemeinen nicht zu Längsspaltungen kommt, so liegt es nahe, diesen Vorgang als einen normalen inneren Autogamievorgang anzusehen, der zur — von Zeit zu Zeit notwendig werdenden — Aufhöhung bzw. Wiederherstellung des energetischen Potentialgefälles im Einzelbacterium dient. Wie gesagt, zeigen hier immer nur einzelne Bakterien diese Innenstrukturen, während sich bei vielen Bakterien überhaupt keine distinkten Innenstrukturen sichtbar machen lassen. Offenbar differenziert sich — ähnlich wie bei der Sporenbildung — das die „Kernstrukturen“ bildende Material nach Art eines morphochemischen Prozesses aus der Bakteriensubstanz heraus.

Der erste, der ähnliche Beobachtungen an Typhusbakterien im Sinne der Existenz einer haploiden und diploiden Phase deutete, war ALMQUIST (1908) (s. oben).

So gesehen, würde also die rickettsienähnliche Proteusform zu seiner bakteriellen Normalform im Verhältnis einer haploiden zur diploiden Entwicklungsphase stehen.

Es wurde nun weiterhin festgestellt, daß die auf dem beschriebenen Wege entstandenen „Rickettsien“formen von einem Proteus X₁₉-Serum nicht agglutiniert wurden, daß sich also die „haploide“ von der „diploiden“ Phase qualitativ serologisch unterscheidet. Injiziert man andererseits eine Aufschwemmung der lebenden „Rickettsienformen“ Kaninchen, so erhält man ein Antiserum, welches nicht nur die injizierten Rickettsienformen, sondern auch die bakteriellen Normalformen von Proteus X₁₉ agglutiniert.

Dieser Vorgang ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß einerseits in normaler Weise Antikörper gegen das Antigen der „Rickettsienformen“ gebildet werden, daß aber diese Rickettsienformen sich teilweise wieder zu den „diploiden“ Normalformen des Proteus X₁₉ entwickeln und als solche ebenfalls antikörperbildend wirken.

Der geschilderte Tatbestand ist insofern von großem Interesse, als er alle zur Zeit bekannten Beobachtungstatsachen der WEIL-FELIXschen Reaktion reproduziert. Die theoretischen Grundlagen der WEIL-FELIXschen Reaktion, d. h. die Antigengemeinschaft zwischen den als Erreger des Fleckfiebers angesehenen Fleckfiebrickettsien und dem Proteus X₁₉, dem im allgemeinen Erreger-eigenschaften abgesprochen werden, sind aber bislang durchaus strittig. Die zur Zeit am meisten verbreitete Deutung des WEIL-FELIXschen Phänomens ist die, daß Rickettsien und Proteus X₁₉-Bakterien zwei verschiedene, nicht miteinander verwandte Organismen seien. Der Proteus X₁₉ sei nur ein zufälliger saprophytärer Begleiter des Fleckfiebers, der auf dem Wege der Paragglutination zu einer Receptorengemeinschaft mit den Fleckfiebrickettsien gelänge.

Eine solche Vorstellung ist jedoch nicht in der Lage, alle bekannten Einzel-tatsachen der WEIL-FELIXschen Reaktion zu erklären. Diese Tatsachen sind folgende: Im Kaninchenversuch hergestellte echte Fleckfieber-Rickettsienantiseren agglutinieren die Rickettsien in spezifischer Weise, während mit Proteus X₁₉ hergestellte Sera dies nicht tun. Nach KRUKOWSKI treten bei Fleckfieberkranken die Agglutinine gegen Rickettsien früher auf als die Proteusagglutinine und erreichen außerdem höhere Titer. Ferner konnte KRUKOWSKI durch Absorptionsversuche die Spezifität der Rickettsien- sowie der Proteus X₁₉-Agglutinine nachweisen. Die Absättigung des Fleckfieberserums mit X₁₉ hatte keinen Einfluß auf die Rickettsienagglutination.

Ebenso beobachteten CASTANEDA und ZIA (1933), daß der Proteus X₁₉ dem Rekonvaleszenten- und Rickettsia-Immunsrum nur die Proteusagglutinine, nicht aber die Rickettsienagglutinine entzieht.

All diese Tatsachen stimmen mit unseren Beobachtungen über die serologischen Verhältnisse der „haploiden Rickettsienformen“ des Proteus X₁₉ und seiner bakteriellen Normalform überein, während sie durch die Paragglutinationstheorie nicht erklärbar sind.

Infolgedessen scheint es zumindest nicht unmöglich, daß auch die echten Fleckfiebrickettsien durch Längsspaltung entstandene haploide Entwicklungsformen des an sich apathogenen Proteus X₁₉ sind.

Diese Vermutung, daß bestimmte Entwicklungsformen des Proteus X₁₉ das ätiologische Agens des Fleckfiebers sind, wird weiter gestützt durch eine Reihe

von Beobachtungen verschiedener Autoren (OLITZKI, NICOLLE und LEBAILLY u. a.), die mit Kerzenfiltraten von Patientenserum die Krankheit übertragen konnten, obwohl die *Rickettsia Prowaczeki* selbst nicht filtrabel ist. Ferner stellte ILCHUN-YU (1931) fest, daß die *Rickettsia Prowaczeki* erst am 5. Tage nach der Infektion bei Fleckfieberläusen in 90% auftrat, um am 7. Tage wieder zu verschwinden. Vom 15. Tage an soll sie dann wieder auftreten, um am 20. Tage erneut zu verschwinden. Er schließt aus diesen Beobachtungen, daß die *Rickettsia Prowaczeki* in eine invisible Phase übergehen kann. Er beobachtete weiter, daß in Fleckfieberläusen, die bei 22° gehalten wurden, die *Rickettsien* nicht nachweisbar waren, obwohl die Läuse pathogen sind.

Die Existenz einer gelösten Entwicklungsphase bei *Proteus X₁₉* wurde von uns oben näher beschrieben, so daß alle scheinbar so heterogenen Beobachtungstatsachen über das ätiologische Agens des Fleckfiebers sowohl in morphologischer wie in serologischer Richtung praktisch lückenlos als Ausdruck des Vorhandenseins verschiedener Entwicklungsphasen des *Proteus X₁₉* erklärt werden könnten.

Damit soll allerdings nicht der Beweis als erbracht gelten, daß die *Rickettsia Prowaczeki* mit der von uns oben geschilderten „haploiden“ Entwicklungsphase des *Proteus X₁₉* identisch sei. Es ist möglich und sogar wahrscheinlich, daß über den geschilderten Tatbestand hinaus noch weitere Einflüsse für das Pathogenwerden dieser Phase von Bedeutung sind. Leider war es bei den hiesigen Institutsverhältnissen nicht möglich, mit echtem Fleckfiebertivirus zu arbeiten und so etwa die Möglichkeit einer Immunisierung gegen dieses echte Virus vermittels der beschriebenen „künstlichen *Rickettsien*“ zu prüfen.

Wir hoffen aber, daß sich gelegentlich eine Möglichkeit ergibt, auch diese Versuche noch auszuführen.

Hinsichtlich der Eigenschaften der im Verlauf der „subcellulären Entwicklungsgänge“ auftretenden Entwicklungsphasen ist zusammenfassend festzustellen, daß sie die im vorigen Abschnitt herausgestellten Gesetze des allgemeinen Materieaufbaues weitgehend erfüllen, insbesondere alle an sich zunächst so heterogen erscheinenden verschiedenen Beobachtungstatsachen hinsichtlich des Auftretens und Verhaltens verschiedener, insbesondere amorpher und filtrabler bzw. invisibler Entwicklungsphasen von Bakterien von dieser zentralen Vorstellung aus mühelos verständlich machen könnten. Insbesondere die in obiger Literaturzusammenstellung angeführten Angaben betr. bakterieller Virusphasen und ihre gegenüber den bakteriellen Normalformen unterschiedlichen Eigenschaften könnten auf diese Weise dem Verständnis und einer objektiveren Kritik nähergebracht werden.

Schlußbetrachtung.

Das ausgedehnte Gebiet der atypischen Bakterienformen bzw. des „Bakterienpleomorphismus“ wird theoretisch und experimentell eingehend behandelt.

Ziel der Arbeit war, zu einer übergeordneten Vorstellung zu gelangen, mit deren Hilfe nach Möglichkeit die zahlreichen, zum Teil sehr heterogenen Beobachtungstatsachen dieses Gebietes sowie eine Reihe bislang unklarer epidemiologischer Verhältnisse gleichmäßig erklärt werden könnten.

Die bislang vorliegenden verschiedenen Deutungen des biologischen Wertes der atypischen Bakterienformen werden kurz dargestellt. Eingehender behandelt

wird das in diesem Zusammenhang auftretende Problem der Bakterienentwicklungsgänge bzw. eines Generationswechsels der Bakterien.

Nach kurzer Darstellung der Entwicklung und Inhalte des Generationswechselbegriffes sowie einer Anzahl auf diesem Gebiet belegener Analogien zwischen Algen und Bakterien wird nach verschiedenen Begriffsmerkmalen unterteilt, eine Literaturübersicht über das gesamte vorliegende Gebiet gegeben. Dies erschien deshalb besonders nötig, weil — wie die modernen Arbeiten auf diesem Gebiet zeigen —, ein großer Teil dieser Literatur, insbesondere in Deutschland, so gut wie unbekannt zu sein scheint.

Im experimentellen Teil wird zunächst versucht, mit Hilfe von Bakterienfärbungen und deren theoretischer Deutung zu Erkenntnissen hinsichtlich des biologischen Wertes atypischer Bakterienformen und deren Innenstrukturen zu gelangen.

Ferner wird der Einfluß der verschiedenartigsten Milieuänderungen auf die Form der Bakterien untersucht. Es werden verschiedene, bislang nicht bekannte bakteriologische Formbauprinzipien ermittelt. Es wird weiterhin der Übergang geformter Bakterien in amorphe bzw. invisible Entwicklungsphasen und deren Wiederauskeimen zu geformten Bakterien zum Teil laufend beobachtet, zum Teil wahrscheinlich gemacht. Diese Entwicklungen werden als „subcelluläre Entwicklungsgänge“ bezeichnet. Die Eigenschaften dieser verschiedenen bakteriellen Entwicklungsphasen werden ermittelt.

Da die von zahlreichen anderen Autoren gemachten sowie die eigenen Beobachtungen mit der bisherigen Lehrmeinung über den Aufbau der belebten Materie, derzufolge die Zelle das kleinste selbständig existenzfähige Bauelement ist, nicht übereinstimmen, so wurden die bislang aufgestellten verschiedenen Bausteintheorien der belebten Materie aufgeführt und unter Berücksichtigung der an Bakterien gemachten Beobachtungen kritisiert.

Unter Berücksichtigung der amorphen strukturlosen bzw. gelösten invisiblen Entwicklungsphasen wird die Frage erhoben, ob die anorganische, unbelebte und die belebte Materie gleichen oder verschiedenen Entwicklungsprinzipien folgen. Bei dieser Untersuchung wird eine Anzahl gemeinsamer Gesetzmäßigkeiten herausgestellt. Diese werden mit den an Bakterien gemachten Beobachtungen verglichen. Es wird gezeigt, daß praktisch alle scheinbar so heterogenen Einzelbeobachtungen diesen gemeinsamen Gesetzmäßigkeiten folgen, insbesondere, daß die beobachteten „subcellulären Entwicklungsgänge“ und die an ihnen zu beobachtenden Eigenschaften und Vorgänge von dieser zentralen Formulierung der allgemeinen Materieaufbaugesetze voll verständlich werden.

Eine besondere Anwendung findet diese Formulierung auf die WEIL-FELIXsche Reaktion, d. h. auf die Beziehungen zwischen Fleckfiebertickettsien und dem *Proteus X₁₉*.

Es wird gezeigt, daß mit Hilfe der genannten Betrachtungsweise alle bekannten Beobachtungstatsachen dieser Reaktion verständlich werden, während dies bislang mit keiner der bestehenden Theorien möglich ist.

Es ist beabsichtigt, die sog. echten filtrierbaren Virusarten und die zahlreichen über sie bekannten Einzeltatsachen in ähnlicher wie vorstehend ausgeführten Weise, einer allgemeinen experimentellen und theoretischen Untersuchung zu unterziehen und den Versuch zu machen, auch hier die verschiedenen Beobachtungstatsachen aus einer einzigen Annahme heraus verständlich zu machen.

Schrifttumsverzeichnis.

- ALEXANDER, E. G.: Developmental morphology of human and avian tubercle bacilli on Bordet-Gengou medium. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 1103 (1934).
- ALMQUIST, E.: Bakteriencyclogenie. Berlin u. Leipzig: de Gruyter & Co. 1925.
- Biologische Forschungen über die Bakterien usw., S. 66. Stockholm 1925.
- ARLOING, F. et A. DUFOUR: Transmission du virus tuberculeux par voie transplacentaire chez la femelle du cobaye tuberculisée avec un filtrat de produits tuberculeux humains. C. r. Acad. Sci. Paris **181**, 826 (1925).
- — Recherches expérimentales sur le virus tuberculeux filtrant en son passage à travers la placenta. Bull. Acad. Méd. Paris **95**, 163 (1926).
- — Rôle présumé du virus tuberculeux filtrant dans la pathogénie de certaines hypertrophies et atrophies des nourissères nés de mères tuberculeuses. Presse méd. **1926**, 391.
- — Variabilité de la virulence du virus tuberculeux filtrant. Presse méd. **1926**, 1527.
- — Résultats obtenus par l'inoculation de virus tuberculeux filtrants aux cobayes nouveau nés. C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 1414 (1926).
- — Sur la variabilité de la virulence et des effets pathogènes du virus tuberculeux filtrant. C. r. Acad. Méd. Paris **1926**.
- — Sur les relations qui existent entre l'ultravirus tuberculeux et les microcultures sur milieu de LOEWENSTEIN. Presse méd. **1934**, 505.
- — Culture de l'ultravirus tuberculeux en sacs de collodion introduits dans la cavité péritonéale du cobaye. Revue de la Tbc. **1934**, 141.
- et L. THÉVENOT: Étude de la résistance à l'égard de l'infection tuberculeuse expérimentale conférée au cobaye par le virus filtrant tuberculeux. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 136 (1928).
- — Résistance à l'égard de l'infection tuberculeuse expérimentale du cobaye conférée par un virus filtrant tuberculeux. Presse méd. **1928**, 759.
- ARMAND-DELILLE, P., A. SAENZ et G. BERTRAND: Sur la présence d'éléments filtrables du bacille de KOCH dans le sang d'un enfant atteint des granulie. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1213 (1928).
- AUBERTIN, E. et V. REYNES: Sur la mise en évidence par inoculation dans les ganglions lymphatiques de cobaye, de virus filtrant tuberculeux provenant de crachat bacillifères. C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 1161 (1931).
- — Lésions tuberculeuses produites par le virus filtrant provenant de crachats bacillifères et transmis de ganglions à ganglion chez le cobaye. L'ultravirus tuberculeux récupère-t-il un pouvoir pathogène analogue à celui du bacille de KOCH ordinaire? C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 1163 (1931).
- — Sur la mise en évidence du pouvoir casé à gène de l'ultravirus tuberculeux par transmission de ganglions à ganglions chez le cobaye. Forme casé eux abortive produit par ce virus. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 350 (1931).
- — Résultats d'ensemble de plusieurs séries de recherches sur le pouvoir pathogène de l'ultravirus tuberculeux transmis de ganglions à ganglions chez le cobaye. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 354 (1931).
- BADIAN, J.: Zur Zytologie der Mycobakterien. Ref. Zbl. Bakter. II **86**, 177 (1932).
- Eine zytologische Untersuchung über das Chromatin und den Entwicklungszyklus der Bakterien. Arch. Mikrobiol. **4**, 409 (1933).
- Eine zytologische Untersuchung über die Myxobakterie *Poly angium fuscum*. Ref. Zbl. Bakter. II **93**, 64 (1935/36).
- BAHRMANN, ERICH: Der Formenkreislauf eines *Bac. mesentericus* und des *Tuberkelbacillus*. Arch. f. Hyg. **114**, 63 (1935).
- BAIL, O.: Über die Veränderlichkeit von Cholera-Vibrionen. Zbl. Bakter. I Orig. **77**, 234 (1915).
- BALOZET, L.: L. B. C. G. a-t-il des éléments filtrables. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 762 (1931).
- BARY, A. DE: Vergleichende Morphologie und Biologie der Pilze. Generationswechsel, S. 135. 1884.
- BAVINK, B.: Ergebnisse und Probleme der Naturwissenschaft. Leipzig: S. Hirzel 1914.
- BEERENS, J.: Mise en évidence du virus tuberculeux dans divers produits pathologiques et en particulier dans le sang par la méthode des injections d'extrait acétonique de bacille de KOCH. Ann. Inst. Pasteur **52**, 406 (1934).

- BENECKE, W.: Kulturbedingungen einiger Algen. Bot. Z. **56**, 83 (1898).
- BENEDEN, J. VAN et M. VANDESTRATE: A propos des erreurs de technique pouvant intervenir dans l'expérimentation sur les éléments filtrants du virus tuberculeux. C. r. Soc. Biol. Paris **109**, 52 (1932).
- BERGONZINI, M.: Sul ciclo evolutivo de bacillo tuberculose. Ann. Igiene **43**, 642 (1933).
- BERGSTRAND, H.: On the supposed life-cycle of bacteria. Bull. Hopkins Hosp. **32**, 234 (1921).
- BERNARD, LÉON et NÉLIS: Les travaux français récents sur la filtrabilité du virus tuberculeux et le problème de hérédité tuberculeux. Press. méd. **35**, 721 (1927).
- BERNSTEIN: Unbekannte Formelemente im Sputum von Tuberkulosekranken. Beitr. Klin. Tbk. **82**, 504 (1933).
- BEYRINK: Zur Morphologie des Bac. radicolica. Bot. Z. **46**, 732 (1888).
- BIJL, J. P.: Onderzoekingen over een „filtrabel“ tuberculosevirus. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **94**, 107 (1928).
- en J. G. SIESTROP: Onderzoekingen over het zoogenamde filtreerbare tuberculosevirus. Versl. Tbc. studiecomm. **5**, 117 (1931).
- BISCEGLIE, VINCENZO: Über ein filtrierbares Virus, das aus cholera-kranken Tieren gewonnen wurde. Neue Versuchsergebnisse. Z. Immunforsch. **62**, 437 (1929).
- BOER, H. D. en R. STOOP: Activeering van den filtreerbaren vorm van den tubercelbacil. Meded. Inst. Praev. Geneesk. **1934**, 117.
- BOTZARIS, A.: Zur Frage des Ultravirus der Tuberkulose. Zbl. Bakter. I Orig. **131**, 276 (1934).
- BRINDEAU, C. P. et POUGIN: Sur la présence du virus tuberculeux dans le liquide amniotique. Presse méd. **1932**, 1061.
- BROADHURST, J.: Observations on amorphous phases of bacteria. J. Bacter. **25**, 245 (1933).
- BROEK, J. C. H.: Les granules du virus tuberculeux aviaire. Diss. Utrecht 1931.
- BRÜCKE: Die Elementarorganismen. Wien. Sitzgsber. 1861.
- BRUECKENER, H. J. and J. M. SHERMAN: Primitive or filtrable forms of bacteria and their occurrence in aseptic milk. J. inf. Dis. **51**, 1 (1931).
- BÜRGERS, LODENKÄMPER u. VERFÜRTH: Studien über Pleomorphismus. Zbl. Bakter. I Orig. **138**, 58 (1936).
- BÜTSCHLI, O.: Über den Bau der Bakterien und verwandter Organismen. Leipzig 1890.
- Über den sog. Zentralkörper der Zelle und seine Bedeutung. Verh. naturwiss. u. med. Ver. Heidelberg, N. F. **14**, 535 (1891).
- Weitere Ausführungen über den Bau der Cyanophyceen und Bakterien. Leipzig 1896.
- CALLERIO, C.: Über die Filtrierbarkeit des Tuberculosevirus. Z. Tbk. **63**, 198 (1932).
- CALMETTE, A.: L'état actuel de nos connaissances sur la vaccination antituberculeux. Presse méd. **1926**.
- Les éléments filtrables du virus tuberculeux. Revue de la Tbc. **5**, 653 (1928). Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **93**, 297 (1929).
- ROBERT KOCHS Bacillus und die unsichtbaren Elemente des Tuberculosevirus. Z. Tbk. **64**, 38 (1932). Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **106**, 349 (1932).
- CONVELAIRE, VALTIS, LACOMME et SAENZ: Sur la présence de l'ultravirus tuberculeux dans le liquide amniotique d'un oeuf extrait par hystérectomie chez une femme atteinte de tuberculose pulmonaire. Presse méd. **1929**, 1025.
- et J. VALTIS: Les éléments filtrables du bacille tuberculeux. Ann. Méd. **19**, 553 (1926).
- — et A. LACOMME: Nouvelles recherches expérimentales sur l'ultravirus tuberculeux. C. r. Acad. Sci. Paris **186**, 1778 (1928).
- — et M. LACOMME: Infection transplacentaire par l'ultravirus tuberculeux et hérédité tuberculeux. Ann. Inst. Pasteur **42**, 1149 (1928). Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **93**, 298 (1929).
- — et M. LACOUNNE: Transmission intra-uterine du virus tuberculeux de la mère à l'enfant. Presse méd. **34**, 1409 (1926).
- — L. NÈGRE et A. BOQUET: Infection expérimentale par les éléments filtrables du virus tuberculeux. Presse méd. **1925**, 1464.
- — — Infection expérimentale transplacentaire par les éléments filtrables du virus tuberculeux. C. r. Acad. Sci. Paris **181**, 491 (1925).
- — and A. SAENZ: The filtrable elements of the tuberculosisvirus (tuberculous ultravirus). J. amer. med. Assoc. **92**, 2086 (1929).

- CAPUANI, G. F.: Sulla presunta dimostrazione dell'ultravirus tubercolare con l'inoculazione diretta nelle linfoghiandole cervicali della cavia. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **104**, 214 (1932).
- CASAGRANDE, O.: Ulteriose ricerche sulla maturazione degli ultravirus nell'ambiente. Zbl. Bakter. I Ref. **104**, 486 (1932).
- CASTANEDA, M., RUIZ and SAMUEL ZIA: The antigenic relationship between proteus X₁₉ and typhus rickettsiae. J. of exper. Med. **58**, 55 (1933).
- ČECH, A.: Drei Versuchsreihen mit dem sog. tuberkulösen Ultravirus. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **112**, 256 (1933).
- COULAND, E., M. LACOMME et G. VALTIS: Un cas de tuberculose miliaire chez un enfant extrait par césarienne. Presse méd. **1928**, 872.
- CORNILS et BABES: Topographie du bacille de la tuberculose. 1895.
- CUNHA, H. M. DA et J. MUNIZ: Réaction nucléaire de FEULGÈN chez les spirochètes et les bactéries. C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 951 (1929).
- CUNNINGHAM, A. and H. JENKINS: Studies on bacillus amylobacter A. M. et BREDEMANN. J. agricult. Sci. **17**, 107 (1927).
- MC DANIELS, H. E. and JOHN NEAL: Filterpassing bacteria in polluted water. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 115 (1932).
- DESSY, G.: Recherches sur l'ultravirus tuberculeux. Note Ière. A propos de la reconstitution „in vitro“ et „in vivo“ des bacilles acido-résistants moyennant le filtrat de matériel tuberculeux tué on vivant. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **108**, 66 (1932).
- DIENES, L.: Morphologie elements in the halo of subtilis colonies. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 1211 (1934).
- Production of amorphous extrabacteriae substances in bacterial cultures. 2. Observations with various bacteria especially with grampositiv aerobic spore bearing bacilli. J. inf. Dis. **57**, 22 (1935).
- DOERR, R.: Werden, Sein und Vergehen der Seuchen. Rektoratsrede. Basel: Helbing & Lichtenhahn 1932.
- Filtrierbare Virusarten. Erg. Hyg. **16**, 121 (1934).
- DOYLE, T. M., A. B. ORR and H. S. PURCHASE: The filtrable virus of tuberculosis. J. comp. Path. a. Ther. **42**, 127 (1929).
- DROBOTJKO, V., M. LINTSCHEWSKAJA u. E. ZWIET: Über die Entwicklungsformen des Tuberkulosebazillus. Z. Tbk. **74**, 346 (1936).
- DURAND, H.: Pouvoir pathogène du bacille tuberculeux filtré. C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 11 (1924).
- Les formes filtrables du virus tuberculeux. Bull. Acad. Méd. Paris **95**, 75 (1926).
- et CHARCHANSKI: Tuberculose expérimentale après inoculation de filtrats tuberculeux. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 499 (1926).
- KOURIESKIJ R. et R. BENDA: Activité des bacilles issus du virus filtrant tuberculeux. Récupération de la virulence et des propriétés caséogènes. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 151 (1928).
- — — Possibilité d'une étape abacillaire mais virulente en période latente de tuberculose. Presse méd. **1928**, 730.
- DURAND, HENRI, OURY et BENDA: Forme éphémère curable de la tuberculose chez le cobaye après inoculation de virus filtrant. C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 1545 (1926).
- DURAND, HENRICH et A. VANDREMER: Retour on type classique du bacille tuberculeux filtré, après passage par le péritoine du cobaye. C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 916 (1924).
- DUTTON, L. O.: Microbic dissociation in streptococci. J. Bacter. **16**, 1 (1928).
- EISENSCHITZ, S.: Über die Granulierung der Hefezellen. Zbl. Bakter. II **1**, 674 (1895).
- ELKES, G.: Zur Frage der Filtrierbarkeit der Tuberkelbacillen durch CHAMBERLAND L-Kerzen. Arb. Inst. exper. Ther. Frankf. **24**, 1 (1931).
- ELLIS, D.: The intimate structure of the bacterial cell. Brit. med. J. **1922** II, 731.
- EMANUELS, B. J.: Onderzoekingen over het bestaan van een filtreerbare en onzichtbare vorm van de typhusbacil. Inaug.-Diss. Leiden 1931. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **103**, 292 (1931).
- FEJGIN, B.: Sur la forme filtrante de Bacille d'EBERTH. C. r. Soc. Biol. Paris **92**, 1528 (1925).
- Sur la forme filtrable des bacteries du groupe du Proteus X₁₉ dans le typhus exanthématique expérimental. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 1490 (1927).

