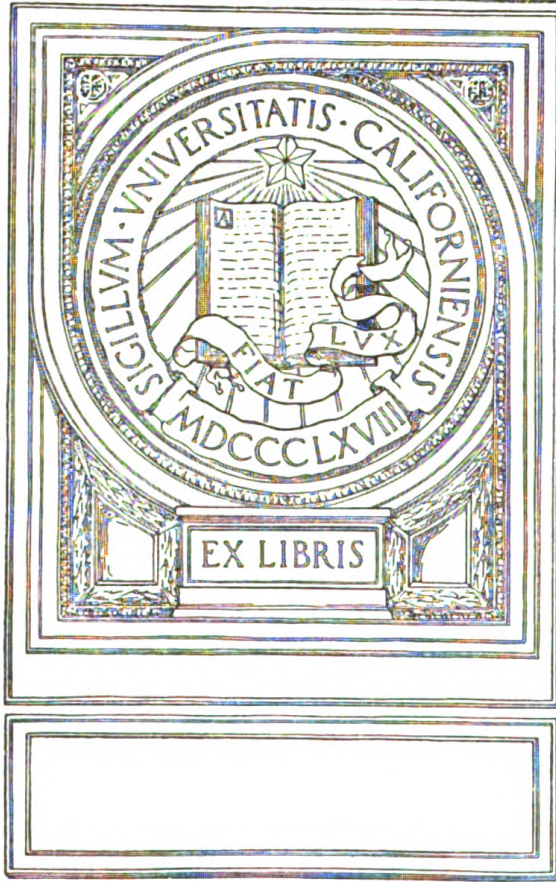




UNIVERSITY OF CALIFORNIA  
SAN FRANCISCO MEDICAL CENTER  
LIBRARY











**ZEITSCHRIFT**  
FÜR  
**HYGIENE**  
UND  
**INFEKTIONSKRANKHEITEN.**

HERAUSGEGEBEN

VON  
**PROF. DR. C. FLÜGGE,** UND **PROF. DR. F. NEUFELD,**  
GEH. MED.-RAT UND DIREKTOR DES  
HYGIENISCHEN INSTITUTS DER UNIVERSITÄT  
GEH. MED.-RAT UND DIREKTOR DES INSTITUTS  
FÜR INFEKTIONSKRANKHEITEN „ROBERT KOCH“  
IN BERLIN.

NEUNUNDACHTZIGSTER BAND.

MIT ZAHLREICHEN ABBILDUNGEN IM TEXT UND ZWEI TAFELN.



**BERLIN UND LEIPZIG 1919**  
**VEREINIGUNG WISSENSCHAFTLICHER VERLEGER**  
**WALTER DE GRUYTER & CO.**

FORMALS G. J. GÖSCHEN'SCHE VERLAGSHANDLUNG :: J. GUTTENTAG, VERLAGS-  
BUCHHANDLUNG :: GEORG REINER :: KARL J. TRÜPNER :: VEIT & COMP.

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.

WIAO TO VIBU  
BOHO JADEN

Digitized by

Google

Original from  
UNIVERSITY OF CALIFORNIA



# Inhalt.

	Seite
R. Adelheim, Über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung am II. städtischen Krankenhaus zu Riga in den Jahren 1914 bis 1917 . . . . .	1
Michael von Eisler und Fritz Silberstein, Ein Beitrag zur Gewinnung von Tetanusserum . . . . .	29
Johann Hammerschmidt, Über die Herkunft der Guarnerischen Körperchen. (Hierzu Taf. I und II.) . . . . .	49
Gustav Felsenreich, Über ein Verfahren der kulturellen Elektion von Paratyphus B-Bazillen auf stark alkalischem Nährboden . . . . .	88
Karl Kisskalt, Die Sterblichkeit in Königsberg i. Pr., insbesondere an Ruhr und pandemischer Influenza, in den Jahren 1781 bis 1783 . . . . .	109
M. van Biemdyk, Der Micrococcus tetragenus albus als Erreger einer Meningitis cerebrospinalis . . . . .	146
W. Bachmann, Das Aëronom, ein neuer Apparat zur Bestimmung des Kohlensäuregehaltes der Luft . . . . .	165
Paul Hirsch, Versuche über Entgiftung von Ruhr-(Shiga-)Bazillen zwecks Impfstoffgewinnung. . . . .	176
W. Misch, Untersuchungen über den Abbau von Bakterien durch Abwehrfermente (Abderhaldensches Dialysierverfahren) . . . . .	211
Ickert, Über die Identität des Vakzine- und Variolaerregers. (Bemerkungen zu dem Aufsatz Anders: Über einen Fall von allgemeinen Kuhpocken usw. Diese Zeitschrift. Bd. LXXXVIII. Heft 1. S. 116.) . . . . .	223
H. A. Gins, Bemerkungen zu der Arbeit von Anders: Über einen Fall von allgemeinen Kuhpocken mit tödlichem Ausgang . . . . .	228
H. A. Gins, Über Beziehungen zwischen Tier- und Menschenpocken. . . . .	231
R. Doerr und H. Pick, Das Verhalten des Fleckfiebevirus im Organismus des Kaninchens . . . . .	248
L. Schwarz, Erfahrungen aus der Typhus- und Cholerabekämpfung mit epidemieeigenen Impfstoffen . . . . .	255
Hermann Dold und Chen Yü Hsiang, Über das Verhältnis der tatsächlichen zur theoretisch möglichen Gefahr der Keimübertragung durch Fingerberührungen (illustriert am Typhusbacillus) . . . . .	266
Fr. Graetz, Über den Einfluß der Temperatur auf das Komplementbindungsvermögen bei der Wassermannschen Reaktion und seine Bedeutung für die Serodiagnostik der Syphilis . . . . .	285