- FELSENFELD, O.: Die filtrable Form des Tuberkulosevirus. *Med. Klin.* **1929 II**, 1973.
- FERRÁN: Fruktifikationsvorgänge bei Choleravibrionen. *C. r. Acad. Sci. Paris* **101** (1895).
- FERRÁN, JAIME: Neueste Ätiologie und Prophylaxe der Tuberkulose. Berlin: D. A. Z.-Verlag 1928.
- FERRANTI, F.: Ricerche sulla filtrabilità del Bacillo di KOCH. *Ref. Zbl. Bakter. I Ref.* **101** 546 (1931).
- FEULGEN: Die Nuklealfärbung. *ABDERHALDENs Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*, Bd. V/2, S. 1055. 1926.
- FEULGEN, R. u. K. VOIT: Über den Mechanismus der Kernfärbung. I. Mitt.: Über den Nachweis der reduzierenden Gruppen in den Kernen partiell hydrolysierter mikroskopischer Präparate. *Hoppe-Seylers Z.* **135**, 249 (1924).
- FLEMMING, W.: Morphologie der Zelle. *Erg. Anat.* **1893**; **1897/98**.
- FLOYD, CLEVELAND and HERRICK, MAGARET CHASE: An investigation of filtrable forms of the tubercle bacillus and of protective substances in the filtrates. *Amer. Rev. Tbc.* **16**, 323 (1927).
- FONSECA, F.: Hat der Tuberkuloseerreger eine filtrierbare Form? *Zbl. Bakter. I Ref.* **114**, 540 (1934).
- FONTES, A.: On the „life cycle“ of bacteria. A contribution to the study of the granular form. *Mem. Inst. Cruz* (port.) **18**, 127 (1925).
- FREUND, HANS: Neue Versuche über den Einfluß der Außenwelt auf die ungeschlechtliche Fortpflanzung der Algen. *Flora (Jena)* **98**, 41 (1908).
- FRIEDBERGER, E.: Unsichtbare und unzüchtbare Formen (kryptantigene Vira) bei pathogenen Bakterien. *Klin. Wschr.* **1926 I**, 782.
- u. G. MEISSNER: Zur Pathogenese der experimentellen Typhusinfektion des Meerschweinchens. *Klin. Wschr.* **1923 I**, 450.
- GASPAR, J.: Recherches de l'ultravirus des quelques formes cliniques de tuberculose. *Revue de la Tbc.* **13**, 299 (1932).
- GLOYNE, S., ROODHOUSE, R. E. GLOVER and A. STANLEY GRIFFITH: Experiments to determine, whether there is a filtrable form of the tubercle bacillus. *J. of Path.* **32**, 175 (1929).
- GOEBEL, K.: Vergleichende Entwicklungsgeschichte der Pflanzenorgane. *SCHENKs Handbuch*, Bd. 3.
- GOLDSCHMIDT u. POPOFF: Die Karyokinese der Protozoen und der Chromidialapparat der Protozoen- und Metazoenzelle. *Arch. Protistenkunde* **8**, 321 (1907).
- GONDER, R.: Spirochätenstudien. *Zool. Jb., Suppl. XV*, **1** (1912). Festschrift für SPENGLER.
- GRANDCLAUDE, LESBRES and FOULON: Présence de formes filtrantes streptococciques dans les ganglions lymphogranulomateux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **105**, 206 (1930).
- GRATIA, ANDRÉ: Variations du *B. coli* et hétérogénéité des principes lytiques correspondants. *Ann. Inst. Pasteur* **50**, 306 (1933).
- GREGERSEN, N. FR.: Recherches sur la présence de l'ultravirus tuberculeux dans le placenta et le foetus des mères tuberculeuses. *C. r. Soc. Biol. Paris* **104**, 1354 (1930).
- GRÓH, E.: Über die Körnchen und Entwicklung des Tuberkuloseerregers. *Zbl. Bakter. I Orig.* **128**, 353 (1933).
- Über die Form des in den kalten Abscessen vorkommenden Tuberkuloseerregers. *Giorn. Batter.* **11**, 593 (1933).
- GUILLIERMOND: Quelques remarques sur la structure des Bacilles endospérés. *C. r. Soc. Biol. Paris* **62**, 78 (1907).
- HAAG: Kreislaufformen des Milzbrandbacillus. *Zbl. Bakter. I Orig.* **104**, 222 (1927).
- HADLEY, P., E. DELOES and J. KLIMEK: The filtrable forms of bacteria. I. A. filtrable stage in the life history of the Shiga-dysentery bacillus. *J. inf. Dis.* **48**, 1 (1931).
- HADLEY, PH.: Microbic dissociation and the mutation myth. *J. Bacter.* **13**, 41 (1927).
- HARTMANN, MAX: Allgemeine Biologie. Jena 1927.
- HAUDUROY, P.: Les formes filtrantes des bactéries et les ultravirus. *C. r. Soc. Biol. Paris* **95**, 1523 (1926).
- Présence de formes invisibles de microbes visibles dans la nature. *Presse méd.* **1926**, 164.
- Présence de formes filtrantes de bacille d'EBERTH dans le sang d'un typhique. *Presse méd.* **1926**, 840.
- Présence de formes invisible de microbes visibles dans la nature. *C. r. Soc. Biol. Paris* **94**, 246 (1926).

- HAUDUROY, P.: Les formes invisibles des microbes visibles. Presse méd. **1926**, 39.
 — Techniques de culture des formes filtrantes invisibles des microbes visibles. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1392 (1927).
 — Le cycle évolutif du bacille d'EBERTH et des bacilles paratyphiques. Presse méd. **1930**, 924.
 — et A. GHALIB: Présence du bactériophage antipesteux à Paris. C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 1085 (1929).
 — et P. LESBRE: Les formes filtrantes des streptocoques. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1394 (1927). Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **90**, 351 (1928).
 — et A. VAUDREMER: Recherches sur les formes filtrables du bacille tuberculeux. C. r. Soc. Biol. Paris **89**, 1276 (1923).
 HAYT, A.: Studies upon growth phases of Clostridium septicum. J. Bacter. **30**, 243 (1935). Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **121**, 34 (1936).
 HEIDENHAIN, M.: Plasma und Zelle. Jena 1911.
 HEITZMANN, C.: Untersuchungen über Protoplasma. Microscopical morphology. Acad. New York 1883.
 HERTWIG, G.: Handbuch der normalen und pathologischen Anatomie und Physiologie, Bd. 1, S. 580. Berlin 1927.
 HERTWIG, O.: Die Zelle und die Gewebe. Jena 1892.
 HOFMEISTER, W.: Vergleichende Untersuchungen der Keimung usw. Leipzig 1851.
 HORT, E. C.: The life histories of Bacteria. J. roy. microsc. Soc. **11**, 528 (1926).
 HU, K.: Studien über den Entwicklungsmodus der Bakterien bei Einzellkultur auf dem Nährbodenfilm. I. Mitt.: Beobachtungen über den Entwicklungsmodus des Mycobacterium sowie die biologische Bedeutung seiner Granula. Jap. J. of exper. Med. **14**, 29 (1936). Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **123**, 123 (1936). II. Mitt.: Beobachtungen über den Entwicklungsmodus von Di-Bacillen. Jap. J. of exper. Med. **14**, 59 (1936). III. Mitt.: Beobachtungen über den Entwicklungsmodus der S. und R.-Form der Bakterien. Jap. J. of exper. Med. **14**, 67 (1936).
 HÜBSCHMANN, K. u. J. UNGAR: Gibt es ein filtrierbares Tuberkulosevirus bei Granuloma annulare und Lupus dissimulatus? Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **96**, 352 (1930).
 IMSENECKI, A.: Struktur und Entwicklungsgeschichte des Granulobacter pectinovorum (FRIBES). Arch. Mikrobiol. **5**, 451 (1934).
 INON, M.: Die filtrierbaren Formen der Tuberkulosebacillen vom Standpunkt der dermatologischen Forschung. Zbl. Hautkrkh. **30**, 417 (1929).
 ISABOLINSKI, M. P. u. W. J. GILOWITSCH: Über filtrierbare Formen des Tuberkulosevirus. Z. Immunforsch. **63**, 510 (1929).
 ISRAILSKY, W. P.: Pleomorphismus der Knöllchenbakterien. Ref. Zbl. Bakter. II **91**, 148 (1934/35).
 ISSATSCHENKO, B. L. u. A. M. WACKENHUT: Einige Beobachtungen über den Entwicklungszyklus des zellulosezersetzenden Organismus. Arch. Mikrobiol. **5**, 303 (1934).
 JONESCO, V. et O. BONCIU: Présence des formes filtrables du bacille de KOCH dans les épanchements de pleurésie sérofibrineuse. C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 466 (1928).
 JONESCO, V. TH. et T. VEBER: Sur la présence du virus tuberculeux filtrable dans un liquide d'hydrocèle. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 405 (1931).
 JÜRGENS, J.: Grundlagen der Epidemiologie. Leipzig 1936.
 KAHN, MORTON C. and JOHN C. TORREY: The development cycle of the tubercle bacillus as revealed by single cell studies. Amer. Rev. Tbc. **18**, 815 (1928).
 KAMADA, K.: Versuche mit keimfreien Filtraten aus Organen infizierter Tiere. Zbl. Bakter. I Orig. **119**, 126 (1930).
 KAS, V.: Über den Entwicklungszyklus von Knöllchenbakterien. Ref. Zbl. Bakter. II **71**, 260 (1928).
 KATHE, H.: Besondere Wuchsformen der sog. Gelbkeime. Zbl. Bakter. I Orig. **128**, 436 (1933).
 KELLER, FR. u. R. WETHMAR: Experimentelle Untersuchungen über filtrierbare Elemente des Tuberkulosebacillus. Z. Tbk. **54**, 22 (1929).
 KENDALL, A. J.: Filtrierbare Bakterienformen und ihre Erkennung. J. amer. med. Assoc. **99**, 67 (1932).
 KEVORK, B.: Gli elementi filtrabili del virus tubercolase negli essudati pleurici ed in alcuni altri prodotti patologici. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **101**, 545 (1931).

- KIMURA, KEITI: Über die ultraviolette Form des Tuberkulosebacillus. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **116**, 214 (1935).
- KLEBS, G.: Die Bedingungen der Fortpflanzung bei einigen Algen und Pilzen. Jena: Gustav Fischer 1896.
- Über den Generationswechsel der Tallophyten. Biol. Zbl. **19**, 209 (1899).
- KLEIN, E.: Zur Geschichte des Pleomorphismus des Tuberkuloseerregers. Zbl. Bakter. I Orig. **12**, 905 (1892).
- KLIENECKER: Bakterienpleomorphismus und Bakterienentwicklungsgänge. Erg. Hyg. **11**, 499 (1930), siehe dort auch weitere Literatur.
- KOBLMÜLLER, L. O.: Zur Formveränderung von Keimen unter Einfluß von Lithiumchlorid. Z. Hyg. **118**, 17 (1936).
- u. R. W. VIERTHALER: Über ein Gerät zum Isolieren von Keimen auf der Oberfläche fester Nährböden („Plattenmanipulator“). Zbl. Bakter. I Orig. **129**, 438 (1933).
- KOLLATH, W.: Grundlagen, Methoden und Ziele der Hygiene. Leipzig: S. Hirzel 1937.
- KOSSEL, A.: Über die chemische Beschaffenheit des Zellkerns. Münch. med. Wschr. **1911** I, 65.
- KRAKOWSKA, L. u. R. NITTSCH: Zur Morphologie der Streptokokken. Zbl. Bakter. I Orig. **82**, 64 (1918).
- KRZEMIENIEWSKA, H.: Contribution à l'étude du genre *Cytophaga*. Arch. Mikrobiol. **4**, 394 (1933).
- KRZYSZTAŁOWICZ u. SIEDLECKI: Verhältnis des Entwicklungszyklus der *Treponema pallidum* SCHAUDINN zu den syphilitischen Krankheitsstadien. Mschr. Dermat. **43** (1906).
- KRZYSZTAŁOWICZ et SIEDLECKI: Contribution à l'étude de la structure et du cycle évolutif de *Spirochaeta pallida* SCHAUDINN. Bull. Acad. Sci. Cracovie **1905**.
- KUHN, PH.: Über die C-Form des Tuberkelbacillus. Z. Immunforsch. **74**, 93 (1932).
- u. K. STERNBERG: Weitere Befunde bei Bakterien und Pettenkoferien. Zbl. Bakter. I Orig. **124**, 205 (1932).
- KUTEISTCHIKOW, W.: Über filtrierbare Formen des Tuberkuloseerregers. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **99**, 398 (1930).
- KUZELA, J.: Über die Kernnatur der Bakterien. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **102**, 133 (1931).
- LANGE, B.: Neuere Forschungen zur Biologie des Tuberkelbacillus. Zbl. inn. Med. **1932**, 1296.
- LANGE, L.: Über die MUCHEsche granuläre Form des Tuberkelbacillus. Zbl. Bakter. I Orig. **97**, 41 (1925).
- u. K. W. CLAUBERG: Versuche über die Filtrierbarkeit des Tuberkelbacillus. Z. Tbk. **53**, 1 (1929).
- LANGE, LINDA R.: The dimensions of dividing microorganism. J. Bacter. **14**, 275 (1927). Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **89**, 180 (1928).
- LANGE, LUDWIG: Zur Frage der Filtrierbarkeit des Tuberkelbacillus. Sitzgsber. Berl. mikrobiol. Ges. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **115**, 542 (1934).
- LEE, JAN VAN DER: Over filtreerbare vormen van het tuberculose bacillus virus. Inaug.-Diss. Utrecht 1928.
- LEITNER, N.: Eine regelmäßige Variantenbildung durch Bakteriophagen und die Erklärung durch das Prinzip der Aussiebung, Selektion. Zbl. Bakter. I Orig. **116**, 442 (1930).
- LEVADITI, C. et T. ANDERSON: L'état du virus de la fièvre récurrente „*Spirochaeta Duttoni*“ dans l'encéphale de la souris. Presse méd. **1929**, 561.
- LÉPINE et SCHOEN: Relation entre le cycle évolutif du *Treponema pallidum* et la genèse des lésions syphilitiques. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 72 (1930).
- et LI YUAN PO: Cycle évolutif du *Treponema pallidum* du *Spirochaeta pertenuis* et du *Spirochaeta cuniculi*. Presse méd. **1930**, 895.
- R. SCHOEN et A. VAISMAN: Le virus syphilitique comporte-t-il un cycle évolutif? C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 370 (1932).
- — et CONSTANTINESCO: Le cycle évolutif du virus syphilitique. Presse méd. **1933**, 1067.
- A. VAISMAN et R. SCHOEN: Développement du *Treponema pallidum* dans les ganglions lymphatiques de la souris. C. r. Soc. Biol. Paris **119**, 815 (1935).
- LEYDIG: Untersuchungen zur Anatomie und Histologie der Tiere. Bonn 1883.
- LINDEMANN, M. u. BANG DSCHENG LI: Studium zur Morphologie und Biologie des Tuberkuloseerregers. II. Meerschweinchenversuche zur Frage der filtrierbaren Formen. Beitr. Klin. Tbk. **70**, 380 (1928).

- LOEWENSTEIN, E. u. E. SINGER: Über unsichtbare Formen des Tuberkelbacillus. Wien. klin. Wschr. **1929 II**, 1341.
- LÖHNIS, P.: Studies upon the life cycles of the Bacteria. Part I. Review of the literature. Memoirs of the National Academie of Sciences, Verf. XVI, p. 195 (1922). Hier auch der Großteil der älteren Literatur bis 1918.
- LOMINSKI, IWO: Beiträge zum Studium des Tuberkelbacillus. Zbl. Bakter. I Orig. **128**, 276 (1933).
- LUKSCH, F.: Die Filtrierbarkeit der Tuberkelbacillen und anderer Bakterien. Zbl. Bakter. I Orig. **117**, 1 (1930).
- LUNDEGARDH, H.: Zelle und Cytoplasma. Handbuch der Pflanzenanatomie, Bd. 1, S. 1. Berlin 1921/22.
- MANOUELIAN, Y.: Gommès syphilitiques et formes anormales du tréponème. Ultravirus syphilitique. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 249 (1930).
- Syphilis tardive. Formes minuscules du spirochaeta pallida spirochétogène syphilitique. Ann. Inst. Pasteur **55**, 698 (1935).
- Placentas syphilitiques, formes minuscules du tréponème et ultravirus syphilitique. C. r. Acad. Sci. Paris **209**, 1439 (1935).
- MARCANTONIO, A.: Le granulome de l'ultravirus tuberculeux. Revue de la Tbc. **1935**, 413.
- MARINO, V. e A. RICCARDI: Sulla filtrabilità del virus tubercolare. Ann. Igiene **2**, 86 (1927).
- MARPMANN, G.: Zur Morphologie und Biologie des Tuberkelbacillus. Zbl. Bakter. I Orig. **22**, 582 (1892).
- MARTOATMODJO, B.: Bijdrage tot de studie van het „Ultravirus tuberculeux“. Inaug.-Diss. Leiden 1931.
- MELLON, R. R.: Studies in microbic heredity. I. Observations on a primitive form of sexuality (cygospore-formation) in the colon-typhoid group. J. Bacter. **10**, 481 (1925).
- II. The sexual cycle of *B. coli* in relation to the origin of variants with special reference to NEISSERS and MASSINIS *B. coli* mutabile. J. Bacter. **10**, 579 (1925).
- VIII. The infectivity and virulence of a filtrable stage in the life history of *B. fusiformis* and related organisms. J. Bacter. **12**, 279 (1926).
- XII. Microbic dissociation in vivo as illustrated by a case of subacute Septicopyema. J. Bacter. **99** (1927).
- and L. W. FISHER: New studies on the filtrability of pure cultures of the tubercle group of microorganisms. J. inf. Dis. **51**, 117 (1932).
- and E. L. JOST: Experiments on the filterability of the granular phase of the tubercle bacillus. Amer. Rev. Tbc. **19**, 483 (1929).
- MINERVIN: Über Veränderungen des Cholera vibrio bei Passage durch den inneren Organismus. Z. Hyg. **112**, 242 (1931).
- MONDOLFO, U.: Sulla resistenza delle varianti S. ed R. del *B. tifico* e del *B. paratifico* B. ai succhi digestia. Soc. Biol. sper. **1935**, 416.
- MONTEMARTINI, G.: Caratteri morfologici, colturali del bacilo di KOCH ed asserita filtrabilità del virus tubercolare. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **80**, 297 (1925/26).
- MOROSOWA, E.: Zur Frage der filtrierbaren Formen des Tuberkuloseerregers. Zbl. Bakter. I Orig. **113**, 200 (1929).
- NASTA: Présence des formes filtrables du bacille tuberculeux dans les épanchements de pleurésie serofibrineuse. Presse méd. **1927**, 327.
- NASTA, M., J. JOVIN et M. BLECHMANN: Action pathogène du virus tuberculeux filtrables pour le lapin soumis à l'action des rayons X. C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 49 (1930).
- — — Importance de la durée des irradiations et de la dose de virus inoculée, dans la production de la maladie toxique déterminée par le virus tuberculeux filtrable chez le cobaye irradié par les rayons X. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 847 (1931).
- NEDELKOVITCH, J.: Contribution à l'étude du mode de multiplication du bacille de KOCH. Ann. Inst. Pasteur **57**, 171 (1936).
- NÈGRE, L. et J. BRETEY: Sur la mise en évidence du virus tuberculeux par l'extrait acétonique de bacilles de KOCH. Valeur et signification des résultats obtenus. Presse méd. **1935**, 1798—1800.
- NÉLIS: Les éléments filtrables de l'ultravirus tuberculeux dans les urines des sujets atteints de tuberculose rénale. Presse méd. **1927**, 73.

- NÉLIS, P.: L'ultravirus tuberculeux dans les urines de sujets atteints de tuberculose rénale. *Presse med.* **1927**, 904.
- NEUMANN, E.: Über das Verhalten des Sphaerotilas-Aufwuchses in schwefelwasserstoffhaltigem Wasser. *Zbl. Bakter.* II **90**, 130 (1934).
- NEUMANN, F.: Die Frage nach dem Kern der Bakterien und ihre Beantwortung mit Hilfe der Nuclealfärbung. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1930 I**, 101.
- NICOLLE, CH.: Sur la nature des virus invisibles. Origine microbienne des Inframicrobes. *Arch. Inst. Pasteur Tunis* **14**, 105 (1925).
- et J. LAIGRET: Présence d'une bactéria, analogue aux Rickettsia, dans la limique vaginale des cobayes et des rats, inoculés par voie péritonéale avec des produits non virulents. *C. r. Acad. Sci. Paris* **194**, 804 (1932).
- NINNI, C.: Essai de culture des éléments filtrables des bacilles paratuberculeux. *Presse méd.* **39**, 875 (1931).
- L'ultravirus dans les produits tuberculeux son rapport avec l'état d'infection. *C. r. Soc. Biol.* **107**, 17 (1931).
- Les éléments filtrables des bacilles paratuberculeux et des bacilles tuberculeux aviaires. *C. r. Soc. Biol. Paris* **107**, 615 (1931).
- Sur la technique à employer pour obtenir des filtrats contenant des éléments filtrables du virus tuberculeux. *Ann. Inst. Pasteur* **46**, 598 (1931).
- La culture indirecte pour déceler l'ultravirus tuberculeux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **110**, 169 (1932).
- Culture de l'ultravirus dans l'infection tuberculeux héréditaire. *Presse méd.* **1932**, 892.
- NINNI, M. C.: Nouvelle contribution à l'étude des éléments filtrables du virus tuberculeux. *Ann. Inst. Pasteur* **50**, 504 (1933). *Ref. Zbl. Bakter. I Ref.* **111**, 261 (1933).
- OGATA, N.: Zur Entstehung der Bakteriophagen in alten Kulturen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **93**, 329 (1924).
- OTTO: Neuere Forschungen über das Fleckfiebevirus. *Erg. Hyg.* **15**, 612 (1934).
- OTTO u. MÜNTER: Die Bakteriophagen. *Hdb. von ROLLE-KRAUS-UHLENHUTH*, Bd. II, S. 353.
- PAISSEAU et VALTIS: Le rôle du virus tuberculeux filtrable en pathologie infantile. *Presse méd.* **1934**, 1213.
- et F. VAN DEINSE: Sur l'examen bactériologique des crachats de quelques enfants présentant une intradermo-réaction dissocié au filtrat tuberculeux et à la tuberculine. *Presse méd.* **1932**, 1035.
- et A. SAENZ: Importance de l'étude des éléments filtrables dans la pathogénie de la tuberculose. *Presse méd.* **1929**, 186.
- PALANTE, B. L. et V. J. KOUDRIAVETZEVA: De la filtrabilité du streptococque. *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 1218 (1927). *Ref. Zbl. Bakter. I Ref.* **87**, 205 (1927).
- PANEK, K. et N. ZAKCHAROFF: Recherches sur la morphologie et la biologie de la forme filtrable du bacille tuberculeux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **104**, 607 (1930).
- — Pouvoir pathogène des cultures de formes filtrantes du bacille tuberculeux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **106**, 854 (1931).
- PARTEARROYO, F. R. DE: Filtrabilidad del bacilo tuberculose. *Ref. Zbl. Bakter. I Ref.* **88**, 70 (1928).
- PASCHER, A.: Über merkwürdige amöboide Stadien einer höheren Grünalge. *Ber. dtsch. bot. Ges.* **27**, 143 (1909).
- PERITI, E.: Le forme filtrabili del bacillo di KOCH nella tubercolosi polmonari cronicissime. *Ref. Zbl. Bakter. I* **90**, 451 (1928).
- PETERSEN, E. J.: A new sapropelic organism with some reflections on the existence of exogenous spores in bacteria. *Ref. Zbl. Bakter. II* **57**, 128 (1922).
- PETIT, A.: Sur la cytologie de deux bactéries. *C. r. Acad. Sci. Paris* **173**, 1480 (1921).
- PESCH, K. L.: Über Natur und Bildung der Diphtheriepolkörperchen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **92**, 208 (1924).
- PETRAGNANI, G.: Alla ricerca della forma filtrabile del virus tubercolare. *Boll. Inst. sieroter. milan.* **5**, 245 (1926). *Ref. Zbl. Bakter. I Ref.* **85**, 536 (1927).
- PETSCHENKO, B. DE: Über die Biologie, die Morphologie und den Entwicklungszyklus von Mikroorganismen der Azotobaktergruppe. *Zbl. Bakter. II* **80**, 161 (1930).
- PIASECKA-ZEYLAND, E. and J. ZEYLAND: Experiments on the filtrability of tuberculosevirus. *Amer. Rev. Tbc.* **31**, 346 (1935).

- PIETSCHMANN, K. u. A. RIPPEL: Zur Zellkernfrage bei den Bakterien. Untersuchungen mit Hilfe der FEULGENSchen Nuclealreaktion. Arch. Mikrobiol. **3**, 422 (1932).
- PISTELLI, F.: Filtrazione ed ultrafiltrazione del *Micrococcus prodigosus*. Ann. Igiene **1932**, 385.
- PLA Y ARMENGOL, R.: Die verschiedenen Formen des Tuberkuloseerregers. Beitr. Klin. Tbk. **77**, 47 (1931).
- POKROWSKAJA, M.: Cytologische Beobachtungen über den Dissoziationsprozeß der Pestbacillen. Zbl. Bakter. I Orig. **119**, 358 (1930).
- POKROWSKAJA, M.: Über die Dissoziation des *B. pseudotuberculosis rodentium*. Zbl. Bakter. I Orig. **116**, 304 (1930).
- POPPER, M. et C. REILEANU: Infection par voie digestive et intracardiaque des cobayes par le filtrat tuberculeux. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1080 (1928).
- POTTER, FR. DE: Sur la filtrabilité du bacille tuberculeux aviaire à travers les bougies CHAMBERLAND. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 138 (1927).
- POTTHOFF, H.: Zur Entwicklungsgeschichte der Bakterienattungen Chromatium, Spirillum und Pseudomonas. Zbl. Bakter. II **55**, 9 (1921); **61**, 247 (1924).
- PREISZ, HUGO v.: Die Bakteriophagie, vornehmlich auf Grund eigener Untersuchungen, S. 110. Jena: Gustav Fischer 1925.
- PRIBOIANO, D. et M. LACOMME: Sur la présence d'éléments filtrables dans le lait des femmes tuberculeux. Presse méd. **1929**, 223.
- RABINOWITSCH- KEMPNER, L.: Zur Frage der Filtrierbarkeit des Tuberkulosevirus. Z. Tbk. **52**, 18 (1928).
- RAVAUT, P., J. VALTIS et VAN DEINSE: La présence de l'ultravirus tuberculeux dans le sang d'une malade atteinte de tuberculides cutanées. Presse méd. **1930**, 912.
- REICHENOW, E.: Untersuchungen an *Haematococcus pluvialis* nebst Bemerkungen über andere Flagellaten. Arb. ksl. Gesdh.amt **33**, 1 (1909).
- REMLINGER, P.: Pout-il exister une phase abacillaire virulente à la période ultimo de la tuberculose pulmonaire? C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 278 (1928).
- RICHTER, K.: Untersuchungen über den Einfluß von Lithiumchlorid auf *Bact. coli*. II. Mitt. Physiologische Beobachtung. Zbl. Bakter. II **90**, 134 (1934).
- ROSENTHAL, L.: Sur des lysobactéries thermophiles. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 1569 (1925). Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **83**, 80 (1926).
- ROSETTI, C.: Ricerche sulla filtrabilità del virus tubercolare. Ref. Zbl. Bakter. I. Ref. **102**, 303 (1931).
- ROSSI, P.: L'ultravirus tuberculeux peut exister dans le lait provenant d'une mamelle tuberculeux. C. r. Acad. Sci. Paris **186**, 1867 (1928).
- Présence de l'ultravirus tuberculeux dans le sang des bovines réagissants à la tuberculine. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 638 (1929).
- Influence de la tuberculine et de l'accouchement sur la présence du bacille de KOCH et de l'ultravirus tuberculeux dans le sang des bovines. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 733 (1929).
- ROUKAWISCHNIKOFF, E. J.: Zur Frage der Entwicklung der Syphiliserreger, die im Blute des infizierten Menschen und der Versuchstiere zirkulieren. Zbl. Bakter. I Orig. **115**, 66 (1929).
- SACHS, J.: Geschichte der Botanik. München 1883.
- SANARELLI, G. et A. ALESSANDRINI: L'ultravirus paratyphique. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 460 (1931).
- — Evolution de l'ultravirus typhique dans l'organisme animal. Presse méd. **1933**, 124.
- — Studi sull'ultravirus tubercolare sulla coltura dei protogeni tubercolari. Ann. Igiene **1935**. Ref. Zbl. Bakter. **123** (1936).
- — Études sur l'ultravirus tuberculeux (3. mémoire). Sur la culture des protégènes tuberculeux. Ann. Inst. Pasteur **54**, 676 (1935).
- SANCTIS MONALDI, T. DE: Action de l'ultravirus tuberculeux sur la formule hémoleucocytaire chez le cobaye. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1942 (1928). Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **95**, 60 (1929).
- Les éléments filtrables du B. C. G. Presse méd. **1931**, 1052.
- Le B. C. G. peut-il devenir virulent par culture dans le sang total de lapin. Presse méd. **1931**, 841.

- SANCTIS, T. DE: Comportement de l'ultravirus tuberculeux dans l'organisme de cobayes. Presse méd. 1929, 326.
- SCHAUDINN, C.: Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosoma und Spirochaeta. Arb. ksl. Gesdh.amt 20 (1904).
- SCHMIDT, G. W.: Studium über die filtrierbaren Formen des Erregers der Tuberkulose. Z. Hyg. 112, 95 (1931).
- Weitere Studien über das sog. Ultravirus der Tuberkulose. Z. Hyg. 113, 90 (1931).
- SCHMIDT, HELMUT: Über die Dimorphie bei Milzbrand, Wurzelbacillen und Sarzinen. Z. Hyg. 115, 54 (1933).
- SCHMITZ, K. E. T.: Die Hypothese des Generationswechsels als Erklärung der Veränderungen in der Typhus-Coli-Gruppe. Zbl. Bakter. I Orig. 83, 210 (1919).
- SELTNER, H. u. W. BLUMENBERG: Über filtrierbare Formen von Tuberkulosebacillen. Krkh.forsch. 7, 1 (1929).
- SEPPILLI, A. e G. RAVASINI: Ricerche sugli elementi filtrabili del virus tubercolare col metodo della coltivazione dei tessuti in vitro. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. 101, 265 (1931).
- SERGENT, E. H., BURAND et BENDA: Virus tuberculeux filtrant et transmission transplacentaire de la tuberculose. C. r. Acad. Méd. Paris, Dez. 1926.
- et D. PRIBOIANO: La présence d'éléments de bacille de KOCH dans le liquide d'ascite de la cirrhose atrophique de Laennec. C. r. Soc. Biol. Paris 100, 546 (1929).
- SONNENSCHNEIN, CURT: Umwandlung von Gelbkeimen in Typhusbakterien. Zbl. Bakter. I Orig. 120, 40 (1931).
- STAPP, C. u. H. BARTELS: Der Pflanzenkrebs und sein Erreger Pseudomonas tumefaciens. Z. Parasitenkunde 4, 101 (1932).
- STENSTRUP, JOH. S. SM.: Über den Generationswechsel. Copenhagen 1842.
- STERLING-OKUNIEWSKI, AT.: Über gewisse Tuberkuloseformen und ihre Beziehungen zum filtrierbaren Virus. Wien. klin. Wschr. 1928 II, 1184.
- STERZI, J.: Ultravirus e antivirus. Zbl. Bakter. I Ref. 115, 301 (1934).
- Coltura del virus filtrabile tubercolare. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. 118, 376 (1935).
- STEWART, F. H.: Segregation and autogamy in bacteria. A contribution to cellular biology. London: Adlard & Son 1927.
- STRASBURGER, E.: Über periodische Reduktion der Chromosomenzahl. Biol. Zbl. 14, 817 (1894).
- SUKNEFF, W.: Bedeutung avisueller Bakterienformen und Methoden ihrer Entdeckung in Ausscheidungen kranker Menschen und in anderen Objekten. Z. Mikrobiol. 14, 767 (russ.) u. dtsh. Zus.fass. Ref. Z. Hyg. 35, 626 (1936).
- SWEANY, H. C.: The filtrability of the tubercle bacillus. Amer. Rev. Tbc. 17, 77 (1928).
- Notes on life cycle phenomena and filtrability of the tubercle bacillus. J. Bacter. 25, 587 (1933).
- SZULE, DIONYSIUS: Untersuchungen betreffend die filtrierbaren Formen des Tuberkulosebacillus. Beitr. Klin. Tbk. 78, 18 (1931).
- Über die Frage, ob die den filtrierbaren Formen zugeschriebene makroskopische Veränderung spezifisch ist. Beitr. Klin. Tbk. 78, 32 (1931).
- TAGLIABUE, E.: Ricerche sulla pretesa filtrabilità del bacillo di KOCH. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. 92, 540 (1929).
- THOMPSON, WILLIAM P. and M. FROBISHER jr.: The filtrability of the tubercle bacillus. Amer. Rev. Tbc. 18, 823 (1928).
- TOGOUNOFF, A.: Sur les éléments filtrables du virus tuberculeux. Presse méd. 1927, 871.
- TOULOUSE, A., J. VALTIS, P. SCHIFF et F. VAN DEINSE: Virus tuberculeux dans le liquide céphalorachidien d'un dément précoce. C. r. Soc. Biol. Paris 106, 1144 (1931).
- UHER, M.: Entwicklungszyklus bei B. typhi abdominalis. Zbl. Bakter. I Ref. 123, 419 (1936).
- URBAIN, ACH.: Les formes filtrantes du streptocoque gommeux. C. r. Soc. Biol. Paris 97, 1598 (1927).
- VALTIS, J.: Sur la filtration à travers la bougie CHAMBERLAND L₂ du bacille de KOCH provenant d'un pus tuberculeux. C. r. Soc. Biol. Paris 74, 90 (1924).
- Sur la filtration du bacille tuberculeux à travers les bougies CHAMBERLAND L₂. Revue de la Tbc. 5, 218 (1924).
- Sur le sort éloigné des cobayes infectés par voie... C. r. Soc. Biol. Paris 103, 1096 (1930).

- VALTIS, J. et F. VAN DEINSE: Sur la variations des caractères de culture des bacilles issus des éléments filtrables du virus tuberculeux. *Ann. Inst. Pasteur* **51**, 419 (1933).
- — Retour à la forme bacillaire et cultivable de l'ultravirus tuberculeux aviaire après passage sur la poule traitée par l'extrait acétonique de bacilles de KOCH. *C. r. Soc. Biol. Paris* **113**, 1017 (1933).
- — Étude de trois souches de bacilles acido-résistants isolées de cobayes neufs après traitement par l'extrait acétonique de bacille de KOCH. *C. r. Soc. Biol. Paris* **119**, 933 (1935).
- et JEANNE MISIEWITZ: Sur la présence de l'ultravirus tuberculeux dans le sang des femmes tuberculeuses pendant la période de la menstruation. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 7 (1928). *Ref. Zbl. Bakter. I Ref.* **93**, 300 (1929).
- L. NÈGRE, A. BOQUET et A. CERTONCINY: Sur la virulence des bacilles acido-résistants provenant des éléments filtrables du bacille de KOCH. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 1667 (1927).
- et A. SAENZ: Effets conjugués de l'ultravirus tuberculeux et de l'inoculation du bacille bilié de CALMETTE et GUÉRIN chez le cobaye. *C. r. Soc. Biol. Paris* **101**, 351 (1929).
- VAUDREMER, A.: Formes filtrantes des bacilles tuberculeux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **89**, 80 (1923).
- VAUDREMER, ALBERT: Étude biologique du Bacille tuberculeux. Les formes filtrantes. *Beitr. Klin. Tbk.* **77**, 16 (1931).
- VASCELLARI, G.: Contributo allo studio della filtrabilità del virus tubercolare. *Ref. Zbl. Bakter. I Ref.* **90**, 451 (1928).
- VEBER, T. et V. JONESCO: Ultravirus tuberculeux dans le liquide céphalorachidien etc. *C. r. Soc. Biol. Paris* **102**, 113 (1929).
- VERDINA, C.: Ulteriori ricerche sulla filtrabilità attraverso candela di CHAMBERLAND del virus tubercolare. *Giorn. Batt.* **1926**, 208.
- Agglutinierende Wirkung von Chrysoidin und Safranin auf Cholera vibrionen. *Zbl. Bakter. I Ref.* **113** (1927).
- VERGE, J. et G. SERGENT: Les formes filtrables du bacille de KOCH dans les tuberculoses animales. *C. r. Soc. Biol. Paris* **115**, 694 (1934).
- VIERTHALER, R. W.: Anpassung und Lebenserhaltung auf festen Nährböden am Beispiel der Kapselbakterien. *Zbl. Bakter. I Orig.* **139**, 1 (1937).
- VOIT, K.: Über das Verhalten der Bakterien zur Nuclealfärbung. *Zbl. Bakter. I Ref.* **88**, 227, 233. — *Z. exper. Med.* **47**, 183 (1925).
- VOLPINO, G.: Nuovo esperienze sulla filtrabilità del bacillo tubercolare. *Giorn. Batter.* **10**, 114 (1933).
- WAMOSCHER, L.: Über atypische Bakterienformen und ihre Bedeutung. *Zbl. Bakter. I Orig.* **127**, 138 (1932).
- WIESNER, J.: Die Elementarstruktur und das Wachstum der lebenden Substanz. Wien 1892.
- WILKE, E. v.: Über die Formenfülle in Kulturen von *Azotobacter choococum*, 1. Teil. *Bot. Arch.* **90**, 307 (1930).
- WOLLSTEIN, M.: Studies on the phenomenon of d'HÉRELLE with *Bacillus dysenteriae*. *J. of exper. Med.* **34**, 467 (1921).
- YU, ILCHUN: Das Wesen des Fleckfiebertvirus im Lauskörper. *Zbl. Bakter. I Orig.* **121**, 311 (1931).
- ZLATOGOROFF, S. J.: Über die Ätiologie des Scharlachs. Gibt es ein filtrierbares Virus beim Scharlach? *Zbl. Bakter. I Orig.* **113**, 97 (1928).
- ZUELZER, MARG.: Über die WEILSche Spirochäte und deren Beziehungen zu verwandten Organismen. *Sitzgsber. Ges. naturforsch. Freunde Berl.* **1917**, 417.
- ZUKAL: Über den Zellinhalt der Schizophyten. *Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl.* **1896**.

Namenverzeichnis.

Die fettgedruckten Ziffern weisen auf die Literaturverzeichnisse hin, die Zahlen in gewöhnlichem Druck auf die Anführungen im Text.

- Abbae 54.
 Abbot 357.
 Abderhalden 291, 299, 300, 330.
 Abe, Toshio 153.
 Abelin 304.
 Abril 192.
 Ackert, James E. 249, 253.
 Adami 357.
 Adler 331.
 Advier 131, 155.
 Ahlfeld 149, 154.
 Albrecht 2, 22, 363, 390.
 Alessandrini 377, 380, 381, 491.
 Alexander 359, 483.
 Alexeieff, A. 249.
 Alicata, Joseph E. 264.
 Allen, J. A. 249.
 Allix, H. 59, 91.
 Almquist 70, 91, 342, 350, 354, 356, 357, 366, 373, 379, 393, 456, 477, 479, 483.
 Altenburger, E. 298, 330.
 Alterange 22.
 Altmann 369, 370, 465.
 Amato 370.
 Ambroz 371, 410.
 Amos 149.
 Armstrong 100.
 Andersen 378.
 Anderson 488.
 Andervont 138.
 Andrewes 118, 140, 153.
 Andriska 73, 94.
 Angeloff 135, 153.
 Antonio 192, 254.
 Arar, A. 198, 249.
 Archangelski 357.
 Ardin-Welteil 358.
 Arend 317.
 Arlo, J. 249.
 Arloing 100, 375, 483.
 Armand-Delille 377, 483.
 Artigalas 355.
 Arx, von 57, 91.
 Ashford 163, 250.
 Assmann 414.
 Aszódi, Z. 330.
 Atkinson 354, 368.
 Aubertin 377, 483.
 Augustinxe 220, 239, 250, 253, 265.
 Avery 391.
 Avicenna 161.
 Aycock 115, 146, 153.
 Ayoub, George E. 199, 264.
 Baars 127, 155.
 Babes 356, 358, 363, 364, 365, 369, 370, 371, 399.
 Bachmann, G. W. 68, 91, 250.
 Bacigalupo, J. 250.
 Bachaloni 54.
 Badian 396, 479, 483.
 Baena 298, 330.
 Baermann 168, 171, 212, 250.
 Baerthlein 42, 44.
 Baeslack 379.
 Bahrman 359, 367, 483.
 Bail 349, 483.
 Bailey 191, 250.
 Bailly 126, 127, 156.
 Bais, W. J. 250.
 Baker 317, 318, 331, 336.
 Balfour 354, 379.
 Balke 22.
 Balliet 61, 91.
 Balozet 383, 483.
 Bang 377.
 — Dscheng Li 488.
 Baranyi 301.
 Barbacci 81, 98.
 Barber 174, 205, 254.
 Bardoche 339.
 Barduc 60, 91.
 Bardwell 306, 330.
 Barikin 49, 91.
 Barnes, M. E. 204, 205, 290.
 Barnsby 81, 98.
 Barreda 96.
 Barrenscheen 288, 330.
 Barron 330.
 Barry 64, 91.
 Bartels 396, 408, 411, 492.
 Bary, de 392, 483.
 Barykin 28.
 Basile, Cosimo 242, 243, 250.
 Bass 69, 91, 92, 174.
 Bassi, Ugo 250.
 Basu 330.
 Baumann, H. 241, 264.
 Baumberger 306, 330.
 Baur 391.
 Bavay, de 82, 91.
 Bavink 483.
 Beach 138.
 Béchamp 354, 368.
 Beck, M. 91.
 — R. J. 46, 86, 87, 91.
 Becker 7, 22, 315, 333, 337.
 Bedson 110, 133, 141, 149, 153.
 Beerens 377, 483.
 Beijerink 372.
 Beller, K. F. 8, 22, 139, 153, 154, 251.
 Beltran 96.
 Benda 377, 485, 492.
 Benecke 354, 484.
 Beneden, van 377, 484.
 Beneschowsky 288.
 Benke 91.
 Benoy 317, 331.
 Berberian, D. A. 198, 268.
 Bercovitz, N. 251.
 Bergmann 330.
 Bergonzini 359, 484.
 Bergstrand 386, 484.
 Bernard, Léon 484.
 — Mélis 484.
 Bernhauer 310, 311, 330.
 Bernstein 359, 484.
 Berny, P. 251, 266.
 Berry 76, 91, 156.
 Bersin 289, 330, 333.
 Bertarelli 54, 68, 91.
 Bertrand 377, 483.
 Betegh 356, 358.
 Beu 22.
 Beumer 53, 79, 91.
 Bey 239, 251.
 Beyrink 484.
 Barnsby 81, 98.
 Bidanet 22.
 Biedert 358.
 Bienstock 77, 91.
 Bierbaum 138, 153.
 Bierich 318, 330.
 Biermer 57, 92.
 Biggam, A. G. 251.
 Bijl 383, 484.
 Billroth 339, 362.
 Bisceglie 382, 484.
 Bischoff 22.
 Bishop, H. 221, 251, 258.
 Blanc 378.
 Bland 133, 153.
 Blasi, de 53, 54.

- Blasio 377.
 Blechmann 377, **489**.
 Blicck, de 139.
 Bloch 84, **92**, 280, 298.
 Blumenberg **492**.
 Boecker 42, **44**, **92**, 125, 126, 154.
 Böger 302, 330.
 Boer 377, 484.
 Bötticher 89, **92**.
 Bohtz 379.
 Boncin 377, **487**.
 Bongert 12, 17, **22**.
 Bonhoff 53, **92**.
 Bonsignori 295, 300.
 Boquet 143, 375, **484**, **493**.
 Bordes 61, **92**.
 Bordet 386, 387, 395.
 Bordoni-Uffreduzzi 356.
 Bornträger 69, **92**.
 Borsook 288, **330**, **331**.
 Boström 357.
 Botija, Felix Pastor **191**, 251, **257**.
 Botzaris 377, **484**.
 Boudet 53.
 Boulanger 291.
 Boyland, E. 317, **331**.
 — M. E. 317, **331**.
 Bozzolo 191, **251**.
 Bracken 70, **92**.
 Brandt 56, **92**, 314, 371.
 Braunert **22**.
 Brautlecht 52, **92**.
 Breckle 88, **92**.
 Bredemann 359, 476.
 Bregmann, L. **259**.
 Breime 358, 378.
 Brekenfeld, v. 12, **22**.
 Bretey 377, **489**.
 Breusch 19, **23**.
 Biedré 136, 143, **154**.
 O'Brien, Henry 204, **251**, **250**.
 Brindeau 377, **484**.
 Brisac **93**.
 Broadhurst 367, **484**.
 Brock 359, 484.
 Bronfenbrenner 389.
 Brouardel 36, 44, 78, **92**.
 Brown 59, **92**.
 — H. W. 177, **251**, **259**.
 Brücke 465, **484**.
 Brueckener 484.
 Brückner 381.
 Brügel 281, **331**.
 Bruening 176.
 Brumpt 358.
 Brunner 58, **92**.
 Bruns, Hajo 7, 8, **23**, **25**, 42, **44**, 53, 72, 73, 74, 75, 77, **92**, **102**, 158, 159, 160, 162, 165, 167, 169, 173, 174, 182, 184, 185, 186, 189, 190, 245, **251**.
 Bryan, Edwards 161.
 Buchanan 379.
 Budd 46.
 Buddingh 122, **154**.
 Bürger 41, 42, **43**, **44**.
 Bürgers, J. **44**, 361, **484**.
 Bütschli 465, **484**.
 Bugnion **291**.
 Burand **492**.
 Burbury 110, 141, **153**.
 Burnet 382.
 Burström 294, **335**.
 Busch, P. 44.
 Busnion 191.
 Bijl, J. P. 112, 118, **153**.
 Cabral, C. M. da 80, **92**.
 Cache 357.
 Cadbury, W. W. **251**.
 Cains, J. F. **252**.
 Caldwell, E. 173, **252**.
 — Fr. 173, **252**.
 Caleja 19.
 Callan, John **92**.
 Callerio 383, **484**.
 Calmette 355, 375, 376, 377, **484**, **493**.
 Camara-Rocha 53.
 Canovas, Abril 192, **254**.
 — R. 192.
 Cantacuzène 372.
 Cantani 381.
 Canti 133, **153**.
 Capaldi 325, **337**.
 Capuani 485.
 Carpano 355.
 Carillon 393.
 Carr 224, **252**.
 Carran, Antonio 76, **92**.
 Carré 110, 139, **156**.
 Carrières, Dionis des 83, **92**.
 Carvalho, Lopo de 84.
 Casagrandi 371, 380, **485**.
 Cassedebat 83, **92**.
 Castaneda 480, **485**.
 Castle, W. B. **263**.
 Cathoire 35, 36.
 Cech 377, **485**.
 Ceci 393.
 Celakowski 347.
 Certonciny 375, **493**.
 Chamberland 374.
 Chamisso, A. v. 346, 351.
 Chandler 165, 173, 200, 201, 202, 209, 210, 225, 228, 230, 235, 240, 241, **252**, **253**.
 Chantemesse, A. 53, 62, 78, **92**.
 Chapin, Charles W. 80, **92**.
 Charchanski 485.
 Charrin 61, **93**.
 Chase 486.
 Chaudhri, I. R. 201, **268**.
 Chaudon 62, **93**.
 Chauzy **253**.
 Cholewa 318.
 Christiani 326.
 Cilento **253**.
 Ciuca 386.
 Clark, W. M. 283, 288, 303, 314, **331**, **332**.
 Clauberg 377, 380, **488**.
 Claussen **23**.
 McClean 119, **155**.
 Cleaveland **486**.
 Cluver 244, **253**.
 Cluzon 62, **93**.
 Cofféy 122.
 Cohen 331.
 Cohn, F. 354, 357, 361.
 Colbert 293, **333**.
 Collignon 80, **93**.
 Colomiatti 191.
 Conant 295, 306, **331**.
 Concato 191.
 Conradi 53, 54, 64, 66, 86, **93**, 357.
 Conseil 144.
 Constantinesco 378, 488.
 Convelaire 375.
 Coolidge, T. B. 306, **331**.
 Cooper, A. T. **253**.
 Cornet 357.
 Corniel 78.
 Cornil 356.
 Cornils 485.
 Cort, W. W. 173, 206, 207, 208, 221, 226, **253**, **255**, **256**, **262**.
 Costa Cruz, da 389.
 Costa-Mandry **94**.
 Costa, S. F. Gomes da **263**.
 Cottrell, H. B. 222, **258**.
 Couland 377, **485**.
 Coulter 306, **336**.
 Covell 126, 148, **154**, **254**.
 McCoy, O. R. **261**.
 Craigie 112, 115, **154**.
 Crawford 149.
 Crawley **254**.
 Crodal **154**.
 Crookshank 356.
 Cros-Décam 128, **154**.
 Cross, S. H. **255**, **259**.
 Cruz 175, **254**.
 Cumming 218, **254**.
 Cunha, da 408, 410, 411, **485**.
 Cunningham 341, 351, 357, 359, **485**.
 Custer **93**.
 Czaplewski 356.
 Dahe, O. **331**.
 Daniel 86, **96**, **254**.
 McDaniels 381, **485**.
 Danysz 389.
 Darling, S. T. 205, **254**.
 Darriba 192, **254**.
 Darwin 369.
 David **254**.
 Davis 235, **254**.
 Day, B. H. **254**.

- Dean, Archibald 76, **93**.
 Debelic 7, **25**.
 Debré 128, **154**.
 Degkwitz 144, **145**.
 Deinse, van 375, **490, 491, 492, 493**.
 Deloës 486.
 Delorme, E. 70, **93**.
 Demole 302, **331**.
 Demuth 62, **93**.
 Derrien 358.
 Dessy 383, **485**.
 Destéfano 254.
 Deyke 371.
 Dickens 318, 321, **331**.
 Dideboulidzé 195.
 Didebulidse, G. 195, **260**.
 Diego 191.
 Diehl 301, **331**.
 Diemerbrock 117.
 Diénert 74, **101**.
 Dienes 367, 381, **485**.
 Dietrich 304, 371, 379.
 Dikmans 254.
 Dios, R. L. **256**.
 Dobell 392.
 Dobrotjko 359.
 Docherty 173, **254**.
 Dönitz 55.
 Doerfler 79, **93**.
 Doerr, R. 110, 111, 112, 143, **154, 373, 400, 401, 485**.
 Doflein 392, 407.
 McDonagh 392.
 MacDonald, T. F. **261**.
 Donatien 144, **154**.
 Donomae, I. **254**.
 Dorisy 74, **93**.
 Doubrow, S. **256**.
 Dowdeswell 364, **392**.
 Doyen 80, **93**.
 Doyle 377, **485**.
 Dreher 23.
 Dresch 80, **93**.
 Drew 317, **331**.
 Dreyfuss-Brisac 78.
 — M. M. L. 53, **93**.
 Drigalski, von 86, 87, **93**.
 Droba 356, 391.
 Drobotjko 485.
 Dscheng-Li 377.
 Dubini 162.
 Dubrowinski, S. B. 28, 29, **44, 49, 75, 93, 194, 254, 253, 259**.
 Dünschmann 57, **93**.
 Dufour 483.
 Dufourt 375.
 Dufraisse, Ch. **335**.
 Dujardin 361.
 Dulzetto 303, **335**.
 Dumas 255.
 Durand, H. 375, 377, **485**.
 — Henri 485.
 — Henrich 485.
 Durieux 131, **155**.
- Dutton 69, **93, 355, 485**.
 Dybowski 70, **93**.
- Eagles 122, **155**.
 Eberbeck 138, **153**.
 Eberth 46, 53.
 Ebihara **332**.
 Edlbacher 296, **331**.
 Ehlers 357.
 Ehrenberg 353, 354.
 Ehrlich 278, 279, 280, 296, **331**.
 Eichhorst 60, **93**.
 Eichler 282, 283.
 Einhauser 298, **336**.
 Einstein 401.
 Eisenberg 371.
 Eisenschütz 370, **485**.
 Eisma, M. **255**.
 Elkes 377, **485**.
 Ellermann 355.
 Elliot, J. J. **255, 317, 318**.
 Ellis 288, **330, 354, 356, 485**.
 Emanuels 380, **485**.
 Emmerich 46, 371, 385.
 Enderlein 349, 350, 378, 394, 407.
 Ermengem 393.
 Ernst 354, 356, 364.
 Escher 19, **23**.
 Espié, A. **255**.
 Etschelar 76.
 Euler, v. 291, 292, 315, **331**.
 Ewart 357.
- Faber, v. 397.
 Facciola **255**.
 Fahlen 306, **330**.
 Falk 61, **93**.
 Fantham 355, 358, 392.
 Faust, E. C. **255**.
 Fausto **96**.
 Fedorowitsch 357, 358.
 Fejgin 485.
 Feisler 383.
 Felix 199, **251, 255, 292**.
 Felsenfeld 377, **486**.
 Ferran 391, 392, 393, **486**.
 Ferran Jaime **486**.
 Ferranti 384, **486**.
 Feulgen 408, 410, 411, **486**.
 — R. **486**.
 Feygin 380.
 Ficket 318.
 Fieser 295.
 Findlay 131, 132, **154, 155**.
 Finkelnburg 83, **93**.
 Finkler 355, 357, 364.
 Firket **334**.
 Firtsch 355, 357.
 Fischel 356.
 Fischer 359, 370, 404, 406.
 — B. 53, 54, 85, **93, 243, 244, 255**.
- Fiscoeder, E. **255**.
 Fishberg, E. H. 306, 307, **331**.
 — u. Dolin **331**.
 Fisher **489**.
 Fitch 288, **337**.
 Flatan, G. 53, 54, 85, **93**.
 Fleischmann 282, **335**.
 Flemming 465, **486**.
 Flexner 149.
 Floyd 486.
 Floyde 377.
 Flu 380.
 Fockes 363.
 Fodor, J. v. 82, **93**.
 Förster 392.
 Follenfant 33.
 Fonseka 383, **486**.
 Fontes 357, 358, 370, 374, **486**.
 Ford, W. **93**.
 Forsgreen 301.
 Forster **255**.
 Fortner 133, 138, 140, 141, **154**.
 Foster, A. O. **255, 259**.
 Foulon 383, **486**.
 Fränkel 63, **94**.
 Franke 18.
 Fratini, F. 62, 83, **94**.
 French William O. **268**.
 Frenkel 118.
 Freund 73, 94, 349, **486**.
 Frey 71, **94**.
 Frickinger **23**.
 Friedberger, E. 29, 44, 46, **388, 486**.
 Friedheim, E. A. H. **332**.
 Friedländer 394.
 Frisch 302.
 Froehlich 162.
 Frommann 465.
 Fromme 8, **23, 25**.
 Frommüller 52, 58, **94**.
 Frosch 139.
 Frost, W. H. **94**.
 Fruton 288, **332**.
 Fülleborn, F. 162, 163, 236, **237, 238, 255, 256**.
 Fürstener 134.
 Fürth 8.
 Fuhrmann 349, 355, 365, 390.
 Fujita **332**.
 Fukudu **255**.
 Fulton, J. S. von 52, 67, **94**.
 Furunsaki 333.
- Gabbe 296, 299, **332**.
 Gac, Le 241, **256**.
 Gaertner, August 29, 40, 42, **43, 44, 54, 57, 63, 69, 94, 95, 97, 98, 251**.
 Gaethgens 88, **94**.
 Gaffky 46, 52, 53, 60, **94, 356**.
 Gagyí 301, **332**.
 Gaidukow 390.
 Galbucci, N. 78, **94**.