12087

	Seite
<b>H. Braun und H. Schaeffer, Zur Biologie der Fleckfieberproteusbasillen. Ein Beitrag zur Frage der Wirkungsweise der Desinfektionsmittel und des Hungers auf die Bakterien . . . . .</b>	339
<b>Georg Wolff, Untersuchungen über Fehlerquellen der Weil-Felixschen Reaktion und die Verwendbarkeit erhitzter Bazillenaufschwemmungen zur Fleckfieberdiagnose . . . . .</b>	363
<b>Theodor Zlocisti, Zur Epidemiologie des Fleckfiebers. (Nach Erfahrungen aus der Türkei.) . . . . .</b>	387
<b>Huntemüller, Die Cholera an der Sinaifront 1917. (Ein Beitrag zur Epidemiologie und Bekämpfung der Infektionskrankheiten.) . . . . .</b>	416
<b>A. Sudeck, Über das Wesen der epidemischen Genickstarre und der Meningokokkensepsis . . . . .</b>	437
<b>Korff-Petersen, Hygienische Untersuchungen über neuere Baustoffe und Ersatzbauweisen für Kleinhäuser. . . . .</b>	483

# Über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung am II. städtischen Krankenhaus zu Riga in den Jahren 1914 bis 1917.

Von

Dr. R. Adelheim,  
Prosektor und Leiter der Abteilung.

Die Wutschutzabteilung am II. städtischen Krankenhause wurde im Mai 1914 eröffnet und am 11. Mai zum ersten Male in Anspruch genommen.

1914 war die Rigasche Wutschutzabteilung das 32. derartige Institut in Rußland (Pasteurstationen, wie sie offiziell hießen). Die Institute befanden sich in folgenden Städten: Astrachan (städtisches Institut), Blagowjeschensk, Warschau (Privatinstitut), Wilna (Privatinstitut), Wladiwostok (Institut der Gesellschaft südussurischer Ärzte), Jekaterinoslaw, Jelisawetgrad, Irkutsk (Institut der sibirischen Bahnverwaltung), Kasan (Bakteriologisches Institut der Universität), Kijew (Bakteriologisches Institut), Saratow (Institut der Gouvernementssemstwo), Minsk, Moskau (Institut am staatlichen Alexanderhospital), Odessa, Orscha (Privatinstitut), Pensa, Tiflis (Institut der Militärbehörde), Tomsk, Perm (Institut der Gouvernementssemstwo), Petersburg (Kaiserliches Institut für experimentelle Medizin), Rostow am Don, Samara (Institut der Gouvernementssemstwo), Saratow (Institut der Gouvernementssemstwo), Smolensk (Institut der Gouvernementssemstwo), Taschkent (Institut der Militärbehörde), Tula, Ufa (Institut der Gouvernementssemstwo), Charkow (Institut der Charkower medizinischen Gesellschaft), Feodosia (Bakteriologisches Laboratorium der Hafenquarantänestation), Wjatka, Krasnojarsk, Tschernigow und Riga. Die letzten vier wurden 1914 eröffnet.

In diesen Instituten wurden 1914 35462 Personen gegen Tollwut geimpft; es starben während oder nach den Impfungen 90 Personen. 3490 Geimpfte waren nicht eigentlich gebissen worden, sondern ließen sich nur aus Vorsicht gegen eine etwaige Ansteckung impfen. Nach Abzug dieser Zahl ist die Sterblichkeit unter den Gebissenen und Behandelten 0·3 Prozent.