- Gallagher, J. F. 256.
 Gamaleja 70, 94, 349, 391.
 Gambucci 53.
 Gander 300, 332.
 Ganguli 288, 332.
 Gardner 256.
 Garin, Ch. 256.
 Garrido-Mortales 76, 94.
 Gaskell-Graef 19.
 Gasis 358.
 Gaspar 377, 486.
 Gastinel 111.
 McGavran, Edward G. 250.
 Gaye, M. J. 253.
 Gebhardt, L. P. 147, 148, 156.
 Geddes 357.
 Gegenbauer 56, 94.
 Gelli, Giuseppe 256.
 Genersich 53, 85, 94.
 George, W. E. 94.
 Georgevitch 357.
 Gerhardt 58, 94.
 George 74.
 Gersch 322.
 Geweniger 12, 23.
 Ghalib 382, 487.
 Ghalioungui, P. 251.
 Ghosh 332.
 Giard 372.
 Gibbs, H. D. 331.
 Giemsa 408, 414.
 Gieson, van 19.
 Giglioli, Giorgio 256.
 Gilbert 372.
 Gildemeister, E. 28, 44, 116, 139, 148, 149, 150, 154, 386.
 Gilowitsch 377, 487.
 Ginnta 256.
 Gins 43, 44.
 — Heinrich A. 103, 106, 114, 118, 119, 122, 129, 135, 137, 139, 140, 141, 142, 154.
 Giovanni 98.
 Gips 134.
 Girond 303, 332.
 Giršavičins 288, 332.
 Glässer 12, 23.
 Glamser 23.
 Gleitsmann 72, 94.
 Glover 383, 486.
 Gloyne 383, 486.
 Gmünd 46.
 Goebel 349, 486.
 Goerttler 8.
 Goitia, Filomeno 256.
 Goldschmidt 467, 486.
 Gomez 96.
 Gonder 392, 486.
 Goodey, T. 256.
 Goodpasture 122, 154.
 Googe, J. L. 222, 258.
 Gordon, M. H. 112, 154.
 — R. M. 256.
 Gorman, E. 102.
 Gosh 288, 332.
 Gotschlich 372.
 Gott 379.
 Gottstein, A. 94.
 Gräning 23.
 Gräve 53, 54.
 Graf 359.
 Gram 414, 458.
 Gramaševski, L. 257.
 Grandclaude 383, 486.
 Grant, J. B. 206, 208, 253, 256.
 Grassberger 350.
 Grassi 162, 168, 173.
 Gratia 387, 486.
 Grau 60, 94.
 Graubner, Friedrich 256.
 Grebe 23.
 Green 288, 306, 332.
 Gregersen 383, 486.
 Gregory 154.
 Greig-Smith 357.
 Greville 317, 331.
 Griebel 300, 332.
 Griesinger 162.
 Griffith 383, 486.
 Grisar 71, 94.
 Groth 111, 120, 154.
 Gröh 359, 486.
 Gross 391.
 Grover 70, 94.
 Groove 256.
 Grünbaum 52, 64, 94.
 Grüneberg 65, 94.
 Grüttner 23.
 Gruschke 12, 23.
 Guéneau de Mussy 60, 94.
 Guérin 493.
 Guilliermond 369, 486.
 McGuire 126, 148, 154.
 Gundel, Max 40, 155, 157.
 Gundlach 98, 100.
 Gupta, C. R. das 262.
 Gustafson 256.
 Gutschmidt 41, 44, 45.
 Haag 341, 351, 359, 360, 456, 486.
 Haagen 106, 115, 116, 131, 133, 150, 154.
 Haas 372.
 Haase 64, 94.
 Hababon-Sala 384.
 Haberkorn 363, 391.
 Hackenthal 108, 139, 154, 155.
 Hacker 205, 254.
 Hadi 23.
 Hadley 138, 342, 380, 386, 388, 395, 486.
 Häckel 369.
 Haegler 58, 94.
 Hagemann 70, 94.
 Hahn 75, 94, 95, 282.
 Hall, Maurice C. 176, 216, 217, 257.
 Halliday, Charles 95.
 Hallier 339, 357.
 Hamel 337.
 Hammerl 340, 349, 373.
 Hampton, G. G. 257.
 Handuroy 374, 380, 382, 388, 486, 487.
 Hanke 302, 332.
 Hankin 53, 54, 85, 95.
 Hanriot 53, 54, 95.
 Hansen 142, 156, 356, 363, 365.
 Hanser 61, 95.
 Hanstein 369.
 Haranghy 76, 95.
 Harde, Edna 122.
 Harris 302.
 Hart 59, 95.
 Hartig 385.
 Hartleb 354, 391.
 Hartmann 355, 391, 466, 467, 486.
 Harvay 222.
 Harvey, R. H. 258.
 Hasselbach 292, 301, 332.
 Haselberg, v. 61, 95.
 Haslam, J. F. C. 257.
 Hassler, E. 237, 257.
 Hauser 364.
 Hausheer, W. C. 173, 257.
 Hausheer-Herrick 173.
 Havard 317, 332.
 Hawkins 332.
 Hawthorn 356.
 Hayt 361, 487.
 Headlee, W. H. 239, 257.
 Healy 379.
 Hecke 141, 155.
 Hedry 336.
 Heelsbergen, van 137, 139, 155.
 Hees, Hermann 257.
 Heft 370.
 Heidenhain 61, 95, 369, 443, 465, 487.
 Heine, Wilhelm 157, 158, 251, 257.
 Heinrich 358.
 Heitzmann 465, 487.
 Hellström 314, 331.
 Helm 111, 155.
 Helmert 296, 335.
 Helmkampf 61, 95.
 Helmy, M. 239, 250.
 Helwig 61, 95.
 Henle 401.
 Henneberg 368.
 Henrijean 81, 95.
 Henrik 377.
 D'Hèrelle 342, 352, 385, 386, 387, 388, 395.
 Herhold 75, 95.
 Hermann 162.
 Hernandez, Pacheco Diego 257.

- Herrick 486.
 — C. A. 257.
 Herrwerden 407.
 Hertwig, Günther 321, 332, 487.
 — O. 443, 465, 466, 467, 487.
 — Paula 321.
 Hervey 358.
 Herzog 372.
 Hesse 67, 95.
 Hetch 373.
 Hetsch, H. 42, 44, 54, 96.
 Heydon, C. A. 257.
 Heyfetz 288, 332.
 Hibler 371.
 Hidetake 318, 332.
 Hildebrandt 7, 23.
 Hill, H. W. 92.
 — Rolla B. 173, 229, 230, 232, 253, 257.
 Hille 11, 23.
 Hindle 355, 357, 358.
 Hintersatz 19, 23.
 Hippokrates 46, 161.
 Hirst, L. F. 257, 258.
 Hirt 148, 149, 155.
 Hobbing 23.
 Hobsom, Sam 258.
 Hochwald 301, 332, 336.
 Hock 12, 23.
 Hoehn 291, 332.
 Hoffman, W. A. 255.
 Hoffmann 379.
 — W. 42, 44.
 — W. H. 115, 155.
 Hofmeister 346, 487.
 Holmes 332.
 Holst 82, 95, 313, 315, 332, 333.
 Holtz 297, 299, 301, 316, 333.
 Home 118, 128, 129.
 Hopkins 300, 333.
 Hornkohe 64, 95.
 Hornung 77, 95.
 Hort 487.
 Horton 71, 95.
 Horvath, D. E. 95.
 Hosone, Sanzo 258.
 Howard 51, 95.
 — H. H. 258.
 Hoyt 148, 149, 155, 156.
 Hrach 122.
 Hu 359, 487.
 Hudson, E. H. 258.
 Hübener 55, 90, 95, 378.
 Hübner 379.
 Hübschmann 377, 487.
 Hülphers 7, 23.
 Hueppe 65, 356, 391.
 Huffman 288, 330.
 Hughes 154.
 Huhn 337.
 Hung, Lee-Lu 174, 258.
 Hunt 71, 95.
 Hussameddin 258.
 Hutchinson 360.
 Ido 378.
 Ilchuh-Yu 481, 493.
 Ilvento, A. 193, 260.
 Immendorf 387.
 Imsenecki 360, 487.
 Inada 355, 378.
 Inon 383, 487.
 Inouye 135, 156.
 Irons 71, 96.
 Isabolinsky 75, 95, 377, 487.
 Ishikava 317.
 Ishikawa, S. 209, 258, 333.
 Israel 122, 357.
 Israelsky 360, 487.
 Issatschenko 360, 487.
 Iwanow 110, 111, 155.
 Iwanowski 373.
 Izar 388.
 Jackson 76, 88, 95, 96.
 Jacobi 58, 95.
 Jaccoks, W. P. 200, 202, 203, 258.
 Jäger 81, 95.
 Jaeger, Carl 258.
 Jahnel 319.
 Jaksch, von 53, 54, 87, 96.
 Jakobj 443.
 Jameson 42, 44.
 Jancsó u. Janszó 319, 333.
 Janer, José L. 255.
 Janet 347.
 Jansen 294, 333.
 Jecic 127, 135, 155.
 Jeffreys 288, 296, 331.
 Jeney 301.
 Jenkins 359, 476, 485.
 Jenissen 90, 96.
 Jensen 446.
 Jimenez 96.
 Jiménez 76.
 Jitta, J. 121, 189, 258.
 Joannides, G. 96.
 Jörgensen 368.
 Joffe 293, 333.
 Jogeux 191.
 Johnson 292, 333, 337.
 Johnstone, H. G. 254.
 Jokisch 316, 337.
 Jolliffe 293, 333.
 Jones 354, 372.
 — Charles A. 255.
 Jonesco 377, 487, 493.
 Jongh, de 111, 155.
 Jordan 71, 96, 315, 333.
 Josias, A. 82, 96.
 Jost 377.
 Jouhaud 357.
 Joumans 300.
 Joung, A. L. 258.
 Jovin 377, 489.
 Jowett 289, 333.
 Joyeux, Ch. 258.
 Joyet-Lavergne 303, 323, 333.
 Judenitsch, A. 95.
 Jürgens 29, 44, 343, 344, 487.
 Julia 122.
 Junack 17, 23.
 Jusatz 301, 330, 333.
 Kaczynski 89, 96.
 Kahn 359, 487.
 Kaiser 53, 54, 70, 88, 96.
 Kalantarian, E. W. 258.
 Kalle 330.
 Kallert 6, 23.
 Kamada 382, 487.
 Kamen 83, 96.
 Kamentzewa 139, 155, 154, 156.
 Kampanejez 49, 91.
 Kanazawa 127.
 Kaneko, T. 268.
 Kapeller 90, 96.
 Kapp 282.
 Karlinski 53, 96.
 Karrer 296, 333.
 Karsten 354.
 Karuth 359, 378.
 Kas 395, 487.
 Kathe 23, 76, 96, 366, 487.
 Kather 297, 333.
 Katona 128.
 Katsurada 255.
 Kattein 91.
 Kauffmann 43.
 Kayser 7, 23, 24, 138, 153.
 Kedzior 357.
 Keeser 289.
 Keilin 280, 332.
 Kelch 23.
 Keller 145, 155, 383, 487.
 — A. E. 221, 222, 258, 262.
 Kellermann 373.
 Kendal 317, 332.
 Kendall 79, 96, 383, 487.
 Kendrick, J. F. 200, 202, 258, 261.
 Kerüiker 74, 96.
 Kermogant 358.
 Kerp 23.
 Kerr, J. Austin 221, 263.
 Kerschensteiner 46.
 Kevork 359, 487.
 Khalin, M. 259.
 Khall, M. 258.
 Kimura 333, 488.
 Kimpen 64, 96.
 King 163, 289, 336, 379.
 — Payne, Florence 249.
 Kingsbury, A. Neave 259.
 Kirchenstein 358.
 Kirchoff 7.
 Kirk, J. Balfour 268.
 Kirstein 69, 72, 96.
 Kisskalt 77, 96.
 Kitchen 131.
 Klebs 349, 350, 354, 358, 362, 364, 365, 368, 390, 488.

- Klein 8, 69, **96**, 357, 393, 465, 488.
 Klemperer 330.
 Klieneberger, E. 349, 389, 398, 488.
 Klimek 486.
 Kling 146.
 Klöckner 25.
 Klusmann 315, **331**.
 Knapp 378.
 Knöpfelmacher 111, **155**.
 Knoll 358.
 Knorr, M. 29, **44**, 72, **96**.
 Koblmüller 399, 403, 488.
 Koch **23**, 27, 30, 43, 46, 47, 52, 53, 292, 293, **333**.
 — J. 125.
 — R. **339**, 342, 343, 353, 354, 356, 358, 362, 364, 369.
 Kodoma 106, 154.
 Kodruja 127, 155.
 Kölliker 465.
 Köörgardal 73, **96**.
 Köser 8, **24**.
 Köster 330, **333**.
 Köstlin 58, **97**.
 Köves 149, 155.
 Kofoid, Charles A. 174, **259**.
 Kofoid-Barber 173.
 Kohlbrügge 372.
 Kollath, W. 269, 291, 292, 294, 305, 312, 313, 317, 324, **333**, **334**, 488.
 Kolle 42, **44**, 54, **96**, **97**, 144, 155, 371, 373.
 Konradi 53, 54, 89, **96**.
 Konrich 40, **44**, 53, 54, 86, 88, **97**.
 Korke, Vishnu T. **259**.
 Kornstädt 68, **97**.
 Korschun 88, **97**.
 Kossel 407, 488.
 Koudriavetzeva **490**.
 Kourieskij 485.
 Kowalski 53.
 Krähenberg 7.
 Krakowska 488.
 Kramer 146, **153**.
 Kranzfeld 194, 195, **254**, **255**.
 Kraus **155**.
 Krause 141, **154**.
 Kreglinger 61, **95**.
 Krehnke, W. 43, **44**.
 Kreitmaier 298.
 Krokiewicz 84, **97**.
 Krückeberg 154.
 Kruis 390.
 Krukowsky 480.
 Krumeich 146, 147, **156**.
 Kruse 66, 67, 69, **97**.
 Krzemieniewska 360, 488.
 Krzystalowicz 392, 488.
 Kübler 53, 54, 84, **97**.
 Kühnau 301, 305, **334**.
 Künstler 355.
 Küster, E. 43, **44**.
 Kuhn 291, **334**, 342, 349, 386, 396, 403, 477, 488.
 Kuhnert 106, 112, 122, 129, 135, 137, **154**, **155**.
 Kutscher, K. H. 42, **44**, **97**, 356.
 Kuteistschikow 377, 488.
 Kuttner 387.
 Kutzler 300.
 Kuy 368.
 Kuzela 410, 488.
 Kwel, W. S. **256**.
 Labal 161.
 Lachner-Sandoval 372.
 Laclan 288, **334**.
 Lacomme 375, 377, **384**, **485**, **491**.
 Lacounne 484.
 Lahiri 126, 148, **154**.
 Laigret 131, **155**, **156**, **490**.
 Lajoux **93**.
 Lake, G. G. **259**.
 Lallement, Avé M. 213, **259**.
 Lambert 122.
 — S. M. 217, **259**.
 Lambinet, J. 189, **259**.
 Lampert 316, **334**.
 Lamson, P. O. 177, **259**.
 Landazuri, de 191, **250**.
 Landsberg, J. W. **255**, **259**.
 Landsteiner 146.
 Landouzy 376.
 Lane, C. L. 173, **259**.
 Lang 330.
 Lange, B. 383, 488.
 — L. 488.
 — Linda R. 488.
 — Ludwig 377, 384, 488.
 Langendorf 315, **334**.
 Lankester 363.
 Laplagne **335**.
 Laser 318, **334**.
 Laszt **337**.
 Lathan 63, **97**.
 Lauber **334**.
 Laughlin 51, **97**.
 Lavergue, J. 177, **259**.
 Leach, Florence Dixon **260**.
 — L. N. **250**.
 Leathers 221, **258**.
 Lebailly 481.
 Lechaux 318, **334**.
 Lécuyer 63, **97**.
 Ledingham 112, 113, **155**.
 Lee, van der 383, 488.
 Lee-Lu 174.
 Leger, D. Marcel **260**.
 Lehmann 290, **334**, 372.
 — W. 120, 122, **155**.
 Lehr 7, **24**.
 Leichtenstern 162, 165, 167, 168, 169, 172.
 Leichtentritt **334**.
 Leishman 355, 358.
 Leitner 71, **97**.
 von Leliwa 70, **97**.
 Lemaire 76, **97**.
 Lépine 378.
 Lerche, Martin 1, 8, **24**.
 Lesbre 383, **486**, **487**.
 Lestoquard 144, **154**.
 Lettré 325, 499.
 Letzerich 52, **97**, 362.
 Leukart 162.
 Leuthardt 296, **331**.
 Levaditi 118, 137, 378, **488**.
 Levy 69, **97**, 357, 390.
 Lewis 89, **97**.
 Leydig 465, 488.
 Li 122.
 Lieben 316.
 Liebermeister 52, 57, **97**, 371.
 Lieck 299.
 Liefmann **251**.
 Limburg 315.
 Linck 68, **97**.
 Lindemann 377, 488.
 Linden 282.
 Lindner **24**.
 Lindtrop, Harry 195, **260**.
 Lintschewskaja 359, **485**.
 Lisboa **97**.
 Lissner, L. **260**.
 Li Yuan 378, 488.
 — Po 488.
 Lloyd 131.
 Lockwood 288, **337**.
 Lode 69, **97**.
 Lodenkämper 361, **484**.
 Löbker 159, 182, 185.
 Loeffler 111, 139, 140, 146, 155, 393.
 Löhlein 241, **260**.
 Löhns 342, 354, 355, 366, 369, 370, 379, 392, 418.
 Lörincz, Ferenc. 193, **260**.
 Lösener 53, 54, 84, **97**.
 Löw 385.
 Löwenstein 90, **97**, 377, **489**.
 Loewenthal 358.
 Loewy 82, **97**.
 Logemann 289, **330**.
 Lohmann 289, 292, 315, **334**.
 Lohmer 66, **97**.
 Lohmis, P. 489.
 Loir 53, 78, **97**.
 Lominski 359, **489**.
 Loos 159, 162, 165, 167, 169, 170, 182.
 Lopo de Carvalho **97**.
 Lorenz 58, **97**.
 Lotze **334**.
 — H. 43, **44**.
 Lourens 379.
 Lucan 161.
 Lucksch 378, **489**.
 Lucretius 161.
 Ludorff **24**.
 Lumdsen 71, **97**, **98**.
 Lund **24**, 299.

- Lund u. Lieck **334**.
 Lundegardh **489**.
 Lundegardt **466**.
 Lundegarth **467**.
 Lutrario, A. **193, 260**.
 Lutz **356, 365, 403**.
 — A. **260**.
- Maassen** **349, 356**.
 Machwiladse, N. **195, 260**.
 Mäckel **251**.
 Maeda **334**.
 Mafoncci **355**.
 Magliano **77, 98**.
 Maher **358, 365**.
 Mahlo **334**.
 Maione **90, 98**.
 Maitland **110, 122, 141, 153**.
 Makhviladzé **195, 260**.
 Malassez **358, 364**.
 Malfitano **366**.
 Malkowa, M. N. **264**.
 Malmgren **98**.
 Malvoz **84, 98, 189, 260**.
 Manalang, Christobal **212, 260**.
 Mancke **41, 45**.
 Manninger **144**.
 Mansfield, W. **331**.
 Manouélian **378, 489**.
 Manouvriez **260**.
 Maplestone, P. A. **201, 260**.
 Marcantonio **377, 489**.
 Marchaux **358**.
 Marcuci **288**.
 — A. D. **334**.
 Marek **148**.
 Mariano **192, 254**.
 Marie **118**.
 Marino **383, 489**.
 Marpmann **53, 79, 98, 356, 364, 399, 489**.
 Marrassini **372**.
 Marsh **301, 334**.
 Martin **24, 82, 98, 379**.
 — S. H. **261**.
 Martini **295, 300, 335**.
 — E. **27, 28, 43, 44**.
 Martinotti **81, 98**.
 Martins, C. **331**.
 Martoadmodjo **383**.
 Marx **357**.
 — Alberta **264**.
 Maschmann **296, 335**.
 Mathis **131, 155**.
 Mattei **303, 335**.
 Matthäi **292**.
 Matthes **53, 86, 98**.
 Matzuschita **349**.
 Mawson **307, 317, 331, 335**.
 May-Grünwald **414**.
 Mayer **24, 53, 54, 87, 98**.
 — M. **260**.
 Mazzitelli, M. **193, 260**.
 Medes **299, 335**.
 Megaw, J. W. D. **261**.
- Meier **356, 357, 369, 370, 371**.
 Meio, de **330**.
 Meiroski **355, 356, 358, 365, 390**.
 Meissner **388, 486**.
 Meissonier **98**.
 Melchior-Koopmann, P. C. **261**.
 Melia **96**.
 Mellanby **294, 335**.
 Mellon **359, 377, 393, 489**.
 Meltzer **301**.
 Memmo **74, 98**.
 Mencil **370**.
 Mense **52, 98, 261**.
 Merck **335**.
 Metschnikoff **358**.
 Mesnil **98**.
 Meunier **81, 98**.
 Meyer **407, 467**.
 — K. F. **3, 24**.
 — R. **24**.
 — -Breda **15**.
 Mhaskar, R. S. **261**.
 Michael **78, 98**.
 Michel **46, 53, 56, 98**.
 — H. **36, 44**.
 Middendorf **24**.
 Miesiwisz **375, 493**.
 Miessner **8, 24, 127, 155**.
 Mignon, A. **30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 39, 40, 42, 44**.
 Migula **370, 373**.
 Milbradt **12, 24**.
 Miller **77, 98**.
 — D. G. jr. **258**.
 Mills **81, 98**.
 Minami **335**.
 Minchin **371**.
 Minervin **477, 489**.
 Minot **259**.
 Miquel **85, 98**.
 Mirra, Guido **261**.
 Möller, F. F. **337**.
 Möllers **74, 98**.
 Mörs **53**.
 Moers **78**.
 Molgavkar **355**.
 Mohrmann **75, 98**.
 Mollard **132, 155**.
 Mollow, W. **261**.
 Molloy **259**.
 Molnar **316**.
 Monaldi **492**.
 Mondolfo **377, 489**.
 Monte **54**.
 Montremartini **383, 489**.
 Moore **148, 155**.
 Morales **51, 76, 98**.
 Morat **78, 100**.
 Morawitz **298, 335**.
 Morek **355**.
 Morgan **58, 98**.
 — Julia **261**.
 — M. T. **261**.
 Morosowa **384, 489**.
- Moser **24**.
 Mosonui **292**.
 Mounier, H. **256**.
 Mouren, Ch. **335**.
 Mtschelidse, L. S. **261**.
 Much **358, 372, 374**.
 Muchlinski **17, 22**.
 Muckenfuss **122**.
 Mühlens **355, 391**.
 Müller **251**.
 — -Claus **24**.
 — E. **98**.
 — P. Th. **42, 44, 58, 59**.
 Muench, H. **261**.
 Münsterer **120, 154**.
 Mukerjee **288, 330**.
 Mukerji, A. K. **201, 252, 260, 261**.
 Mulas **126, 155**.
 Mulli **326, 334, 336**.
 Muniz **408, 410, 411, 485**.
 Munter **387, 388**.
 Murphy **41**.
- Nachtigall, G. **43, 45**.
 Nägeli **339, 341, 350, 467**.
 Nagel **141, 156**.
 Nagoya, Takeguma **261**.
 Nakahara **318, 332, 337**.
 Nakajima, Katsumi **261, 262**.
 Nakayama **372**.
 Napier, L. E. **262**.
 Narita, Sadaaki **262**.
 Nasta **377, 489**.
 Nauck **106, 155**.
 — Ernst G. **226, 62**.
 Nazmi, M. **239, 250**.
 Neal **381, 485**.
 Nedelkovitsch **359, 489**.
 Nederveen, van **137, 138, 155**.
 Nègre **375, 377, 484, 489, 493**.
 Neisser **356**.
 Nélis **377, 489, 490**.
 Nerlich, G. **39, 45, 49, 70, 99**.
 Netter **146**.
 Neufeld, F. **29, 42, 45, 53, 54, 84, 97, 118, 336**.
 Neukirch **357, 370, 372**.
 Neumann **53, 86, 98, 368, 372, 408, 411, 490**.
 Neuweiler **299, 300, 335**.
 Ney **290, 337**.
 Nicholson **357**.
 Nicolau **118, 137, 155**.
 Nicolle **131, 144, 155, 358, 378, 481, 490**.
 Niederberger **300, 332**.
 Niericker **59, 99**.
 Nilsson **293, 335**.
 Ninna, C. **490**.
 Ninni, C. **359, 377, 490**.
 — M. C. **490**.
 Nithsch **488**.
 Nocard **358**.
 Noetel **54, 86, 99**.

- Noguchi 355.
 Norman 173.
 Novy 378, 393.
 — Fr. 53, 77, 101.
 — J. A. de 262.
 Nuss 301.
 Nyman 68, 99.
- Odenan, Isidor Castillo 256.
 Oehme 291, 332.
 Oerskov 381.
 Oesterlin 320, 335.
 Ogata 387, 490.
 Ohlmüller, W. 42, 45, 68, 86, 91.
 Ohtawara 121.
 Okada, Ryoichi 262.
 Oldt 207.
 — F. 262.
 Olin 76, 99.
 Olitzki 481.
 Olivier 79, 99.
 Ollerig 243.
 Olzscha, R. 43, 45.
 Omodei 162.
 Opitz 305, 335.
 Orenstein 244, 255.
 Orr 377, 485.
 Ostertag, v. 24.
 Otto 387, 388, 490.
 — G. F. 221, 262.
 Overton 347.
 Overweg 51, 52.
 Overweg 99.
 Owey 377.
- Paaschen 106, 155.
 Pacheco, Hernandez 191.
 Pacheo, G. 74, 99.
 Pagliani 191, 251.
 Pagliaro 54.
 Paisseau 377.
 Palante 490.
 Pallaske 24.
 Panek 377, 490.
 Pape 141.
 Papp 128.
 Park 391.
 Parkinson, G. 44.
 Parona 162, 173.
 Partearroya, de 377, 390.
 Pascher 369, 390.
 Pasquale 54, 90.
 Passerat 79, 99.
 Pasteur 124, 280.
 Pastor 251.
 Payer 52.
 Payne, F. K. 249, 250, 253, 262.
 — G. C. 250, 253, 262, 263.
 Pearse, A. S. 173, 257.
 Pearson, H. R. 262.
 Pedell 99.
 Peiper, O. 262.
- Peisor, O. 262.
 Péju u. Rajat 349.
 Pekarek 337.
 Pelc, J. 65, 99.
 Penkert 66, 99.
 Penris, P. W. L. 261.
 Penso, G. 170, 262.
 Peragallo 141, 155.
 Péré 82, 99.
 Perera, David 262.
 Peretti 296, 335.
 Pergher, J. 263.
 Periti 377, 490.
 Perkins 51, 99.
 Pernet 365.
 Perrin 355.
 Perroncito 162, 191, 263.
 Perty 353, 354, 357, 361.
 Pesch 407, 490.
 Pessoa, Samuel B. 263, 265.
 Pette 147, 156.
 Pettenkofer, M. 27, 28, 29, 30, 33, 43, 45, 46, 47, 53.
 Peters 291, 335.
 Petersen 393, 490.
 Petragmani 383, 490.
 Petschenko 370, 396, 490.
 Petter 410, 411.
 Petterson, A. 90, 99.
 Pettit 379, 490.
 Petzold 243.
 Peua Chavarria, A. 263.
 Peyre, E. L. 263.
 Pfaffenberg 133, 154.
 Pfannenstiel 301.
 Pfeffer 407.
 Pfeiffer 371.
 — R. 55, 99.
 Pfuhl, E. 61, 64, 99.
 Phippen, Harry G. 263.
 Piasecka-Zeyland 383, 490.
 Pićman, L. 69, 99.
 Piccoli 356.
 Piefke 63, 93.
 Pietschmann 408, 411, 491.
 Pigulewsky, S. W. 199, 200, 263.
 Pinoy 368.
 Piotrowski 282.
 Piso 161.
 Pistelli 382, 491.
 Pitt 162.
 Pla Y Armengol 359, 491.
 Plant 372.
 Plotnikow 295, 313, 315, 316, 335.
 Po 378.
 Podesta 337.
 Podiapolska 263.
 Pokrowskaja 491.
 Polin 306.
 Pollak, G. 69, 99.
 Popoff 486.
 Popow, P. 263.
 Popper 377, 491.
 Potter, de 377, 491.
- Potthoff 392, 491.
 Pouchet 63, 99.
 Pougin 377, 484.
 Prawirohardjo, R. Sarmono 211, 263.
 Prazmowski 357, 358, 370, 371.
 Preiss 342.
 Preis 491.
 Priboiano 377, 491, 492.
 Pribram 341, 491.
 Price, E. W. 263.
 Priefer 68, 99.
 Prilleux 369.
 Pringsheim 347.
 Prior 355, 357, 364.
 Proescher 379.
 Prokowskaja 410, 411.
 Prowazek 355, 392.
 Prowe, H. 263.
 Pryer 388.
 Pulcher, F. 263.
 Purchase 377, 485.
 Purr 296, 318, 335.
- Quastel, I. H. 289, 333, 335.
 Quemener, E. 263.
- Rabinowitsch-Kempner 359, 377, 491.
 Radochla, R. 30, 36, 42, 43, 46.
 Ramdohr, H. A. 60, 99.
 Ramsine 382.
 Raper 298, 335.
 Rasch 138, 153.
 Rau 53, 54, 87, 96.
 Rauen 337.
 Ravant 377, 491.
 Ravasini 377, 392.
 Ravina, A. 263.
 Raychandhuri 288.
 Raygmann 390.
 Rebello, Silvio 263.
 Redetzky, H. 43, 45, 99.
 Reichenbach, H. 95.
 Reichenow 407, 491.
 Reihling 25.
 Reileann 377, 491.
 Reincke, J. J. 99.
 Reinhard 8, 22.
 Reiss 282, 335.
 Reiter, H. 28, 45, 121, 318, 355.
 Reitler, Rudolf 199, 264.
 Remesow 290, 335.
 Remlinger 35, 126, 127, 156, 377, 491.
 Remy, L. 85, 99.
 Ressi 54.
 Reynes 377, 483.
 Rho, Filippo 263.
 Rhoads, C. P. 263.
 Riccardo 383, 489.
 Rice, B. 75, 99.

- Rice, B. u. E. Milford **263**.
 Richter **306, 332, 349, 491**.
 Rickard, E. R. **221, 263**.
 Rico, J. T. **193, 263**.
 Rieder **100**.
 — W. von **68, 99**.
 Rieger **70, 100**.
 Riess **23, 287, 298, 322, 323, 324, 336**.
 Rietsch **100**.
 Rievel, Heinz **1**.
 Rigobello, G. **76, 100**.
 Rijnhard **110, 156**.
 Riley, William A. **226, 253, 262**.
 Rimpan, W. **40, 45, 52, 100**.
 Rindfleisch **52, 390**.
 Rippel **408, 411, 491**.
 Ritchie, J. **76, 100**.
 Rivers **122, 133, 156**.
 Robbins **177, 259**.
 Robin **368**.
 Robins **362**.
 Roberto **236, 237, 238**.
 Roberts, F. L. **263**.
 Rocha, A. A. da **92**.
 Rochaix, A. **36**.
 Rodenwaldt, E. **45, 56, 102**.
 Rodet **355**.
 Rodriguez Fornos, Fernando **192, 264**.
 Rodriguez-Molina **250**.
 Rössle, R. **71, 100**.
 Roger **51**.
 Rollet **53, 78, 100**.
 Romanowsky **408**.
 Roodhouse **383, 486**.
 Rose **132**.
 Rosenbach **365**.
 Rosenblat **356, 358**.
 Rosenblum, M. B. **264**.
 Rosenbohm **330**.
 Rosenfeld **194, 195, 254, 255**.
 Rosenthal **336, 337, 478, 491**.
 Rosetti **377, 491**.
 Ross **355**.
 Rossenbeck **408, 411**.
 Rossi **377, 491**.
 Rotter, Werner **263**.
 Rouckawischnikoff **378, 491**.
 Rousset, J. **256**.
 Roux **59, 100, 358**.
 Rowland **370**.
 Roy **148**.
 Rudder, de **145, 151, 156**.
 Rütther **379**.
 Ruiz **485**.
 Rullmann **356**.
 Russell, A. J. H. **205, 260, 264**.
 Rutherford **401**.
 Ruzicka **365, 369, 370, 371, 391, 410**.
 Saarnow **63, 100**.
 Saath **7, 24**.
 Sacco, Luigi **134, 136**.
 Sachs **347, 491**.
 Saenz **375, 377, 483, 484, 490, 493**.
 Saido **371**.
 Salamandra **194, 195, 254, 255**.
 Salimbeni **386**.
 Salter **317, 336**.
 Salus, G. **65, 100**.
 San.ber. dtsch. Heer im Weltkrieg **100**.
 — preuß. Armee **100**.
 Sanarelli **377, 380, 381, 491**.
 Sanctis **492**.
 de Sanctis-Monaldi **377, 491, 492**.
 Sander **318, 336**.
 — F. **338, 356, 358**.
 Saretz **301**.
 Sarles, Merritt P. **264**.
 Sato **127, 156**.
 Sauer **8, 24**.
 Saunders, J. L. **73, 100**.
 Sawyer **131**.
 — Wilbur A. **215, 264**.
 Scales **373**.
 Schaaf **8, 24**.
 Schad **55, 91, 100**.
 Schaede **76, 96**.
 Schaeffer, Charlotte M. **264**.
 Schapiro, Louis **226, 253, 264**.
 Scharles **317, 336**.
 Schaudinn **355, 369, 378, 391, 492**.
 Schaumann **291**.
 Scheele **116, 150, 154**.
 Schellack **390**.
 Scherman **381**.
 Scheunert **7, 25**.
 Schiff **377, 492**.
 Schild **84, 100**.
 Schlegtendahl **55, 100**.
 Schloßberger **146, 147, 156**.
 Schmieder **359**.
 Schmidt **59, 142, 156**.
 — G. W. **383, 445, 492**.
 — -Jensen **142, 156**.
 — -Kehl **444**.
 Schmidts Jb **100**.
 Schmitz, K. E. T. **342, 393, 465**.
 Schneerson **336**.
 Schneider **62, 64, 100, 336**.
 Schnittker **25**.
 Schoen **378, 488**.
 Schönberg **7, 8, 12, 16, 25**.
 Schopohl **51, 53, 54, 89, 100**.
 Schröder **296, 298, 302, 317, 330, 331, 336**.
 — P. **24, 66, 100**.
 Schroen **356**.
 Schröter **368**.
 Schubert **43**.
 Schubz, R. Ed. **265**.
 Schüder **86, 100**.
 Schüffner, W. **201, 264**.
 Schüller **62, 100**.
 Schulz **365, 372**.
 — Edwin W. **195, 264**.
 Schultz, E. W. **112, 147, 148, 149, 156**.
 — N. K. **357, 365**.
 Schuckmann **408, 411**.
 Schuhbock **25**.
 Schumacher **408, 410**.
 Schupelius **17, 25**.
 Schuster **292, 334**.
 Schürmeyer **358**.
 Schurmann **387**.
 Schuurmans Stekhoven jr. J. H. **264**.
 Schwarz **282, 335**.
 Schwartz, Benjamin **260, 264**.
 Schweeger, O. **71, 100**.
 Schweinburg **127, 156**.
 Schwentker **134, 156**.
 Schwerdt **25**.
 Schwetz, J. **241, 264**.
 Scaduto, Pasquale **264**.
 Scott, J. Allen **199, 264**.
 Sears, W. **72, 100**.
 Seel **17, 25**.
 Seerbinoff, P. J. **265**.
 Seiffert, G. **115, 156**.
 Seige **69, 100**.
 Seitz **273, 314, 315, 336**.
 Sellards **131, 156**.
 Selter **497**.
 Semmer **396, 358**.
 Senior-White, Ronald **264**.
 Séno, R. **265**.
 Sepalowa **335**.
 Seppilli **377, 492**.
 Serafini **25**.
 Serenjskij **336**.
 Sergent **375, 377, 492, 493**.
 Seydel, C. **62, 100**.
 Seyderhelm **300, 326**.
 Shaw, A. Eland **264**.
 Shelmire, Bedford **265**.
 Sherman **484**.
 Shillinger, Jacob **257**.
 Shim, Edw. **265**.
 Shimizu, S. T. **268**.
 Shirai, Mitsuji **265, 268**.
 Sibia **386**.
 Sidorenko **95**.
 Siebold **162**.
 Siedentopf **25**.
 Siedlecki **392, 488**.
 Siestrop **384, 484**.
 Sieveking **77**.
 — G. H. **100**.
 Sigel **358**.
 Signer **25**.
 Simonds **89**.
 Simmonds, M. **61, 100, 101**.
 Simonimi **372**.
 Simmons, D. B. **59, 100**.
 Singer **377, 489**.
 Singolair **335**.

- Sisco, Dwight L. **265**.
 Skow 306, **330**.
 Skreczka, C. 59, **101**.
 Skrjabin, R. J. 195, **265**.
 Slater 300, **333**.
 Slype, W. van **265**.
 Smillie, Wilson G. 219, 220,
 221, 234, **250, 254, 265**.
 Smirnoff, D. G. 195, **265**.
 Smith 354, 366, 379.
 Sobernheim 390.
 Solbrig 69, **101**.
 Sommermeyer 315, **334**.
 Sonnenschein 367, **492**.
 Soper 237.
 — Fred 173, 237, **265**.
 Sormani, G. 54, 82, **101**.
 Sorokin 354, 356.
 Sosi, J. **335**.
 Sonza de Aranjó, H. C. 235,
265.
 Spear, R. **265**.
 Spek 322, 324, **336**.
 Spence, B. H. H. **265**.
 Spencer 369, 465.
 — C. R. 219, **265**.
 Spengler 358.
 Speranza 128.
 Spitz **336**.
 Sserbinoff 195.
 Stadler 302.
 Stahl **336**.
 Stamm 357, 373, 477.
 Stapp 396, 408, 411, **492**.
 Stefanopoulo 132, **156**.
 Steffens 126, 148, **154**.
 Steinhart 122.
 Stenert **25**.
 Stenstrup 346, 347, **492**.
 Stentstrom 315.
 Stephan 368.
 Stepp 296, **336**.
 Sterling-Okumiewski 377, **492**.
 Stern 318, 321.
 Sternberg 349, 488.
 Sterzy 377, **492**.
 Steudel, E. 243, **266**.
 Stevenol, L. **266**.
 Stewart 342, 394, **492**.
 Sticker, G. 29, 33, 42, **45**,
47, 101.
 Stille 32, 34.
 Stiles, W. C. 162, 219, **266**.
 Stockes 67, **94**.
 Stockum, van 125.
 Stoehr 57, **101**.
 Stoel 122.
 Stohrer 15, **25**.
 Stoll 168, 173, 206, 208, 226,
253, 266.
 Stolz 357.
 Stone 306, **336**.
 Stoop 377, **484**.
 Strassburger 347, **492**.
 Striegler 141, **156**.
 Ströll, Ludwig 83, **101**.
 Ströszner 53, 54, 87, **101**.
 Stumberg, John E. **266**.
 Stutzer 28, 29.
 Stylianopoulos 139, **153**.
 Suarez 111.
 Sukneff 381, **492**.
 Sullivan, M. X. **331**.
 Sumbal 407.
 Suzuki Kenji **266**.
 Svensson, Ruth M. **266**.
 Sweany 358, 377, **492**.
 Sweet, W. C. **264, 266, 267**.
 — W. S. 200, 202, 215, 226,
253, 258.
 Swellengrebel 356, 369, 370.
 Swieten, van 117.
 Szent-Györgyi, v. 295.
 Szule 384, **492**.
 Tagliabue 492.
 Tait 289, **336**.
 Takahashi 288, **336**.
 Tanon 77, **101**.
 Tavel 53, 54, 56, 85, **101**.
 Tejera, Enrique 232, **257**.
 Teller **25**.
 Tenholt 159, 162, 182.
 Thaddea **334**.
 Theiler 115, 130, 131, **154, 156**.
 Thelemann 173, **267**.
 Theorell 291, 307.
 Thévenot 375, **483**.
 Thiel, P. H. van **267**.
 Thielepape, E. 40, **45**.
 Thiercelin 354, 357.
 Thierry, H. 74, **101**.
 Thiroux, A. 204, **267**.
 Thoinot, L. H. 53, 59, 63, 65,
80, 101.
 Thomas 410, 411.
 Thompson 162, 292, **335, 337**,
492.
 Thomson, Th. 65, **101**.
 Thorne 58, **101**.
 — -Thorne 59, **101**.
 Thornhill 168.
 Thunberg 280, 290, **336**.
 Thyssen 326, **336**.
 Tillmanns **25**.
 Timbal, G. **267**.
 Timpano, P. 193, **267**.
 Tischler 407.
 Tisdale, E. S. 75, **101**.
 Tissenil, J. **267**.
 Tissot 118, 128, 129.
 Todd 358.
 Török 308, **336**.
 Togounoff 377, **492**.
 Tomarkin 111.
 Tomaselli 388.
 Tomb, J. W. **267**.
 Tonina, Teodoro A. **267**.
 Torrey 359, 487.
 Touloux 377, **492**.
 Toupaitch 144, **156**.
 Toussaint 355, 357.
 Toyoda 135, 137, 138, **156**.
 Tracy 148, **155**.
 Trautwein 111, **156**.
 Triem 299, 301, **333**.
 Tschang Kouo, Ngen 387.
 Tsechnowitz 359.
 Tsurumi 135, **156**.
 Tulasne 351.
 Tulloch 112, **154**.
 Tunicliff 354, **357**.
 Turner 144.
 Tuzson 304.
 Twort 387.
 Uffelmann, J. 83, **101**.
 Uher 396, **492**.
 Uhlenhuth 155, 379.
 Ujsághi **332**.
 Ulrich 7, **25**.
 Ungar 70, **101, 377, 487**.
 Ungaro **25**.
 Urbain 383, **492**.
 Usami, K. **267**.
 Vaccarezze, P. F. **254, 267**.
 McVail, J. Borland **261**.
 Vaillard 79, **101**.
 Vaisman 378, 488.
 Valada **253**.
 Valentiner, Th. 58, **101**.
 Valin, Hugh de 71, **102**.
 Vallée 110, 139, **156**.
 Vallin, E. 65, 66, **102**.
 Valtis 374, 375, 377, 380, **384**,
385, 490, 491, 492, 493.
 Vandestrade 377, **484**.
 Varela **96**.
 Vascellari 377, **493**.
 Vaudremer, A. 485, 487.
 — Albert 358, 374, 380, 383.
 Vaughan 53, 77, **101**.
 Vay 371.
 Veber 377, 487, **493**.
 Veitel 72.
 Veitl, Karl **102**.
 Veldee, M. V. 51, **102**.
 Velich, A. 84, **102**.
 Verdima 377, **493**.
 Verfürth 361, **484**.
 Verge 377, **493**.
 Versari, A. **336**.
 Verzár 291, **337**.
 Vestin 292, **331**.
 Vidhikar, L. H. **267**.
 Vierthaler 368, 403, 488, **493**.
 Vignal 358, 364.
 Vigneaud, du 288, **337**.
 Villejean, A. 190, **267**.
 Villela, Gilberto G. **267**.
 Vincent 32, 34, 81, **102**.
 Vincenzo 484.
 Vines 347.
 Vivario 318, **334**.

- Voegtlin 289, **337**.
 Vogelsang, E. G. **267**.
 Vogt, Adolf **102**.
 Voit 410, 411, **493**.
 Volpino 377, **493**.
 Vries, de 369.
 Vuillemin 391.
 Vuillet, Franz 61, **102**.
- Wackenhut 360, **487**.
 Wachholder 299, **337**.
 Wachsler 128.
 Wade 368.
 Wagemanns 387.
 Wager 152, **156**.
 Wagner-Jauregg 291, **337**.
 Waite, Herbert H. 51, **102**.
 — J. H. **267**.
 Walch, E. W. 76, **102**.
 Waldhecker 127, **156**.
 Waldmann 111, 140, 141, 143,
 156.
 — A. 44.
 Wamoscher **493**.
 Warburg 280, 291, 317, **337**.
 Ward 177, **259**.
 Watermann 315, **337**.
 Washburn 228, **267**.
 Wassermann **97**.
 Watson, E. **93**.
 Watt, J. Y. C. **267**.
 Watts, R. C. **267**.
 Weathley 297.
 Weber **25**, 141, **154**.
 Wechselmann 358.
 Weesbrook, F. F. **92**.
 Weigman 356.
 Weibel 364.
 Weichardt 289, 325, **337**.
 — W. 89, **102**.
 Weidenhauer 301.
 Weismann 369, 465.
 Weiss 293.
 — Albert 64, **102**.
- Wels 316, **337**.
 Wells, Herbert S. **267**.
 Wenkebach 112, 129.
 Wendt 304, **337**.
 Wernicke 66, **102**.
 Wernstedt 115, **156**.
 Wertheimer 291.
 West 290, **337**.
 Wethmar 383, **487**.
 Weyl **97**.
 Wheatley 297, **335**.
 Wherr 396.
 White 391.
 Whittaker, H. A. **92**.
 Widal, F. 53, 67, 78, **93**.
 Widenbauer 300, 301, 302,
 337.
 Wiesner 465, **493**.
 Wilke 360, **493**.
 Wilkins 293.
 Williams 391.
 Willheim 318, 321.
 Willcox, William 41.
 Willführ 8, **25**, 73, **102**.
 Willheim-Stern **337**.
 Willis 173.
 Wind **337**.
 Winkler 302, **337**, 364, 368.
 Winogradsky 371.
 Wirths 358.
 Wöhler 469.
 Wölpert **333**.
 Wohlfeil, T. 41, **45**.
 Wolbach 355, 358, 378.
 Wollmann, C. 388, 389.
 Wollstein 386, **493**.
 Wolmann, A. 73, **102**.
 Woloschin 445, 446.
 Wolter, A. **268**.
 — F. 27, 28, 29, 33, 39, 41,
 42, 45, 47, **102**.
 Woodcock 408, 411.
 Woodhouse 318, **337**.
 Woodruff 122.
 Woodward 318, **337**.
- Woronin 368.
 Wüdik **25**.
 Wundram **25**.
 Wyckoff, Harry A. **268**.
- Xylander 379.
- Jakob, M. 201, **267**.
 Yano, S. T. **268**.
 Yaoi 127, **156**, 292, 318, **337**.
 Yavita **268**.
 Yeager, Clark H. **268**.
 Yenikomshian 198, **268**.
 Yersin, H. 63, **102**.
 Yokogawa, S. **268**.
- Zakoharoff 377, **490**.
 Zalaski 407.
 Zander 52, **102**.
 Zechmeister 304.
 Zechnowitzer 378.
 Zehender 296, **333**.
 Zeiss, Heinz 26, 28, 45, 56,
 102, **268**.
 Zerb **25**.
 Zettnow 369, 371.
 Zeyland **490**.
 Zia 480, 485.
 Ziegler 368.
 Zilva, S. S. **333**.
 Zlatogoroff 382, **493**.
 Zlatogorow 28.
 Zöllner, F. 45.
 Zopf 354, 357, 358, 371.
 Zschuke, Johannes 225, **268**.
 Zuccarini 236, 237, 238, **256**.
 Zucker 325, **337**.
 Zuckschwerdt 57, **102**.
 Zuelzer 379, **493**.
 Zukal 368, 369, **493**.
 Zwick 137, **156**.
 Zwiet 359, 485.

Sachverzeichnis.

- Abbaustoffe 327.
Abbauvorgänge unspezifische 271.
Abdominaltyphus 55.
ADDISONsche Krankheit 298.
Ägypten 239.
Aerobiose 305.
Äthylurethan 289.
Afghanistan 199.
Afrika 238.
Agalactia 105.
Alabama 220.
Alastrim 105.
Algen, Generationswechsel bei 348.
Algerien 240.
Alkalimetalle 418, 426.
Alkoholwirkung 293.
Allotropie 470.
Aluminium 423.
Anaerobiose 287.
Analysenquarzlampe 19.
Anémie des pays chauds 162.
Aneurin 293.
Angola 243.
Ankylostomenanämie 162.
Ankylostomeneier 173.
Ankylostomiasis 160.
— als Berufskrankheit 196.
— Epidemiologie und Bekämpfung 157.
— Verbreitung der 181.
Ankylostomiasiswurm 187.
Ankylostomum caninum 165.
— duodenale 165, 166.
— stenocephalum 165.
Anthocyan 309.
Antigengemeinschaft 136.
Antillen 227.
Antimon 438.
Antioxydative Prozesse 307.
Arabien 199.
Argentinien 236.
Argonnenkrankheit 32, 35, 39.
Arsen 438.
Arzt als Sachverständiger 5.
Aschenanalyse, GERLACHSche 276.
Ascorbinsäure 298.
Asien 198.
Assam 201.
Atmungsferment 291.
— rotes 272.
Atmungsgifte 306.
Atmungsmechanismen 280.
AUJESZKYSche Krankheit 105, 112, 149.
Australien 213.
Bacillus botulinus 20, 22.
— coli 20.
— proteus 20.
Bakterien 378.
— Einfluß des Milieus 415.
— filtrierbare Entwicklungsstadien der 373.
— Lebendbeobachtungen an 459.
— Milieueränderungen 458.
— sexuelle Vorgänge bei 390.
Bakteriencyclo-genie 398.
Bakteriendissoziation 395.
Bakterienfärbungen 404.
Bakterienformen, atypische 338.
— Einfluß organischer Stoffe 448.
Bakterienkerne, hypothetische 407.
Bakterienpleomorphismus 339 344, 481.
Bakterienschatten 445, 446, 447.
Bakteriophagen 341, 352, 478.
Bakteriophage 104.
Bacterium typhi 28.
— — flavum 366.
Ballonkörperchen 367.
Baludschistan 199.
Bandwurm 4.
Bangbakterien 8.
Barium 422.
Bauchtyphus 28.
Bauchtyphusepidemie 29, 52.
Bauchtyphuseuche 47.
Bausteintheorien der belebten Materie 464.
Behring-Werk 147.
Belastungsproben 300.
Belgien 189.
Belgisch-Kongo 241.
Bengalen 200.
Benzochinonessigsäure 306.
Bergarbeiteranämie 162.
Bergkachexie 162.
BERKEFELD-Kerzen 379.
Beryllium 421.
Beschwerung 274.
Bioblasten 369.
Birma 202.
Blei 427.
Blutwurst 15.
Boden 26.
Bolivien 235.
Bor 439.
Bornasche Krankheit 105.
Botulismus 21.
Brasilien 234.
Bratwurst 10, 15.
Brine-Flotation-Loop-Methode 174.
Britisch-Malakka 205.
Britisch-Njassa 244.
Brom 439.
Brühwurst 10, 15, 16.
Brühwürstchen, Verfälschung 17.
Brunnen als Seuchenursache 51.
Bulbärparalyse 21.
Caecium 419.
Calcium 422.
Calejafärbung 19.
Carcinomentstehung 318.
Cerium 423.
Ceylon 203.
CHAMBERLAND-Kerzen 379.
Chenopodium 177.
Chile 238.
China 205.
Chinhydronelektrode 278.
Chlor 439.
Chloroform-Ricinusöl 177.
Chlorose, ägyptische 245.
— — und tropische 162.
Cholera 27, 43.
Cholerakulturen 364.
Choleravibrionen 382.
Chorionallantois 133.
Chrom 428.
Colibacillen, hämolytische 296.
Colibakterien 35, 389.
Coliprobe 38.
Coryza 105.
Costa Rica 226.
Cryptokokken 368.
Cyanohermidin 309.
Cystein-Cystin 288.
Cysticercus cellulosae 4.
— inermis 4.
Cytochrom 280, 306.
Dampfwurst 17.
Dauerfleischkonserven 22.
Degenerationsformen 406.
Dehydrodrasin 272.
Dekomposition, granuläre 372.
Deli 201.
Dengue 105.
Desinfektionsmittel, oxydierende 328.
Deutsch-Ostafrika 243.
Deutsch-Südwestafrika 32.
Dimorphismus 342.

- Diphtherie 344.
 Diphtheriebacillus 388.
 Diphtheriekulturen 362.
 Disposition, örtliche 47.
 Dochmiosis 162.
 Dopa-Oxydase 280.
 — -Reaktion 298.
 DOYLESche Krankheit 105.
 Dysenteriebacillen 381.

 Echinochrom 309.
 Ecuador 233.
 Ei 7.
 Eihautimpfstoff 123.
 Eisen 431.
 Eisenkomplexsalze 431.
 Elementarkörperchen der
 Schafpocken 106.
 Elementarorganismen 465.
 Encephalitis 104.
 — letharg. 105.
 Endosporenbildung 391.
 Energie, strahlende 313.
 England 188.
 Entenei 7.
 Enteritisbakterien 8, 21.
 Enteritisgruppe 20.
 — Bakterien der 2, 3.
 Entwicklungsgänge, subcellu-
 lare 481.
 Entwicklungspleomorphismus
 398.
 Entwicklungsstadium der Bak-
 terien 361.
 Entwicklungszyklen, sub-
 cellulare 476.
 Enzyme 272.
 Epithelioma 104.
 — contag. 105.
 Erdalkalimetalle 421, 422.
 Erden, gefärbte seltene 424.
 — seltene 423.
 Erdmetalle 423.
 Erdmetallgruppe 425.
 Erdsäuren 428.
 Ergothionein 288.
 Erythraä 242.
 Exosporen 356.

 FEDERSche Zahl 17.
 Feiung 103.
 — stumme 115.
 Fermentforschung 280.
 Fettspaltung 289.
 FEULGENSche Nuclealreaktion
 409.
 Fidschi-Inseln 217.
 Filtrierbare Entwicklungs-
 stadien der Bakterien 373.
 Filtrierbarkeit 378.
 Finnenbefall 2.
 Fisch 6.
 Fischvergiftung 7.
 Flatterformen 386.
 Fleckfiebrickettsien 482.
 Flecktyphus 55.

 Fleisch 6.
 Fleischbeschau 1.
 Fleischbeschaugesetz 6.
 Fleischbeschaustatistik 4.
 Fleischkonserven 6.
 Fleischwarenindustrie 13.
 Fliegenplage 31.
 Formbauprinzipien, bakterio-
 logische 482.
 Formwechsel 340.
 Frankreich 189.
 Französisch-Westafrika 240.
 FÜLLEBORNSche Salzlösungs-
 methode 174.

 Gärungsmechanismen 280.
 Gaize 32.
 GALLARDO-Impfstoff 121.
 Gallertkugeln 361.
 Garanalämie, praebacilläre 377
 Gasbacillus, FRAENKELScher
 16.
 Gastroenteritis 21.
 Gastrula 168.
 Geflügel 7.
 Gefrierfleisch 6.
 Gefriermikrotom 19.
 Gelbfieber 105, 109, 112, 114,
 115, 130.
 Gelbfiebertypus 131, 132.
 Generationswechsel 398.
 — bei Algen 348.
 — antithetischer 348.
 — CHAMISSOScher 346.
 — fakultativer 347.
 — homologer 348.
 Generationswechselbegriff
 346.
 Generationswechselforgänge,
 bakterielle 338.
 Geschlechtswechsel, sekun-
 därer 348.
 Gipsmoth WILT 104.
 Glucose-Diphosphorsäureester
 290.
 Glutathion 288, 296.
 Glycerin-Salzlösung-Methode
 174.
 Gold 426.
 Goldküste 241.
 Gonidangien 404.
 Gonidien 356, 445.
 Gonit 394.
 Gotthard-Tunnel-Arbeiter 182.
 Gram-Färbung 404.
 Gramnegative Stäbchen 416.
 Gravity-Flotation-Technik
 174.
 GREENSche Krankheit der Sil-
 berfische 105.
 Griechenland 194.
 Grippe 105.
 GROTHSches Verfahren 120.
 Ground Itsch 229.
 Guatemala 224.
 Guayana 232.

 Hackfleisch 6.
 Hämocyanin 309.
 Hämoglobin-Methämoglobin
 306.
 Hainan 208.
 Haiti 228.
 Hakenwurm 162.
 Hakenwurmkrankheit 158,
 159, 160, 182.
 Hakenwurmträger 185.
 Hallochrom 309.
 Hawaii 216.
 Hebriden 218.
 Heeresseuche 32.
 Hefearten 416.
 Helmofix 177.
 D'HÉRELLESches Phänomen
 385, 471, 477.
 Herpes simplex 105, 114,
 116.
 — zoster 105, 282.
 Herpes-Infektion 149.
 Heterogenese 348.
 Hexyl-Resorcinol 177.
 Hirnlapine 118.
 HODGKIN-Krankheit 105.
 HÖGYES-Methode 126.
 Holland 188.
 Homogentisinsäure 306.
 Hookworm disease 160, 162,
 245.
 Honduras 225.
 Hormone 298.
 Hühnerdiphtherie 137.
 Hühnerlei 7.
 Hühnerencephalomyelitis 105.
 Hühnerleukämie 105.
 Hühnerpest 111, 112.
 Hühnerpocken 137, 138.
 Hundestaupe 105.
 Hydropsie 161.
 Hypoalbuminämie brasiliensis 162.
 Hypovitaminosen B₁ 292.

 Idioplasma 467.
 Immunserumagarnährböden
 457.
 Impfkrankheit 116.
 Indien 200.
 Indikatorsysteme 283.
 Indochina 204.
 Infektionsanämie 105.
 Infektions-Ektromelia 105.
 Infektionsimmunität 133.
 Infektionskrankheiten 2.
 Infektionspleuropneumonie
 105.
 Inframikroben 373.
 Infusorien 353.
 Interferenz 322.
 Involutionsformen 370.
 Irak 199.
 Iridium 434.
 Italien 193.
 Italienisch-Somaliland 242.

- Jagdwurst 16.
 Jamaika 228.
 Japan 209.
 Java 211.
 JENNERSche Impfung 123.
 Jod 439.

 Kalium 419.
 Kamerun 241.
 Kaninchenhirnlapine 121.
 Kaninchenmyxom 105.
 Karpfenpocken 104.
 Karyoproteiden 408.
 Katalysatoren 272.
 Katalyse 272, 307.
 Kathepsin 288.
 Kernäquivalent 446.
 Kernbilder 415.
 Kerngranula 443.
 Kerngranulum 417.
 Kernisomerie 469.
 Kernstäbchen 479.
 Kinderlähmung 114, 115, 151.
 — epidemische 146.
 Klauenseuchevirus 8.
 Knospnbildung 447.
 Kobalt 432.
 Kochsalz im Nähragar 450.
 Kochsalzkonzentrationen 452.
 Kochwurst 10, 14.
 — Verfälschung bei 14.
 Kohlenstoffgruppe 427.
 — Schwermetalle der 426.
 Kokken 416.
 Kolumbien 231.
 Korea 209.
 Korrelationsbegriff 304.
 Krankheitsforschung 269.
 Krebs 7.
 Kriegssanitätsbericht 26, 34.
 — französischer 30.
 Kuangtung 207.
 Kuba 228.
 Kuhpocken 105.
 Kupfer 426.
 Kutter 17.

 Lactat-Pymont 290.
 LANDRYsche Paralyse 125.
 Lanthan 423.
 Lapine 119.
 Lebensmittelchemiker 5.
 Lebensmittelgesetz 5, 21.
 Lebensmittelhygiene 9.
 — Aufgaben des Tierarztes in
 der 1.
 Lebensmittelinfektion 30.
 Lebensmittellüberwachung 5.
 — durch den Tierarzt 4.
 Lebensmittelvergiftung, bak-
 terielle 20.
 Lebensmittelverknappung 13.
 Leberwurst 15.
 Leberzellen 288.
 Leprabacillus 365.
 Leprabehandlung 282.

 Legentenbetrieb 8.
 Lipoidspaltung 289.
 Lithium 418.
 Lithiumchloridagar 455.
 Little Cayman-Inseln 230.
 Lochzellen 360.
 Loimologie des Typhus abdo-
 minalis 29.
 Luxusschmarotzer 167.
 Lyssa 105, 106, 124, 151.
 Lyssainfektion 148.
 Lyssavirus 126, 127.

 Madagaskar 244.
 Madras 201.
 Mäusehirnvirus 131.
 Mäuseschutzversuch 130.
 Magnesium 421.
 Makrogameten 392.
 Makroplasten 363.
 Maladie des mineurs 245.
 Malariaplasmodien 345.
 Malayischer Staatenbund 204.
 Malleus der Einhufer 2.
 Mundschurei 209.
 Mangan 430.
 Marokko 240.
 Masern 103, 105, 108, 109,
 112, 113, 114, 128, 145.
 Masernproblem 151.
 Masernrekonvaleszenten-
 serum 145.
 Masernvirus 129, 152.
 Materie, kristalliner und
 amorpher Zustand der 472.
 Materieeinheiten, physiologi-
 sche Eigenschaften der
 474.
 Maulseuchevirus 8.
 Maul- und Klauenseuche 105,
 109, 110, 111, 112, 139,
 142, 146, 152.
 Mauritius 244.
 Mazamorra 229.
 Meerschweinchenparalyse 105.
 Meerschweinchenpest 105.
 Meningoencephalitis 132.
 Metagenesis 348.
 Metaphosphate 440.
 Metalle, säurebildende 428.
 Metallophage 471.
 Methylenblau 281.
 Mexiko 224.
 Miesmuschel 7.
 Mikrocooccus prodigiosus 382.
 Mikrocyten 360.
 Mikrogameten 392.
 Mikrogonidien 354.
 Mikrooidien 359.
 Mikroplasten 369.
 Mikrosomen 369.
 Mikrozymas 363.
 Milchepidemie 41.
 Milcherhitzungsapparat 8.
 Milchkontrolle, tierärztliche 8.
 Milchüberwachung 9.

 Milieu, biologisches 273.
 Milieuwechsel 340.
 Milzbrand 2.
 Milzbrandbacillen 123.
 Milzbrandbacillus 359, 366.
 Mississippi 222.
 Mittelamerika 224.
 MKS.-Virus 141.
 Molluscum cont. 105.
 Molybdän 429.
 Mortadella 16.
 Morula 168.
 Mosaikkrankheit 104.
 — des Tabaks 373.
 MUCHSche Granula 441.
 Muschel 7.
 Museumskrankheit 470.
 Mutation 27.
 Mychomitose 394.
 Myxobakterien 396.

 NAIROBI-Krankheit 105.
 Natal 244.
 Natrium 419.
 Necator americanus 162, 166,
 211.
 NEGRI-Körperchen 127.
 Neodym 424.
 Neoplasmen 474.
 Neuguinea 215.
 Neu-Kaledonien 217.
 Neurovaccine 121.
 Neuseeland 215.
 Nichtmetalle 434.
 Nickel 432.
 Nicotinsäureamid 294.
 Nigeria 241.
 Nikaragua 225.
 Nitroprussidnatrium 433.
 Nordamerika 218.
 Nordchina 206.
 Nordrhodesia 243.
 Nordtransval 244.
 Nordwestindien 201.
 Normalformen 406.
 Nuclealfärbung 405.
 Nucleoproteidreaktion 411.

 Ölsardine 7.
 Oklohama 220.
 Oleum Chenopodii antihel-
 mintici 176.
 Oogonien 393.
 Ostindische Inseln 211.
 Ovination 134.
 Ox 272.
 Ox-Farbstoff 281.
 Oxydation 272.

 Palestina 199.
 Palladium 433.
 Panama 226.
 Pandschab 201.
 Pangen 369.
 Pangenentheorie 466.
 Papageienkrankheit 133.

- Papain 289.
 Papua 215.
 Pappataci 105.
 Paracoli 28.
 Paracoligruppe 49.
 Paraguay 237.
 Paralysis bulbaris infectiosa 148.
 Paratyphus 37.
 — A 28.
 — durch das Wasser, Verbreitung des 46.
 Paratyphusausbruch 50.
 Paratyphusbakterien 39.
 Paratyphus-Enteritisgruppe 3.
 Paratyphus-Enteritiskeim 20.
 Paratyphusepidemie 55.
 Parotitis epid. 105.
 Pasteurisierung 8.
 PASTEURSche Methode 124.
 PASTEURSches Verfahren 125.
 Pathofunktion 271, 305, 329.
 Pellagra 294.
 Peroxydase 307.
 Peroxyde 272.
 Persien 199.
 Peru 233.
 PETROFF-Nährböden 374.
 Pettenkoferie 342, 386.
 PFEIFFERScher Versuch 379.
 PFEIFFERSches Phänomen 372.
 Pferdesterbe, afrikanische 105.
 Pharyngitis variolosa 111.
 Philippinen 212.
 Phosphor 436.
 Photomorphosen 350.
 Physiotherapie 271, 325.
 Phytozoidien 353.
 Pigmentbildung 280.
 Pigmentierungsvitamin 299.
 Plasmasaum 446.
 Plastidulen 369.
 Platin 433.
 Platinmetalle 433, 434.
 Pocken 105, 150.
 Pockenschutzimpfung 117.
 Polymorphie 470.
 Poliomyelitis 105, 112.
 Poliomyelitisinfektion 147.
 Porto Rico 228.
 Portugal 193.
 Portugiesisch-Guinea 240.
 Potentialhöhen 286.
 Potentialskala und Krankheitsbeziehungen 326.
 Praseodym 424.
 Propagation 372.
 Proteus X₁₉ 482.
 Protomeren 474.
 Protomeren-theorie 467, 468.
 Prototheka 462.
 Pseudotheken 355.
 Psittacosis 105, 106, 133.
 Pufferung 274.
 Pyocyanin 309.
 Pyrophosphate 440.
 Queensland 215.
 Quellungsanalyse 413.
 Quotientenformen 443.
 Räucherung, feuchte 11.
 Ranzigkeit 13.
 Rezeptorenanalyse 21.
 Redox-Farbstoffe 278.
 Redox-Indikatoren 318.
 Redox-Potentiale 269, 270, 271, 272, 303, 310.
 — and absterbende Zellen 324.
 — und chemische Wirkungen im Abbau 310.
 — und physikalische Einwirkungen 313.
 — und Röntgenstrahlen 314.
 — und unspezifische Funktionen 324.
 Redox-Skala 289.
 — und Krankheiten 325.
 Redox-System 271, 273.
 Redox-Systeme in Pflanzen und Tieren 309.
 — positive 305.
 Redox-Versuche bei Eiteilungen 322.
 Reduktion 272.
 Regenerativkörperchen 392.
 REICHEL-Kerzen 379.
 Reichs fleischerinnung 13.
 Reichsgesundheitsamt, Statistik des 3.
 Rekonvaleszentenserum 112, 147.
 Resistenz, natürliche 113, 114, 130.
 Reunion 244.
 Rhenium 431.
 Rhodium 434.
 Rickettsia-Krankheit 105.
 Rickettsien 455, 480.
 Rinderpest 105, 112.
 Rinderpestvirus 144.
 Robbenstellung 22.
 Rockefeller Foundation 163, 171, 179, 180, 198, 203, 227.
 Röntgenwirkung, biologische 314.
 Rohwurst 10, 13, 14.
 — Veränderung der 12.
 Rongalitweißreaktion 323.
 Roter Körper 306.
 Rotlauf der Schweine 2.
 Rous-Sarkom 105.
 Rubidium 419.
 Rückfalltyphus 55.
 Rundwurminfektion 161.
 Ruthenium 434.
 Sacbrood 104.
 Säurefeste Stäbchen 416.
 Salmonellagruppe 20.
 Salvador 225.
 Salze, anorganische 415, 440.
 Salzkonzentrationen, Einfluß auf Bakterien 449.
 Samarium 424.
 Sandwich-Inseln 216.
 Sauerstoffüberspannung 283, 307.
 Schafpocken 105, 134, 136, 142, 151.
 — Elementarkörperchen der 106.
 Schafpockenvirus 134, 136.
 SCHARDINGER-Reaktion der Milch 302.
 Schlachtviehbeschau 2.
 Schnellreifung 12.
 Schulbakteriologie 27.
 Schutzimpfung 103.
 — Methoden der 116.
 Schwartenzusatz 17.
 Schwarzschlachtung 6.
 Schwefel 434.
 Schwefelbakterien 371.
 Schweinefinne 4.
 Schweinepest 105, 143.
 Schweinepocken 105.
 Schweinerotlaufbacillen 385.
 Schweiz 191.
 Schwermetalle 426.
 — der Kohlenstoffgruppe 426.
 Schwermetallkatalyse 272.
 Schwitzverfahren 11.
 Seidenraupenkrankheit 104.
 Seinenwasserverteilung 62.
 Selen 435.
 Selenverbindungen 288.
 SEMPLESche Behandlung 148.
 Serumprophylaxe 144.
 Serumtherapie 144.
 Seuche, europäische 27.
 Seuchengesetzgebung 43.
 Seuchellen 244.
 Shock, anaphylaktischer 301.
 SHOPEs Epitheliom 105.
 Siam 204.
 Silber 426.
 Silicium 438.
 Simultanimpfung 112, 113, 142, 143.
 Somaliland 242.
 Sowjet-Rußland 194.
 Spanien 191.
 Spirochaeta nodosa 355.
 Sporenträger 416.
 Staphylokokken 389, 444.
 Stickstoff 436.
 Stoffwechsel, Entwicklungs-geschichte des 271.
 Stoffwechselbegriffe 286.
 Stoffwechsellähmung 304.
 Stoffwechseltheorien 272.
 STOLLSche Eierzählmethode 174.
 Stomatitis infect. papul. 105.
 — pustulosa 105.
 Streptokokken 444.
 Strontium 422.

- Stubenquellwasser 61.
 Subtilis-Mesentericusgruppe 20.
 Südafrikanische Union 244.
 Südalabama 221.
 Südamerika 231.
 Sumatra 211.
 Swatowdistrikt 205.
 Sympasma 218.
 Syncytien 418.
 Syrien 198.

 Taenia solium 4.
 Tanganjika Territory 243.
 Tanger 240.
 Tantal 428.
 Taubenpockenvirus 139.
 Tellur 435.
 Tennessee 221.
 Tetrachlorkohlenstoff 177.
 Thallium 424.
 Thiasin 288.
 Thorium 423.
 Thymol 177.
 Thymonucleinsäuregranula 410.
 Thymolum chrystallisatum 176.
 Tierärztliche Milchkontrolle 8.
 Tierarzt 5.
 — die Aufgaben in der Lebensmittelhygiene 1.
 — Lebensmittelüberwachung durch den 4.
 Tierseren, Einfluß auf Bakterienform 457.
 Titan 438.
 Tollwut 105.
 Tollwutschutzimpfung 124, 125, 126, 151.
 Transkaukasien 195.
 Trichinenbefall 2.
 Trichinosis, menschliche 3.
 Trinkwasserbereiter 34, 36.
 Trinkwasserinfektion 51.
 Trinkwasserversorgung 29.
 Triplevaccine 31.
 Trockenmagermilch 17.
 Trypanosomen 345.
 Tuberkelbakterien 8.
 Tuberkulose 2.
 Tuberkuloseultravirus 380, 399.
 Tuberkulosevirus, filtrierbarer 375.
 Türkei 198.
 Tumorproblem 317.
 Tunis 240.
 Tunnelkrankheit 162.
 Typhus 26.
 — abdominalis 106.
 — — Keimträgerfrage 41.
 — — Loimologie des 29, 42.
 — — Schutzimpfung 32, 33.
 — — Trinkwasserepidemie durch 55.
 Typhus Verbreitung des 46.
 Typhusätiologie 56.
 Typhusausbruch 50, 56.
 Typhusbacillen 381.
 Typhusbacillus, Koch-EBERTHScher 53.
 Typhusbakterien im Brunnenwasser 52.
 Typhusbakteriophage 387.
 Typhusepidemie 28.
 Typhuserkrankung 30.
 Typhuserreger im Trinkwasser 53, 54.
 Typhusforschung, zukünftige 39.
 Typhuskeim im Wasser 53.
 Typhusmorbidity 51.

 Ultrakurzwellen 316.
 Ultravirus 373, 384, 401.
 Uncinaria americana 162.
 Uncinariasis 162.
 Ungarn 193.
 Unter-Tage-Arbeiter 188.
 Uran 429.
 Uruguay 236.
 Usambara 243.

 Vaccine 107, 126.
 Vaccineinfektion 117.
 Vaccinekonservierung 120.
 Vaccinevirus 119, 122, 135, 139.
 Vakuolen 371.
 Vanadium 428.
 Varicellen 105, 113.
 Variola 105, 113, 114.
 Variolation 128.
 Variola-Vaccine 103, 107, 108, 112, 116, 118, 135.
 Variolavaccinevirus 118.
 Variolavirus 132.
 Venezuela 232.
 Vermehrungsweisen, bakterielle 352.
 Verrucae 105.
 Veterinärpolizei 2.
 Veterinäruntersuchungsamt 8.
 Virginia 220.
 Virulenzänderung 27.
 Virus 104.
 — III 105.
 — fixe 124, 125, 126.
 — invisibler 475.
 Virusforschung, neuere Ergebnisse der 103.
 Viruskrankheit 103, 106, 110.
 Virusphase 417, 478.
 — invisible 461.
 Vitalfärbung 278.
 Vitamin A 304.
 — B₁ 291, 294.
 — B₂ 291.
 Vitamin C 294, 296.
 — C-Bestimmung im Harn 299.
 Vitamine 270, 290, 312, 327.
 — fettlösliche 303.
 Vitaminpotentiale 304.
 Vitüle 467.
 Vorkrankheit 39, 48.

 Wasser 26.
 — als Ansteckungsquelle 46.
 — Verbreitung des Paratyphus durch das 46.
 Wasserchlorung 36.
 Wasserkrankheit 28, 39, 40, 48.
 Wasserleitung, Neumünster 64.
 Wasserstoffdonatoren 272.
 Wasserstoffionkonzentration 277, 416, 453.
 Wasserstoffüberspannung 283, 287.
 WEIL-FELIXSche Reaktion 455, 482.
 Weilsprochäte 355, 378.
 Wertigkeitswechsel 273.
 West-Flores 213.
 Westindien 227.
 Westindische Inseln 231.
 Wildkontrolle 7.
 WILLIS-Salt-Flotation-Technique 174.
 Wipfelkrankheit 104.
 Wismuth 427.
 Wolfram 429.
 Wurmkrankheit 162.
 Wurmträger, gesunde 160, 185, 246.
 Wurst 6.
 Wursthülle 13, 18.
 Wurstsorte 10.
 Wurstuntersuchung 18.
 — bakteriologische 19.
 — tierärztliche 9.
 Wurstvergiftung 20.

 Yangtsetal 207.
 Yttrium 424.

 Zellatmung 321.
 Zellfunktionen 271, 280.
 Zellkern 369.
 Zellontogenese 417.
 Zellprotoplasma, Strukturtheorien des 465.
 Zellstoffwechsel 269.
 Zellteilung 322.
 Zentralindien 201.
 Ziegelbrenneranämie 162.
 Zinn 426.
 Zirkon 439.
 Zucker 287.
 Zyosporen 393.

Inhalt der Bände 1—21.

A. Namenverzeichnis.

- Ackeret, Robert, u. Walter Frei, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Arnold, K. (München), Neuere Arbeiten über Variola und Vaccine, X, 367—487.
- Aykroyd, W. R., International vitamin standards and units, XIV, 376—381.
- Barros, Enrique, s. Elkeles, Gerhard und Enrique Barros, Die Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie 1929—1930, XII, 529—639.
- Baumgärtel, Traugott (München), Die Serodiagnostik der Syphilis im Lichte der neueren Forschung, V, 475 bis 531.
- Berger, Erwin (Basel), Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven Schutzimpfung gegen Tuberkulose, XII, 42—131.
- Blumenthal, G. (Berlin), Die experimentelle Erzeugung von Antikörpern, insbesondere von komplementbindenden Antikörpern in Blut und Liquor von Kaninchen, XV, 276—303.
- s. Otto, R. (Berlin) und G. Blumenthal (Berlin), Über den augenblicklichen Stand der Serodiagnostik der Lues, XIII, 686 bis 715.
- Böhmer, K. (Kiel), Bang-Infektion des Menschen, XIII, 453—515.
- Breger, J. (Berlin), Fortschritte im Kampfe gegen die Geschlechtskrankheiten unter besonderer Berücksichtigung bevölkerungspolitischer Gesichtspunkte, XVIII, 58—122.
- Brockmann, H. u. K. Maier (Göttingen), Chemie der Vitamine und Hormone, XX, 155—273.
- Bürgers, Th. J. (Königsberg), Epidemiologie der Diphtherie und aktive Schutzimpfung, XVII, 231—306.
- Calmette, A., u. W. Schäfer (Paris), Über Tuberkulose-schutzimpfungen, IX, 54.
- Claus, Martin, Über unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, V, 329—393.
- Coca, A. F., A critical review of investigations of allergic diseases, XIV, 538—560.
- Dahmen, Hans (Berlin), Beschälseuche, VI, 233—280.
- Die Lungenseuche des Rindviehs, VI, 281—304.
- Rotz, VII, 543—615.
- David, Hans, s. Schnürer, Josef und Hans David (Wien), Schutzimpfung der Hunde gegen Wut, XI, 556—636.
- Doerr, R. (Basel), Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung, I, 257—371.
- Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume von 1914 bis 1921, V, 71—274.
- Filtrierbare Virusarten, XVI, 121—208.
- Domagk, Gerhard (Wuppertal-Elberfeld), Die Bedeutung des Stoffwechsels für die Entstehung, Prophylaxe und Therapie der bösartigen Geschwülste, XIX, 308—351.
- Donath, Julius, und Karl Landsteiner, Über Kälte-hämoglobinurie, VII, 184 bis 228.
- Dresel, E. G. (Heidelberg), Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, V, 791—867.
- Eagles, G. Hardy (London), The in vitro cultivation of filterable viruses, XIII, 620—640.
- Eichbaum, Franz, s. Neisser, Max und Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), Die „oligodynamische Metallwirkung“ in Theorie und Praxis, XIII, 170—226.
- Eichbaum, Franz, s. Neisser, Max und Fritz Eichbaum (Frankfurt a. M.), Die tuberkelbacillenähnlichen, säurefesten Saprophyten, XIV, 82—138.
- Eichbaum, Franz, Nachtrag zu dem Beitrag, Die tuberkelbacillen-ähnlichen, säurefesten Saprophyten (XIV, 1933), XV, 756.
- Eisenberg, Philipp, Über Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, I, 28—142.
- Elkeles, Gerhard (Berlin-Charlottenburg), Paratyphus, Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zueinander, XI, 68—219.
- und Enrique Barros (Córdoba, Argentinien), Die Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie 1929—1930, XII, 529—639.
- Ernst, W. (München), Neuere Arbeiten über Encephaliden bei Tieren, XII, 1—14.
- Fischl, V. (Prag), Fortschritte der Chemotherapie, XVII, 350—414.
- Fitzgerald, J. G., Die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienisch. Laboratoriums des „United States Public Health Service“, I, 1—27.
- Neuere Forschungen über Poliomyelitis anterior in Amerika, I, 219—30.
- Fraenkel, Eugen, Anaerobe Wundinfektionen, II, 376 bis 433.
- Frei, Walter, u. Robert Ackeret, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Freudenberg, Karl (Berlin), Die Gesetzmäßigkeiten der menschlichen Lebensdauer, XV, 335—441.
- Fromme, Walther (Dahlem), Weilsche Krankheit, IV, 2 bis 99.

- Fürst, Th. (München), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malariaähnlichen Erkrankungen (Pappataci und Recurrens), IV, 204—248.
- Improvisation der Desinfektion im Felde, II, 143 bis 165.
- Trinkwasserversorgung u. Beseitigung der Abfallstoffe im Felde, II, 109 bis 142.
- Gay, Frederick P., Typhusimmunisierung, I, 231 bis 256.
- Geiger, Wilhelm, Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 1—42.
- Gennerich, Wilhelm (Kiel), Der heutige Stand der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten im Kriege, II, 286—337.
- Gerlach, F. (Wien-Mödling), Die Schutzimpfung gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette-Guérin, XI, 775—886.
- Gigon, Alfred (Basel), Über rationale Massenernährung, III, 164—220.
- Gins, Heinrich A. (Berlin), Neuere Ergebnisse der Virusforschung unter besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung, XXI, 103—156.
- Gotschlich, Emil (Saarbrücken), Über den jetzigen Stand der Lehre vom Flecktyphus (Flecktyphus), II, 232—285.
- Gottstein, A. (Berlin), Die Seuchenkurve, XVI, 209 bis 225.
- Gottstein, Adolf (Berlin), Rechnende Epidemiologie, X, 189—270.
- Gottstein, Werner (Charlottenburg), Die Encephalitis lethargica, V, 394—474.
- Graetz, Fr. (Hamburg), Über Probleme und Tatsachen aus dem Gebiet der biologischen Spezifität der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen pathologischen Biologie, VI, 397 bis 591.
- Groß, H. (Hildesheim), Die Fermente und Giftstoffe der Staphylokokken, XIII, 516—558.
- Groth, A. (München), Die Gewinnung der Schutzpockenlymphe, X, 335—366.
- und H. O. Münsterer (München), Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Vaccination und vaccinalen Immunität, XVII, 1—75.
- Gruber, Georg B. (Innsbruck), Trichinellen, Trichinose u. ihre Abwehr, VIII, 165 bis 265.
- Grumbach, A. (Zürich), Die Lehre von der fokalen Infektion, XV, 442—609.
- Gundel, M. (Heidelberg), Die Bakteriologie, Epidemiologie und spezifische Therapie der Pneumokokkeninfektionen des Menschen, unter besonderer Berücksichtigung der Pneumonie XII, 132—267.
- Die Ursachen des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit und die moderne Tuberkulosebekämpfung XIII, 1—169.
- Haagen, E. (Berlin), Die Züchtung des Variola-Vaccinevirus, XVIII, 193—250.
- Halle, W., und E. Pribram (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
- Happe, H., s. Seligmann, E. und H. Happe (Berlin), Stand der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie, XI, 637—700.
- Haupt, H. (Dresden), Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern, IV, 397—432.
- (Leipzig), Der gegenwärtige Stand der Systematik und Benennung der Bakterien in der medizinischen Bakteriologie, XIII, 641 bis 712.
- (Leipzig), Zur Systematik der Bakterien (Die für Mensch und Tier pathogenen gramnegativen alkalibildenden Stäbchenbakterien), XVII, 175 bis 230.
- s. Klimmer, M. und H. Haupt (Leipzig), Die Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder, XI, 364—446 und 771—774.
- Hayeck, Hermann v. (Innsbruck), Die praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der Tuberkulose, III, 113—163.
- Heine, Wilhelm (Gelsenkirchen), Epidemiologie und Bekämpfung der Ankylostomiasis in der Welt, XXI, 157—268.
- Heinlein, H. (Köln), Morphologische Veränderungen durch parenterale Eiweißzufuhr, XX, 274—348.
- Herzfeld, E., und Klinger (Zürich), Neuere eiweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, IV, 282 bis 309.
- Hesse, Erich, Hygiene im Stellungskriege, II, 1 bis 108.
- Hirsfeld, L. (Warschau), Über die Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung, VIII, 367—512.
- Hauptprobleme der Blutgruppenforschung in den Jahren 1927—1933, XV, 54—218.
- Huebschmann, P. (Leipzig), Die Ätiologie der Influenza, V, 19—70.
- Jena, Eduard (Berlin), Über die chemische Schutzwirkung der Haut, IX, 564.
- Jungeblut, Claus W. (Stanford U. S. A.), Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Infektion und Immunität, XI, 1—67.
- Jusatz, H. J. (Berlin-Dahlem), Die Beeinflussung des Immunitätszustandes durch Vitamine, XIX, 464—497.
- Kallós, Paul u. Kallós-Deffner (Uppsala), Die experimentellen Grundlagen der Erkennung und Behandlung der allergischen Krankheiten, XIX, 178—307.
- — Tuberkuloseallergie, XVII, 76—146.
- Kauffmann, E. (Kopenhagen), Die Salmonella-Gruppe mit besonderer Berücksichtigung der Nahrungsmittelvergifter, XV, 219—275.

- Kaznelson, Paul (Prag), Die Grundlagen der Protein-körpertherapie, IV, 249 bis 281.
- Kikuth, Walter (Düsseldorf-Elberfeld), Die Bartonellen und verwandte Parasiten bei Mensch und Tieren, XIII, 559—619.
- Kitt, Theodor (München), Leukämien, Lympho- und Myeloblastosen der Säugetiere, XII, 30—41.
- Die Leukomyelose der Hühner, XII, 15—29.
- Klieneberger, E. (Frankfurt), Bakterienpleomorphismus und Bakterienentwicklungsgänge, XI, 499—555.
- Kliewe, H. und G. Weise (Gießen), Die Hygiene der Kleinwohnung, XII, 719 bis 807.
- Klimmer, M., Spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bacillus verursachten Abortus, I, 143 bis 188.
- (Leipzig), Der neueste Stand der Forschung über das Bangsche Bacterium, XIII, 327—452.
- Beitrag zur Schutz- und Heilimpfung gegen die Tuberkulose, XIV, 1—81.
- und H. Haupt (Leipzig), Die Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder, XI, 354—446 u. 771—774.
- Klinger, R. (Zürich), s. a. Herzfeld, E.
- Klose, F. (Berlin), Über die Ätiologie und spezifische Behandlung der Gasödemerkrankung, IV, 1—20.
- Knorr, M. (Erlangen), Das Koch-Weeksche Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus, VI, 350 bis 396.
- Knorr, M. (Erlangen), Die Entwicklung des Vitamingedankens in der Bakteriologie, VII, 641—706.
- Koegel, A. (München), Die Leberegelkrankheit, VIII, 266—310.
- Kohlrausch, W. (Berlin-Charlottenburg), Methodik und Durchführung ärztlicher Untersuchungen zu Sportzwecken, X, 697—732.
- Kollath, W., Biologie der Vitamine und Hormone. Eine Studie über die Unterschiede von Vitaminforschung und Krankheitsforschung, XIV, 382—435.
- (Rostock), Redox-Potentiale, Zellstoffwechsel und Krankheitsforschung, XXI, 269—337.
- Landsteiner, Karl (New York), s. Julius Donath-Wien.
- Lange, B. (Berlin), Die individuelle natürliche Widerstandsfähigkeit als Gestaltungsfaktor der Tuberkulose unter besonderer Berücksichtigung ihrer erblichen Grundlagen, XVIII, 123—192.
- Lange, Bruno (Berlin), Die Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und durch Staub, IX, 237.
- Lange, C. (Berlin), Die Sero-Diagnose der Syphilis mit aktivem Serum, XV, 1—53.
- Lecompte du Noüy, P. (Paris), Les Aspects physico-chimiques de l'immunité, XV, 304—334.
- Lehmann, G. (Dortmund), Die physiologischen Grundlagen der körperlichen Leistungsfähigkeit, XVII, 307 bis 349.
- Lehmann, Günther (Dortmund), Die Filterung der Atemluft und deren Bedeutung für Staubkrankheiten, XIX, 1—87.
- Lehmann, Walther (Hamburg), Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenkrankungen, XI, 220—353.
- Scharlach und seine Beziehungen zur Streptokokken, XII, 640—718.
- Lerche, Martin (Berlin) und Heinz Rievel (Berlin), Die Aufgaben des Tierarztes in der Lebensmittelhygiene, XXI, 1—25.
- Levaditi, C., État actuel de la Bismuthothérapie et de la Bismuthoprévention de la Syphilis, XIV, 297—328.
- Lewin, Carl (Berlin), Der Stand der ätiologischen Krebsforschung, VIII, 513 bis 660.
- (München), VIII, 266—310.
- Löhr, Wilhelm (Kiel), Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, X, 488 bis 560.
- Loewy, A. (Davos), Der heutige Stand der Physiologie des Höhenklimas, VIII, 311—366.
- Lubinski, Herbert (Breslau), Studie zur Serologie der Influenza, VII, 229—294.
- und Carl Prausnitz (Breslau), Lyssa, VIII, 1—164.
- Maier, K. (Göttingen) siehe Brockmann, H. u. Chemie der Vitamine und Hormone, XX, 155—273.
- Martini, E. (Hamburg), Verbreitung von Krankheiten durch Insekten, VII, 295 bis 542.
- Marxer, A. (Berlin), Die Immunisierung gegen Malleus IV, 383—396.
- Michalka, J. (Wien), Der heutige Stand der Diagnostik und Immunotherapie der Schweinepest, XIX, 127 bis 177.
- Mießner, H. und G. Schoop (Hannover), Gasödeme der Haustiere, XI, 447—498.
- Mikulaszek, E. (Lwów), Bakterielle Polysaccharide, XVII, 415—496.
- Much, Hans (Hamburg), Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Kriege und Frieden, II, 622—667.
- Münsterer, H. O. und A. Groth (München), Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Vaccination und vaccinalen Immunität, XVII, 1—75.
- Munter, Hans, s. Otto.
- Neisser, Max (Frankfurt a. M.) und Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), Die „oligodynamische Metallwirkung“ in Theorie und Praxis, XIII, 170—226.
- Neumann, R. O. (Hamburg), Die animalischen (und vegetabilischen) Nahrungsmittel und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung, X, 1—188.
- Nußbaum, H. Chr. (Hannover), Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neusiedelungen und die Herstellung der Neubauten von Heimen und

- bescheidenen Wohnungen, IV, 329—382.
- Otto, R. (Berlin), Fortschritte der Fleckfieberforschung (Flecktyphus und endemische Fleckfieber, sowie ihnen nahestehende exanthemische Krankheiten), XV, 610—658.
- und G. Blumenthal (Berlin), Über den gegenwärtigen Stand der Serodiagnostik der Lues, XIII, 686—715.
- und Hans Munter (Berlin), Bakteriophagie (d'Herelle'sches Phänomen), VI, 1 bis 102 und 592—611.
- Peter, F. M. (Leverkusen), Die synthetischen Malariamittel, XIX, 88—126.
- Petruschky, J., Tuberkuloseimmunität, I, 189—218.
- Pfaffenberg, R. (Greifswald), Die Psittacosis (Papageienkrankheit) in den Jahren 1931—1935, XVIII, 250 bis 331.
- Pfannenstiel, W. (Frankfurt a. M.), Zusammenfassende Studie über die Ergebnisse der Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präzipitation und Komplementbindung), VI, 103—232.
- Pfeiffer, R., Das Influenzaproblem, V, 1—18.
- Pfeiler, W. (Bromberg), Durch Paratyphaceen bedingte Tierkrankheiten, III, 289.
- Poppe, Kurt (Charlottenburg), Neue Ergebnisse der Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung, V, 597 bis 697.
- Prausnitz, Carl (Breslau), s. Lubinski.
- Die Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und Impfstoffen, X, 271—334.
- Pribram, E., und W. Halle (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
- Radochla, Raimund (Berlin), Die Verbreitung des Typhus und des Paratyphus durch das Wasser (1845 bis 1936), XXI, 46—102.
- Redetzky, Hermann (Berlin), Die verschiedenen Theorien über Entstehung und Erlöschen von Seuchen vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege, XII, 465—528.
- Reuter, M. (Nürnberg), Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, II, 668—747.
- Rievel, H. u. M. Lerche (Berlin), Die Aufgaben des Tierarztes in der Lebensmittelhygiene, XXI, 1 bis 25.
- Rigler, R. (Frankfurt a. M.), Über körpereigene Wirkstoffe, XVI, 74—98.
- Rothacker, A., Über den neuesten Stand der biochemischen Methoden zum Nachweise parenteraler Verdauungsvorgänge (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft), I, 423—459.
- Rott, F., Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, II, 561—621.
- Ruge, H. (Kiel) u. E. Röper (Altona), Der heutige Stand der Chagaskrankheit mit besonderer Berücksichtigung der Epidemiologie und der Übertragungsversuche auf Säugetiere, XIX, 352—463.
- Sachs, H. (Heidelberg), Antigenstruktur und Antigenfunktion, IX, 1.
- Sander, Fritz (Rostock), Die atypischen Bakterienformen unter besonderer Berücksichtigung des Problems bakterieller Generationswechselvorgänge, XXI, 338 bis 493.
- Schallmayer, W., Einführung in die Rassenhygiene, II, 433—532.
- Schilling, Claus (Berlin), Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, IX, 124.
- Schlüter, W. (Marburg), Der Keuchhustenbacillus BORDET-GENGOU und das Keuchhustenproblem, XVIII, 1—57.
- Schmidt, Richard (Nürnberg), Darstellung und chemischer Nachweis einiger kreislaufwirksamer Stoffe, XVI, 99—120.
- Schmitt, Hans, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914 bis 1919, IV, 310—328.
- Schnell, Walter (Halle), Die Hygiene im modernen Volksschulhausneubau, XI, 701—770.
- Schnitzer, R. (Frankfurt a. M.), Die spezifische Arzneifestigkeit der pathogenen Mikroorganismen, XIII, 227—326.
- Schnürer, Josef und Hans David (Wien), Die Schutzimpfung der Hunde gegen Wut, XI, 556—636.
- Schoop, G., s. Mießner, H. und G. Schoop (Hannover), Gasödem der Haustiere, XI, 447—498.
- Schrader, E. (Erlangen), Neuere epidemiologische Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhus- und Diphtherieausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, III, 43—112.
- Schreiber, H., Über die Bedeutung von Schwefel in Form von SH- bzw. SS-Gruppen enthaltenden Stoffen für den Organismus, XIV, 271—296.
- Schultz, Edwin W. (Stanford-University, U. S. A.), Die antigenen Eigenschaften der ultraviolett Virusarten, IX, 184.
- Schweinburg, F. (Wien), Neuere Ergebnisse der Tollwutforschung, XX, 1—154.
- Seiffert, G., Hygiene der Kriegsgefangenen in Deutschland, II, 166—231.
- Seiser, Adolf (Halle a. d. S.), Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm, IX, 343.
- Seligmann, E. und H. Happe (Berlin), Stand der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie, XI, 637—700.
- Simonson, Ernst (Frankfurt a. M.), Der heutige Stand der Physiologie des Gesamtstoffwechsels, IX, 385.
- Sleeswijk, J. G., Die Spezifität. Eine zusammenfassende Darstellung, I, 395 bis 406.
- und W. M. M. Pilaar, Die Hygiene des Kraftfahrzeugwesens, XIV, 329—375.

- Sobernheim, G. (Bern), Die neueren Anschauungen über das Wesen der Variola- und Vaccineimmunität, VII, 133—183.
- Solbrig (Breslau), Übersicht über den jetzigen Stand der Schulgesundheitspflege mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 221—288.
- Solbrig (Breslau), Übersicht über die bei uns beobachteten Kriegsseuchen, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, V, 751—790.
- Standfuß, Richard (Potsdam), Die Tierparatyphosen, XV, 659—755.
- Steiner, Gabriel (Heidelberg), Krankheitserreger und Gewebsbefund bei multipler Sklerose. Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen Spirochäten, XII, 268 bis 464.
- Süpfle, Karl, Das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschungen, I, 407—422.
- Tandler, Julius, Krieg und Bevölkerung, II, 533 bis 560.
- Teleky, Ludwig (Düsseldorf), Englische und amerikanische Untersuchungen über Temperatur und Feuchtigkeit und deren Einfluß auf den Menschen, mit besonderer Berücksichtigung von gewerblichen und Bergwerksbetrieben, IX, 295.
- Trautwein, Karl (Insel-Riems), Maul- und Klauenseuche, X, 561—696.
- Ulsamer, Otto (Erlangen), Die Chlorung des Trink- und Abwassers, VIII, 661 bis 725.
- Vaughan, Victor C., Die Phänomene der Infektion, I, 372—394.
- Wasielewski, Th. v. (Rostock), Fortschritte der Coccidienforschung, VI, 305—349.
- und W. F. Winkler (Rostock), Das Pockenvirus, VII, 1—132.
- Weichardt, Wolfgang (Erlangen), Die Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, V, 275—328.
- (Wiesbaden): Über die Grundlagen der unspezifischen Therapie, XVI, 1—73.
- Weisbach, W., Ergebnisse physikalisch-chemischer Untersuchungen beim serologischen Luesnachweis, VII, 616—640.
- Weise, G., s. Kliewe, H. und G. Weise (Gießen), Die Hygiene der Kleinwohnung, XII, 719—807.
- Werner, H., Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung, III, 378 bis 390.
- Winkler, W. F., s. Th. v. Wasielewski.
- Winterstein, A. und K. Schön, Chemie der Vitamine und Hormone, XIV, 436—537.
- Wolff, Georg (Berlin), Die Theorie, Methodik und Fehlerquellen der Weil-Felixschen Reaktion, V, 532—596.
- Zeiss, Heinz (Berlin), Typhus, Boden und Wasser, XXI, 26—45.
- Zeiss, Heinz (Hamburg), Das Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose u. menschenpathogenes Verhalten, V, 698—750.
- Zernik, F., Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiete der schädlichen Gase und Dämpfe, XIV, 139—270.
- Zipf, K. (Königsberg i. Pr.), Körpereigene Wirkstoffe (Histamin und Acetylcholin), XX, 349—381.
- Zironi, A., Die Theorie der spezifischen Überempfindlichkeit bei Infektionen, XIV, 561—617.
- (Mailand), Über die spezifische Überempfindlichkeit bei bösartigen Geschwülsten, XVII, 147 bis 174.
- Zlocisti, Theodor (Berlin-Südende), Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers (Die Weil-Felixsche Reaktion), IV, 100—203.

B. Sachverzeichnis.

- Abdominaltyphus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 388—394.
- Abfallstoffe, Beseitigung ders. im Felde und Trinkwasserversorgung, Th. Fürst (München), II, 109—142.
- Abortus, spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bacillus verursachten, M. Klimmer, I, 143 bis 188.
- Abwasserchlorung, s. Chlorung.
- Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm, A. Seiser, IX, 343.
- Acetylcholin:
— Histamin und — körpereigene Wirkstoffe, K. Zipf (Königsberg i. Pr.), XX, 349—381.
— Kreislaufwirksame Stoffe s. d.
— Wirkstoffe, körpereigene s. d.
- Adenosin:
— Wirkstoffe, körpereigene s. d.
- Adenosintriphosphorsäure, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Adenylsäure:
— Kreislaufwirksame Stoffe s. d.
- Agglutination bei Tuberkulose und Lepra, s. Sero-diagnostik.
- Allergie, s. Tuberkuloseallergie, P. Kallós und L. Kallós-Defner (Uppsala), XVII, 76—146.
- Allergische Krankheiten, kritische Übersicht der Forschungen über, Arthur F. Coca (New York), XIV, 538—560.
- — experimentelle Grundlagen der Erkennung und Behandlung, P. Kallós u. L. Kallós-Defner (Uppsala), XIX, 178—307.
- Allergische Reaktion durch bakterielle Polysaccharide, s. Polysaccharide.
- Amöben, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326.

- Anaerobe Wundinfektionen, Eug. Fraenkel, II, 376 bis 433.
- Anaphylaxieforschung, neuere Ergebnisse, R. Doerr, I, 257—371.
- Anaphylaxieforschung von 1914—1921, R. Doerr (Basel), V, 71—274.
- Animalische Nahrungsmittel und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung, R. O. Neumann (Hamburg), X, 1—188.
- Ankylostomiasis, Epidemiologie und Bekämpfung in der Welt, W. Heine (Gelsenkirchen), XXI, 157 bis 268.
- Antigene, s. Organantigene.
- Antigene Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten, E. Schultz, IX, 184.
- Antigeneigenschaften bakterieller Polysaccharide, s. Polysaccharide.
- Antigenfunktion und Antigenstruktur, H. Sachs, IX, 1.
- Antigenstruktur und Antigenfunktion, H. Sachs, IX, 1.
- Antikörper, Die experimentelle Erzeugung von —, insbesondere von komplexbindenden Antikörpern im Blut und Liquor von Kaninchen, G. Blumenthal (Berlin), XV, 276 bis 303.
- Antikörperbildung, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim (Bern), VII, 153—163.
- Antiperniziöser Faktor: — Wirkstoffe, körpereigene s. d.
- Arbeit s. Leistungsfähigkeit.
- Arzneifestigkeit, Die spezifische — der pathogenen Mikroorganismen, R. Schnitzer (Frankfurt a.M.), XIII, 227—326.
- Ascorbinsäure, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Aspects physico-chimiques de l'Immunité, P. Lecomte du Noüy (Paris), XV, 304 bis 334.
- Atemluft, Filterung und deren Bedeutung für Staubkrankheiten, G. Lehmann, XIX, 1—87.
- Atmungsferment: — „zweites“ (Warburg), s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Augenerkrankungen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363—364.
- Bacillen, Die Bedeutung der anaeroben — als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
- Bacillenausscheider, Typhus- und Diphtherieausbreitung durch dies., E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg), V, 698—750.
- Bakterielle Erkrankungen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 378—407, 419.
- Bakterielle Polysaccharide, E. Mikulaszek (Lwów), XVII, 415—496.
- Bakterien, s. a. Mikroorganismen.
- Mutationen bei, und anderen Organismen, Philipp Eisenberg, I, 28—142.
- akzessorische Stoffe für, M. Knorr (Erlangen), VII, 660—698.
- hämophile, M. Knorr (Erlangen), VII, 675—689.
- Der gegenwärtige Stand der Systematik und Benennung der —, H. Haupt (Leipzig), XIII, 641—685.
- Zur Systematik der —, H. Haupt (Leipzig), XVII, 175—230.
- Bakterienformen, Die atypischen — unter besonderer Berücksichtigung des Problems bakterieller Generationswechselforgänge, F. Sander (Rostock), XXI, 338—493.
- Bakterienpleomorphismus und Bakterienentwicklungsgänge, E. Klieneberger (Frankfurt), XI, 499—555.
- Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenkrankungen, Walther Lehmann (Hamburg), XI, 220—353.
- Bakteriophagie (d'Hérellesches Phänomen), Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1—102.
- Nachtrag, VI, 592—611.
- Bandwürmer, s. Würmer.
- Bang-Infektion des Menschen, K. Böhmer (Kiel), XIII, 453—515.
- Bangsche Bacterium, Der neueste Stand der Forschung über das —, Martin Klimmer (Leipzig), XIII, 327—452.
- Bartonellen und verwandte Parasiten bei Mensch und Tieren, Walter Kikuth (Düsseldorf-Elberfeld), XIII, 559—619.
- Bauchhöhle, Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der — des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
- Bauchorgane, s. Bauchhöhle.
- Bergwerksbetriebe, s. Temperatur und Feuchtigkeit, IX, 295.
- 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 im Körper, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 51—59.
- Blut, s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 277—281.
- s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
- Blutflagellaten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326—349.
- Blutgruppenforschung, s. Konstitutionsserologie.
- Boden und Wasser, Typhus, H. Zeiss (Berlin), XXI, 26—45.
- Botulismus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 369.
- Calmette-Guérinsche Schutzimpfung, s. Tuberkulose-schutzimpfung.
- Carboanhydrase, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Carcinom, s. a. Geschwülste.
- s. a. Krebsforschung.
- Carriõsche Krankheit, s. Veruga peruviana.
- Cerebrospinalmeningitis, epidemische, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405—406.

- Chagaskrankheit, heutiger Stand mit besonderer Berücksichtigung der Epidemiologie und der Übertragungsversuche auf Säugetiere, H. Ruge (Kiel) u. E. Röper (Altona), XIX, 352—463.
- Chemie der Vitamine und Hormone, H. Brockmann und K. Maier (Göttingen), XX, 155—273.
- Chemotherapie in der Veterinärmedizin, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
- Fortschritte der —, V. Fischl (Prag), XVII, 350 bis 414.
- Chlorung des Trink- und Abwassers, Otto Ulsamer (Erlangen), VIII, 661—725.
- Cholecystokinin, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Cholera, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394—395.
- Cholin:
— Kreislaufwirksame Stoffe s. d.
- Coccidienforschung, Fortschritte der, Th. v. Wasielewski (Rostock), VI, 305 bis 349.
- CO-Ferment der Milchsäureoxydation, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Colibacillen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394.
- Cytochrom, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Darmflagellaten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326.
- Denguefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 360—361.
- Dermovaccine, Neuro- und, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 43—47.
- Desinfektion, Improvisation ders. im Felde, Th. Fürst (München), II, 143—165.
- Desinfektion, s. a. Hitzedesinfektion.
- D'Herellesches Phänomen, Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1—102.
- Nachtrag, VI, 592—611.
- Diagnostik und Immunotherapie der Schweinepest, heutiger Stand, J. Michalka (Wien) XIX, 127—177.
- Diphtherie, Epidemiologie der — und aktive Schutzimpfung, Th. J. Bürgers (Königsberg), XVII, 231 bis 306.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- Diphtherieausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen, E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Diphtheriebacillen, s. Bakterien.
- Diphtherieschutzimpfung, aktive, E. Seligmann und H. Happe (Berlin), XI, 637—700.
- Disposition für Impftumoren, s. Geschwülste.
- Dourine, s. Beschälseuche.
- Dysenterieforschung, neuere Ergebnisse der, E. Pribram und W. Halle (Wien), II, 338—375.
- Einschlußkörperchen:
— Virusarten, filtrierbare s. d.
- Eitererreger, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 406—407.
- Eiweißchemische Vorstellungen, neuere, in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282 bis 309.
- Eiweißtherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Eiweißzufuhr, morphologische Veränderungen durch parenterale —, H. Heinlein (Köln), XX, 274—348.
- Elementarkörperchen:
— Virusarten, filtrierbare s. d.
- Encephalitiden, Neuere Arbeiten über — bei Tieren, W. Ernst, XII, 1—14.
- Encephalitis lethargica, Werner Gottstein (Charlottenburg), V, 394—474.
- Epidemiologie der Diphtherie und aktive Schutzimpfung, Th. J. Bürgers (Königsberg), XVII, 231—306.
- rechnende, A. Gottstein (Berlin), X, 189—270.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 435—460.
- Epidemiologie und Bekämpfung der Ankylostomiasis in der Welt, W. Heime (Gelsenkirchen), XXI, 157 bis 268.
- Epitheliosis desquamativa, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
- Extrinsic-Faktor (Castle), s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Favus, s. Hautkrankheiten.
- Fermente und Giftstoffe der Staphylokokken, H. Groß (Hildesheim), XIII, 516 bis 558.
- Fermenthämin, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Feuchtigkeit und Temperatur, Einfluß der, auf den Menschen, L. Teleky, IX, 295.
- Fiebertherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Filarien, s. Würmer.
- Filterable viruses, The in vitro cultivation of —, G. Hardy Eagles (London), XIII, 620—640.
- Fleckfieber, Epidemiologie und Diagnostik, Theodor Zlocisti (Berlin-Südende), IV, 100—203.
- Über den jetzigen Stand der Lehre vom, Emil Gottschlich (Saarbrücken), II, 232—285.
- Weil-Felixsche Reaktion, s. Weil-Felixsche Reaktion.
- Fleckfieberforschung, Fortschritte der —, R. Otto (Berlin), XV, 610—658.
- Flecktyphus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—375.
- Fleischvergiftung, Paratyphus — und ihre Beziehungen zu einander, Gerhard Elkeles (Berlin-Charlottenburg), XI, 68—219.
- Flußfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 417.
- Fortschritte der Fleckfieberforschung, R. Otto (Berlin), XV, 610—658.
- Frambösie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355.
- Fünftagefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 375—378.
- s. Quintanaforschung.

- Fürsorgebestrebungen, sozialhygienische, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791 bis 876.
- Galt, Der gelbe — der Rinder, s. Streptokokkenmastitis.
- Gasbrand, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch E. Martini, VII, 405. — s. Wundinfektionen.
- Gase und Dämpfe, schädliche, F. Zernik (Würzburg), XIV, 139—270.
- 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.
- Generationswechselforgänge, Problem bakterieller —, F. Sander (Rostock), XXI, 338—493.
- Gesamtstoffwechsels, der heutige Stand der Physiologie des, E. Simonson, IX, 385.
- Geschlechtskrankheiten, Fortschritte im Kampfe gegen — unter besonderer Berücksichtigung bevölkerungspolitischer Gesichtspunkte, J. Breger (Berlin), XVIII, 58—122. — im Kriege, heutiger Stand ihrer Bekämpfung, Wilhelm Gennerich (Kiel), II, 286—337.
- Geschwülste, bösartige, Bedeutung des Stoffwechsels für die Entstehung, Prophylaxe und Therapie, G. Domagk (Wuppertal) XIX, 308—351. — bösartige, Über die spezifische Überempfindlichkeit, A. Zironi (Mailand), XVII, 147—174. — s. a. Krebsforschung.
- Gesetzmäßigkeiten, Die — der menschlichen Lebensdauer, K. Freudenberg (Berlin), XV, 335—441.
- Giftstoffe, Fermente und — der Staphylokokken, H. Groß (Hildesheim), XIII, 516—558.
- Gliederfüßler, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 306—308.
- Gluthation, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Gonokokken, s. Bakterien.
- Gruppenforschung in der Pathologie, s. Konstitutionsserologie.
- Hämoglobinurie, s. Kälte-hämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228. — s. Marschhämoglobinurie, VII, 220—221. — paralytische, VII, 221.
- Haemopoietin, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Hauptprobleme der Blutgruppenforschung in den Jahren 1927—1933, L. Hirschfeld (Warschau), XV, 54 bis 218.
- Haustiere, Gasödeme der —, H. Mießner und G. Schoop (Hannover), XI, 447—498.
- Haut, chemische Schutzwirkung der, E. Jena, IX, 564.
- Hautkrankheiten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 407.
- Hefezellen, Vitaminbedarf der, M. Knorr (Erlangen), VII, 651—660.
- Heilsera, Standardisierung von —, serologischen Reaktionen und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Heime, Neubauten ders., technische und wirtschaftliche Gesichtspunkte, s. Neusiedelungen.
- Herelle, s. Bakteriophagie.
- Hexosederivate, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Histamin: — Behandlung mit, s. Unspezifische Therapie. — Kreislaufwirksame Stoffe s. d. — und Acetylcholin, K. Zipf (Königsberg i. Pr.), XX, 349—381. — Wirkstoffe, körpereigene s. d.
- Histaminase: — Wirkstoffe, körpereigene s. d.
- Hitzedesinfektion, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten aus den Jahren 1914—1919 über, Hans Schmitt (München), IV, 310—328.
- Höhenklima und seine Physiologie, A. Loewy (Davos), VIII, 311—366.
- Hormone, Biologie der Vitamine und, Werner Kollath (Breslau), XIV, 382—435. — Chemie der Vitamine und H. Brockmann und K. Maier (Göttingen), XX, 155—273. — — — Winterstein u. Schön (Heidelberg), XIV, 436 bis 537.
- Hundwut, s. Lyssa.
- Hygiene im modernen Volksschulhausneubau, Walter Schnell (Halle), XI, 701 bis 770. — im Stellungskriege, Erich Hesse, II, 1—108. — soziale, Fürsorgebestrebungen, s. diese.
- Hygienisches Laboratorium des „United Staates Public Health Service“, seine wissenschaftliche Tätigkeit, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
- Icterus infectiosus, s. a. Weilsche Krankheit.
- Immunisierung gegen Diphtherie, s. Schutzimpfung. — gegen Malleus, A. Marxer, IV, 383—bis 396.
- Immunität bei bösartigen Geschwülsten, siehe Geschwülste. — Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Infektion und —, Claus W. Jungeblut, XI, 1—67. — praktische Bedeutung derselben für die Prognose und Behandlung der Tuberkulose, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163. — s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 578—579.
- Immunität, s. Tuberkuloseallergie, P. Kallós und L. Kallós-Deffner (Uppsala), XVII, 76—146. — vaccinale und Vaccination, Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der, A. Groth und H. O. Münsterer (München), XVII, 1—75.

- Immunität, 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, eiß-weiß-chemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282—309.
- Immunitätszustand, Beeinflussung durch Vitamine, H. J. Jusatz (Berlin-Dahlem) XIX, 464—497.
- Immunotherapie und Diagnostik der Schweinepest, heutiger Stand, J. Michalka (Wien) XIX, 127—177.
- Impfschutz, sein Wesen im Lichte der neueren Forschungen, Karl Süpfle, I, 407—422.
- Impfstoff, Desinfektion des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 71—83.
- Virulenzprüfung des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 83—87.
- Impfstoffbereitung, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 59—87.
- Impfstoffe, Die Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und —, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und Staub, B. Lange, IX, 237.
- Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die — und Immunität, Claus W. Jungeblut, XI, 1—67.
- Die Lehre von der fokalen —, A. Grumbach (Zürich), XV, 442—609.
- die Phänomene der, Victor C. Vaughan, I, 372—394.
- Infektionen, s. Überempfindlichkeit.
- Infektionserreger, Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als — in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
- Infektionskrankheiten, s. Chemotherapie, Fortschritte der —.
- Infektionstherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 229 bis 294.
- Influenzaätiologie (s. a. Influenzaproblem), P. Huebschmann (Leipzig), V, 19—70.
- Influenzaproblem, R. Pfeiffer (Breslau), V, 1—18.
- Influenzavaccine, s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 288—290.
- Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg), VII, 295—542.
- Intrinsic-Faktor (Castle), s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Kala-Azar, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 334—343.
- Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
- Kaninchenhornhaut, s. Vaccineeepitheliose.
- s. Variolaepitheliose.
- Karzinom, s. a. Krebsforschung.
- Keuchhustenbacillus Bordet-Gengou und das Keuchhustenproblem, W. Schlüter (Marburg), XVIII, 1 bis 57.
- Kleinwohnung, Die Hygiene der —, H. Kliewe und G. Weise, XII, 719—807.
- Koch-Weeks-Bacillen:
- — s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 276—277.
- — s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 364.
- Koch-Weeksches Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus, M. Knorr (Erlangen), VI, 350—396.
- Körpereigene Wirkstoffe (Histamin und Acetylcholin), K. Zipf (Königsberg i. Pr.), XX, 349—381.
- Komplementbindung bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
- s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 281—288.
- Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung, L. Hirschfeld (Warschau), VIII, 367 bis 512.
- Kraftfahrwesen, Hygiene des, Sleswijk u. Pilaar (Delft), XIV, 329—375.
- Krankheiten, allergische, experimentelle Grundlagen der Erkennung und Behandlung, P. Kallós u. L. Kallós-Deffner, XIX, 178 bis 307.
- Krankheitsforschung, Redox-Potentiale, Zellstoffwechsel und —, W. Kollath (Rostock), XXI, 269 bis 337.
- Kratzer, s. Würmer.
- Kreatinphosphorsäure, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Krebsforschung, Stand der ätiologischen, Carl Lewin (Berlin), VIII, 513—660.
- Kreislaufregulation:
- Wirkstoffe, körpereigene s. d.
- Kreislaufwirksame Stoffe:
- Darstellung und chemischer Nachweis, Richard Schmidt (Nürnberg), XVI, 99—120.
- Krieg und Bevölkerung, Julius Tandler (Wien), II, 533—560.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit u. Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561—621.
- Kriegsgefangene in Deutschland, Hygiene ders., G. Seiffert, II, 166—231.
- Kriegsseuchen, Übersicht über die bei uns beobachteten, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, O. Solbrig (Breslau), V, 751—790.
- Kuhpockenerreger, Menschen- und, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 33—36.
- Lebensdauer, Die Gesetzmäßigkeiten der menschlichen —, K. Freudenberg (Berlin), XV, 335—441.
- Lebensmittelhygiene, Aufgaben des Tierarztes in der —, M. Lerche (Berlin) und H. Rievel (Berlin), XXI, 1—25.
- Leberegelkrankheit, A. Koege (München), VIII, 266 bis 310.

- Lehre, Die — von der fokalen Infektion, A. Grumbach (Zürich), XV, 442—609.
- Leistungsfähigkeit, körperliche, physiologische Grundlagen der —, G. Lehmann (Dortmund), XVII, 307—349.
- Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, Wolfgang Weichardt (Erlangen), V, 275 bis 328.
- Lepra, Serodiagnostik (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung), s. Serodiagnostik.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 400—404.
- Leukämien, Lympho- und Myeloblastosen der Säugetiere, Theodor Kitt, XII, 30—41.
- Leukomyelose der Hühner, Theodor Kitt, XII, 15—29.
- Lues, s. a. Syphilis.
- Über den augenblicklichen Stand der Serodiagnostik der —, R. Otto (Berlin) und G. Blumenthal (Berlin), XIII, 686—715.
- Luesnachweis, serologischer, W. Weisbach (Halle), VII, 616—640.
- Lungenegel, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 414.
- Lungenseuche des Rindviehs, Hans Dahmann (Berlin), VI, 281—304.
- Lympe, bakteriologische Untersuchung der, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 69—71.
- Lymphoblastosen, Leukämien, und Myeloblasten der Säugetiere, Theodor Kitt, XII, 30—41.
- Lysin, bakteriophages, s. Bakteriophagie.
- im Hämoglobinurieblute, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 187—190.
- Lysssa, Herbert Lubinski und Carl Prausnitz (Breslau), VIII, 1—164.
- Malaria und malariaähnliche Erkrankungen (Pappataci und Recurrens), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe, Th. First (München), IV, 204—248.
- Malaria, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 308—325.
- Malariabehandlung der progressiven Paralyse, s. Unspezifische Therapie.
- Malariamittel, synthetische, F. M. Peter, XIX, 88—126.
- Malleinreaktion, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 559 bis 562.
- Malleus, Immunisierung gegen, A. Marxer, IV, 383 bis 396.
- Maltafieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405.
- Massenernährung, rationelle, Alfred Gigon (Basel), III, 164—220.
- Maul- und Klauenseuche, K. Trautwein (Insel-Riems), X, 561—696.
- Medinawurm, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 413—414.
- Meningokokken, s. Bakterien.
- Metalltherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Metallwirkung, Die „oligodynamische“ — in Theorie und Praxis, Max Neisser (Frankfurt a. M.) und Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), XIII, 170—226.
- Mikroorganismen, s. a. Bakterien.
- Die spezifische Arzneifestigkeit der pathogenen — R. Schnitzer (Frankfurt a. M.), XIII, 227—326.
- Milzbrand, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 399—400.
- Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung, neue Ergebnisse, Kurt Poppe (Charlottenburg), V, 597 bis 697.
- Morphologische Veränderungen durch parenterale Eiweißzufuhr, H. Heinlein (Köln), XX, 274—348.
- Multiple Sklerose, Krankheitserreger und Gewebefund bei — —. Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei — — und anderen Spirochätosen, Gabriel Steiner, XII, 268—464.
- Muskeltätigkeit: — Wirkstoffe, körpereigene s. d.
- Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, Philipp Eisenberg, I, 28 bis 142.
- Myeloblastosen, Leukämien, Lymphoblastosen und — der Säugetiere, Theodor Kitt, XII, 30—41.
- Nahrungsmittel, Die animalischen (und vegetabilischen) — und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung, R. O. Neumann (Hamburg), X, 1—188.
- Nahrungsmittelvergifter, Die Salmonella-Gruppe mit besonderer Berücksichtigung der —, F. Kauffmann (Kopenhagen), XV, 218 bis 275.
- Nervensystem: — Wirkstoffe, körpereigene s. d.
- Neuro- und Dermovaccine, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 43—47.
- Neusiedlungen, Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung ders. und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, H. Chr. Nußbaum (Hannover), IV, 329—382.
- Ödem, malignes, s. Gasödemerkrankung, Wundinfektionen.
- Omegastoff, s. Wirkstoffe körpereigene.
- Organantigene und ihre biologische Spezifität in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen, Friedrich Graetz (Hamburg), VI, 397—591.
- Orientbeule, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 344—349.
- Papageienkrankheit in den Jahren 1931—1935, R. Pfaffenberg (Greifswald), XVIII, 250—331.
- s. Psittacosis.
- Pappataciefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 361—363.
- s. Malaria.

- Paralyse, progressive:
— Malariabehandlung, s. Unspezifische Therapie.
- Parasiten, s. a. Bartonellen.
- Paratyphaceen-Tierkrankheiten, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
- Paratyphus, Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zu einander, Gerhard Elkeles (Berlin-Charlottenburg), XI, 68—219.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394.
- Typhus und —, Verbreitung durch das Wasser (1845—1936), R. Rodachla (Berlin), XXI, 46—102.
- Parenterale Verdauungsvorgänge, s. Verdauungsvorgänge, Organantigene.
- Pellagra, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 370—371.
- 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-Weeksche Bacterium, s. Koch-Weeksches Bacterium.
- Pferdeseuche, venerische, s. Beschälseuche.
- Phlebotomen, s. Orientbeule.
- Physiologie des Gesamtstoffwechsels, der heutige Stand der, E. Simonson, IX, 385.
- Piroplasmen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 415.
- Plasmodien, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 308—325, 415.
- Pleuropneumonia contagiosa bovum, s. Lungenseuche.
- Pneumokokken, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 407.
- Pneumokokkeninfektionen, Bakteriologie, Epidemiologie und spezifische Therapie der — des Menschen unter besonderer Berücksichtigung der Pneumonie, M. Gundel, XII, 132—267.
- Pocken, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 364—365.
- Pockendiagnose, morphologische, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 94—106.
- Pockenformen, leichte, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 47—51.
- Pockenimmunität, Wesen der, G. Sobernheim, VII, 169 bis 176.
- Pockenpustelinhalt, spezifische Gebilde im, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 95—98.
- Pockenvirus, Abarten des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 33—51.
- Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler (Rostock), VII, 1—132.
- Poliomyelitis anterior in Amerika, neuere Forschungen, J. G. Fitzgerald, I, 219 bis 230.
- Poliomyelitis anterior s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 366—369.
- Polmonera, s. Lungenseuche.
- Polysaccharide, bakterielle, E. Mikulaszek (Lwów), XVII, 415—496.
- Präcipitation bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
- Proteinkörpertherapie, Grundlagen der, Paul Kaznelson (Prag), IV, 249 bis 281.
- s. Leistungssteigerung.
- Unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der, Martin Claus (Berlin), V, 329 bis 393.
- s. Unspezifische Therapie.
- Proteus vulgaris Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiss (Hamburg), V, 698—750.
- Protoplasmaaktivierung, s. Unspezifische Therapie.
- Protozen- und Spirochätenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, C. Schilling, IX, 124.
- Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie 1929—1930, Gerhard Elkeles und Enrique Barros, XII, 529—639. — Die — in den Jahren 1931—1935, R. Pfaffenberg (Greifswald), XVIII, 250 bis 331.
- Quintanaforschung, gegenwärtiger Stand der, H. Werner, III, 378—390.
- Rassenhygiene, Einführung in die, W. Schallmayer (Planegg-Krailling), II, 433 bis 532.
- Rauschbrand, s. a. Gasödeme.
- Recurrens, s. Malaria.
- Redox-Potentiale, Zellstoffwechsel und Krankheitsforschung, W. Kollath (Rostock), XXI, 269—337.
- Reiztherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Retikuloendotheliales System, Die Bedeutung des — für die Infektion und Immunität, Claus W. Jungelblut, XI, 1—67.
- Revaccination, Antikörper und, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim, VII, 164—166.
- Rheumatismus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 365.
- Rickettsiosen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—373, 417—419.
- Rinder, Lungenseuche der, s. Lungenseuche.
- Rindertuberkulose, Bekämpfung der, H. Haupt (Dresden), IV, 397—432.
- Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 543—615.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- s. a. Malleus.
- Rückfallfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 350—355.
- Ruhr, bacilläre, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 395—398.
- Rundwürmer, s. Würmer.
- Säugetiere, Epidemiologie und Übertragungsversuche der Chagaskrankheit auf, H. Ruge (Kiel) u. E. Röper (Altona), XIX, 352—463.
- Säuglingsschutz, s. Geburtenhäufigkeit usw.

- Säuglingssterblichkeit, Säuglingschutz und Geburtenhäufigkeit in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561 bis 621.
- Säurefeste Saprophyten, Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), XIV, 82—138.
- Salmonella-Gruppe, Die, mit besonderer Berücksichtigung der Nahrungsmittelvergifter, F. Kauffmann (Kopenhagen), XV, 218 bis 275.
- Saprophyten, Die tuberkelbacillen-ähnlichen, säurefesten —. Nachtrag zu Bd. XIV, 1933, Eichbaum, XV, 754.
- Scharlach und seine Beziehungen zu Streptokokken, Walther Lehmann, XII, 640—718.
- Schizotrypanum, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 332—334.
- Schlafkrankheitsbekämpfung, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 331—332.
- Schlamm, Abwasserreinigung mit belebtem, A. Seiser, IX, 343.
- Schulgesundheitspflege, Übersicht über den jetzigen Stand der, mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, Solbrig (Breslau), III, 221—228.
- Schutzimpfung, aktive und Epidemiologie der Diphtherie, Th. J. Bürgers (Königsberg), XVII, 231 bis 306.
- Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven — gegen Tuberkulose, Erwin Berger, XII, 42—131.
- gegen Diphtherie, Stand der aktiven, E. Seligmann und H. Happe (Berlin), XI, 637—700.
- der Hunde gegen Wut, Josef Schnürer und Hans David (Wien), XI, 556 bis 636.
- gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette-Guérin (F. Gerlach, Wien-Mödling), XI, 775—886.
- Neuere Ergebnisse der Virusforschung unter besonderer Berücksichtigung der —, H. A. Gins (Berlin), XXI, 103—156.
- Schutzpockenlymphe, Die Gewinnung der —, A. Groth (München), X, 335—366.
- Schutzwirkung, chemische, der Haut, E. Jena, IX, 564.
- Schutz- und Heilimpfung gegen Tuberkulose, M. Klimmer (Leipzig), XIV, 1—81.
- Schwefel, Bedeutung für den Organismus, Helmuth Schreiber (Breslau), XIV, 271—296.
- Schweinepest, heutiger Stand der Diagnostik und Immunotherapie, J. Michalka (Wien), XIX, 127—177.
- Serodiagnose, s. Rotz, Hans Dahnen (Berlin), VII, 562 bis 578.
- der Syphilis mit aktivem Serum, C. Lange (Berlin), XV, 1—53.
- Serodiagnostik, Augenblicklicher Stand der — der Lues, R. Otto (Berlin) und G. Blumenthal (Berlin), XIII, 686—715.
- der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung), zusammenfassende Studie über ihre Ergebnisse, W. Pfannenstiel (Frankfurt a. M.), VI, 103—232.
- Serologie der Influenza, Herbert Lubinski, VII, 229 bis 294.
- Serologische Reaktionen, Die Standardisierung von Heilseren, — und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Serologischer Luesnachweis, W. Weisbach (Halle), VII, 616—640.
- Serumreaktionen, spezifische durch bakterielle Polysaccharide, s. Polysaccharide.
- Seuchen, Die verschiedenen Theorien über Entstehung und Erlöschen von — vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege, Hermann Redetzky, XII, 465—528.
- Seuchenbekämpfung, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 460—462.
- Seuchenkurve, A. Gottstein (Berlin), XVI, 209—225.
- Sklerose, Krankheitserreger und Gewebefund bei multipler —. Vergleichend-histologisch - parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen Spirochätosen, Gabriel Steiner, XII, 268—464.
- multiple, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 359—360.
- Sommerdiarrhöen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 398—399.
- Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791—867.
- Spezifität, biologische, der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen, Fr. Graetz (Hamburg), VI, 397—591.
- die, eine zusammenfassende Darstellung, J. G. Sleeswijk, I, 395—406.
- Spirochäten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 350—360, 416.
- Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, C. Schilling, IX, 124.
- Spirochätosen, Vergleichend-histologisch - parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen —, Gabriel Steiner, XII, 268—464.
- Sportzwecke, Methodik und Durchführung ärztlicher Untersuchungen zu —, W. Kohlrausch (Berlin-Charlottenburg), X, 697—732.
- Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Staphylokokken, Fermente und Giftstoffe der —, H. Groß (Hildesheim), XIII, 516—558.
- Staubkrankheiten, Bedeutung der Filterung der Atemluft durch, G. Lehmann, XIX, 1—87.
- Staub- und Tröpfcheninfektion auf dem Luftwege, B. Lange, IX, 237.

- Stellungskrieg, Hygiene in dems., Erich Hesse, II, 1—108.
- Stoffwechsel, Bedeutung für die Entstehung, Prophylaxe und Therapie der bösartigen Geschwülste, G. Domagk (Wuppertal), XIX, 308—351.
- Streptokokken, Scharlach und seine Beziehungen zu —, Walther Lehmann, XII, 640—718.
- s. Bakterien.
- Streptokokkenerkrankungen, Bakteriologie und Klinik der —, Walther Lehmann (Hamburg), XI, 220—353.
- Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder, M. Klimmer und H. Haupt (Leipzig), XI, 364—446 und Nachtrag 771—774.
- Syphilis, Sero-Diagnose der — mit aktivem Serum, C. Lange (Berlin), XV, 1—53.
- Kältehämoglobinurie und, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 214—218.
- s. Luesnachweis, serologischer.
- Wismutbehandlung und -bekämpfung, C. Levaditi (Paris), XIV, 297—328.
- Syphilisdiagnostik, serologische, im Lichte der neueren Forschung, Traugott Baumgärtel (München), V, 475—531.
- Temperatur und Feuchtigkeit, Einfluß der, auf den Menschen, L. Teleky, IX, 295.
- Tetanus, s. Wundinfektionen. Therapie, s. Chemotherapie.
- unspezifische, mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, Martin Claus (Berlin), V, 329—393.
- Tierarzt, Aufgaben des — in der Lebensmittelhygiene, M. Lerche (Berlin) und H. Rievel (Berlin), XXI, 1—25.
- Tierkrankheiten durch, Paratyphaceen bedingte, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
- bakterielle, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten, durch E. Martini, VII, 419.
- Tierparatyphosen, Die, Rich. Standfuß (Potsdam), XV, 659—753.
- Tierpocken, Erreger der, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 36—43.
- Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, M. Reuter (Nürnberg), II, 668—747.
- Tollwutforschung, neuere Ergebnisse der, F. Schweinburg (Wien), XX, 1—154.
- Trachom, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
- Trichinellen, Trichinose und ihre Abwehr, Georg B. Gruber (Innsbruck), VIII, 165—265.
- Trichinose, s. Trichinellen.
- Trinkwasserchlorung, s. Chlorung.
- Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde, Th. Fürst (München), II, 109—142.
- Tröpfchen- und Staubinfektion auf dem Luftwege, B. Lange, IX, 237.
- Tropen, Impfstoffbereitung in den, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 62—65.
- Trypanosomen s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326—332, 415—416.
- Tuberkuloseallergie, P. Kallós und L. Kallós-Deffner (Uppsala), XVII, 76—146.
- Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Frieden und Krieg, Hans Much (Hamburg), II, 622—667.
- Die individuelle natürliche Widerstandsfähigkeit als Gestaltungsfaktor der — unter besonderer Berücksichtigung ihrer erblichen Grundlagen, B. Lange (Berlin), XVIII, 123—192.
- praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163.
- Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven Schutzimpfung gegen —, Erwin Berger, XII, 42—131.
- Tuberkulose-Immunität, J. Petruschky, I, 189—218.
- Schutz- und Heilimpfung gegen, M. Klimmer (Leipzig), XIV, 1—81.
- Tuberkulose, Serodiagnostik (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung) s. Serodiagnostik.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- Tuberkulosesterblichkeit, s. Tuberkulosesterblichkeit.
- Tuberkuloseschutzimpfungen, A. Calmette und W. Schäfer, IX, 54.
- mit B.C.G. nach Calmette-Guérin (F. Gerlach, Wien-Mödling), XI, 775—886.
- Tuberkulosesterblichkeit, Die Ursachen des Rückgangs der — und die moderne Tuberkulosebekämpfung, M. Gundel (Heidelberg), XIII, 1—169.
- Tularämie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 388.
- Tumoren, s. a. Krebsforschung.
- Typhus, Boden und Wasser, H. Zeiß (Berlin), XXI, 26 bis 45.
- und Paratyphus, Verbreitung durch das Wasser (1845—1936), R. Radochla (Berlin), XXI, 46 bis 102.
- Typhusausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen, E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches, Geiger (Straßburg), III, 1—42.
- Typhusimmunisierung, Frederick P. Gay, I, 231—256.
- Typhus-Coligruppe s. Bakterien.
- Theorie der spezifischen — bei Infektionen, Amilcare Zironi (Mailand), XIV, 561 bis 617.
- Überempfindlichkeit, spezifische bei bösartigen Geschwülsten, A. Zironi (Mailand), XVII, 147—174.
- Ultravisiblen Virusarten, anti-gene Eigenschaften der, E. Schultz, IX, 184.
- Umstimmungsbehandlung, s. Unspezifische Therapie.

- „United Staates Public Health Service“, die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
- Unspezifische Therapie:
- Grundlagen der, Wolfgang Weichardt (Wiesbaden), XVI, 1—73.
- Vaccination und vaccinale Immunität, Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der, A. Groth und H. O. Münsterer (München), XVII, 1—75.
- Vaccine, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.
- s. Influenzavaccine.
 - Neuere Arbeiten über Variola und —, K. Arnold (München), X, 367—487.
- Vaccinebehandlung:
- nichtspezifische, s. Unspezifische Therapie.
- Vaccineepitheliose der Kaninchenhornhaut s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 87—91.
- Variola, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.
- Variola und Vaccine, Neuere Arbeiten über —, K. Arnold (München), X, 367—487.
- Variolaepitheliose der Kaninchenhornhaut s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 91—94.
- Variola- und Vaccineimmunität, Wesen der, G. Sobernheim (Bern), VII, 133—183.
- Variola-Vaccineerreger, Generalisation des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 55—59.
- Die Züchtung des —, E. Haagen (Berlin), XVIII, 193—250.
- Variola-Vaccinevirus, Resistenz des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 65—69.
- Verdauungsvorgänge, parenterale, über den Stand der biochemischen Methoden zum Nachweis ders. (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft), A. Rothacker, I, 423—459.
- Vererbung, s. Immunität.
- Verruga peruviana, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 365—366, vgl. a. Bartonellen.
- Veterinärmedizin, Chemotherapie in der, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
- Veterinärpolizei, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 579 bis 580.
- Villikinin, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Virulenzprüfung des Impfstoffes, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 83—87.
- Virusarten, antigene Eigenschaften der ultravisiblen, E. Schultz, IX, 184.
- filtrierbare, R. Doerr (Basel), XVI, 121—208.
- Viruses, The in vitro cultivation of filterable —, G. Hardy Eagles (London), XIII, 620—640.
- Virusforschung, Neuere Ergebnisse unter besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung, H. A. Gins (Berlin), XXI, 103—156.
- Vitamine, Beeinflussung des Immunitätszustandes durch, H. J. Jusatz (Berlin-Dahlem) XIX, 464—497.
- Biologie der — und Hormone, Werner Kollath (Breslau), XIV, 382—435.
 - Chemie der — und Hormone, Winterstein und Schön (Heidelberg), XIV, 436—537.
 - Internationale Standards und Einheiten, W. R. Aykroyd (Genf), XIV, 376 bis 381.
 - und Hormone, Chemie der —, H. Brockmann und K. Maier (Göttingen), XX, 155—273.
- Vitamingedanke, Entwicklung des, in der Bakteriologie, M. Knorr (Erlangen), VII, 641—706.
- Volksschulhausneubau, Die Hygiene im modernen —, Walter Schnell (Halle), XI, 701—770.
- Wasser, Verbreitung des Typhus und Paratyphus durch das — (1845—1936), R. Radochla (Berlin), XXI, 46—102.
- Typhus, Boden und, H. Zeiss (Berlin), XXI, 26—45.
- Weil-Felixsche Reaktion, Theorie, Methodik und Fehlerquellen, Georg Wolff (Berlin), V, 532—596.
- Weil-Felixsche Reaktion, s. Fleckfieber.
- Weilsche Krankheit, Walther Fromme-Dahlem, IV, 21 bis 99.
- Weilsche Krankheit:
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355—356.
- Wirkstoffe, körpereigene, R. Rigler (Frankfurt a. M.), XVI, 74—98.
- — (Histamin und Acetylcholin), K. Zipf (Königsberg i. Pr.), XX, 349—381.
- Wismut, Therapie und Prophylaxe der Syphilis, C. Levaditi (Paris), XIV, 297—328.
- Wohnungen, s. Neusiedlungen.
- Wolhynisches Fieber, s. Quintanaforschung.
- Wundinfektionen, anaerobe, Eug. Fraenkel, II, 376 bis 433.
- Würmer, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg), VII, 299—306, 413 bis 414.
- Wurmeier, mechanische Verbreitung von, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg) VII, 306.
- Wurmkrankheiten, s. Chemotherapie, Fortschritte der —.
- Wut, Die Schutzimpfung der Hunde gegen —, Josef Schnürer und Hans David (Wien), XI, 556—636.
- Zellstoffwechsel und Krankheitsforschung, Redoxpotentiale, W. Kollath (Rostock), XXI, 269—337.