Nach dem Alter gerechnet, gab das von 15 bis 25 Jahren das größte Kontingent der Bißverletzungen, und zwar 21·7 Prozent, darauf folgen 5 bis 10 Jahre (18·6 Prozent), 10 bis 15 Jahre (15·6 Prozent), 25 bis 35 Jahre (14·8 Prozent), 0 bis 5 Jahre (10·2 Prozent), 35 bis 45 Jahre

(9.5 Prozent), 45 bis 55 Jahre (5.8 Prozent), 55 bis 65 Jahre (2.8 Prozent), über 65 Jahre (1.0 Prozent). Die größte Sterblichkeit gab das Alter von 55 bis 65 Jahren (1 Prozent), die geringste das von 35 bis 40 Jahren (0.1 Proz.).

Zur Kategorie I (Tollwut des beißenden Tieres experimentell festgestellt) gehörten 11 Prozent, zur Kategorie II (Tollwut des beißenden Tieres durch veterinärärztliche Behandlung oder Obduktion festgestellt) 30 Prozent, zur Kategorie III (Tollwutverdacht des beißenden Tieres) 59 Prozent. Die Sterblichkeit in der I. Kategorie betrug 0.4 Prozent, in der II. 0.2 Prozent, in der III. 0.2 Prozent.

88 Prozent waren von Hunden gebissen worden, 8 Prozent von Katzen, der Rest von Wölfen, Pferden, Kühen, Füchsen, Schweinen und anderen Tieren. Die höchste Sterblichkeit (6 Prozent) wurde bei Wolfsbissen beobachtet, die Sterblichkeit bei anderen Tierbissen war 0.3 Prozent.

In 55 Prozent war die Bißstelle an den oberen Extremitäten, in 35 Prozent an den unteren Extremitäten und am Körper, in 7 Prozent am Kopf und Gesicht, in 3 Prozent an verschiedenen Körperteilen. Die Sterblichkeit unter den an Kopf und Gesicht Gebissenen betrug 2 Prozent, bei Bissen in die oberen Extremitäten 0.2 Prozent, bei Bissen in die unteren Extremitäten und den Körper 0.03 Prozent.

Die Bisse waren mehrfach in 57 Prozent mit einer Mortalität von 0.5 Prozent, einmalig in 43 Prozent mit einer Mortalität von 0.04 Prozent.

In 59 Prozent waren die Bisse in den nackten Körperteil erfolgt (Sterblichkeit 0.4 Prozent), in 41 Prozent durch die Kleider (Sterblichkeit 0.1 Prozent). Eine Ätzung der Bißstelle war in 13 Prozent vorgenommen worden, in 87 Prozent war keine derartige Behandlung erfolgt. Sterblichkeit im ersten Falle 0.4 Prozent, im zweiten 0.5 Prozent.

74 Prozent Personen ließen sich in der ersten Woche nach der Bißverletzung impfen, 19 Prozent in der zweiten Woche, 7 Prozent später.

Die größte Zahl der Gebissenen fiel auf die Sommermonate, die geringste Zahl auf die Winter- und Herbstmonate.

695 Fälle von *Lyssa humana* wurden im Russischen Reich (mit Ausnahme Polens) im Berichtsjahre registriert.

Das besuchteste Institut ist das Moskausehe, das 1914 5513 Personen impfte; die um Moskau gelegenen Gouvernements sind stets die tollwutverseuchtesten Rußlands gewesen, zugleich ist dort die Bevölkerung ungleich dichter gesät wie im übrigen Rußland. Die am wenigsten besuchten Institute sind das Astrachansche (am Kaspischen Meere) und das in Blagowjeschtschensk (in Sibirien), die 167 bzw. 168 Personen impften.<sup>1</sup>

Vor Eröffnung des Rigaschen Instituts erschien selbstverständlich von Interesse, wie häufig Bißverletzungen durch tollwütige Tiere in Livland, speziell in Riga, in den vorhergehenden Jahren vorgekommen waren. Und auch die entsprechenden Zahlen in Kurland waren von Interesse, da anzunehmen war, daß bei der Eröffnung einer Tollwutstation auch diese Provinz ihre Gebissenen nach Riga schicken würde. Estland kam weniger in Be-

<sup>1</sup> Die Zahlen sind dem offiziellen Berichte der russischen Hauptmedizinalverwaltung entnommen: *Bericht über den Zustand der Volksgesundheit für das Jahr 1914*. St. Petersburg 1916, Verlag des Ministeriums des Innern.

tracht, da von da aus Petersburg leichter und schneller zu erreichen ist wie Riga. Aus den Berichten des Petersburger Instituts ersehen wir, daß 1910 von den 1335 im Institut Geimpften 110 aus Livland, 82 aus Kurland stammten; im Jahre 1911 kamen auf 1514 Geimpfte 185 auf Livland und 89 auf Kurland. Davon entfallen auf die Stadt Riga nach Angabe des Rigaschen städtischen Armenamts im Jahre 1910 44 Personen, 1911 112 Personen, die auf Kosten der Stadt nach Petersburg befördert wurden. Im Wilnaschen Institut, das von Livland auch nicht allzu weit entfernt liegt, waren Personen aus Livland nicht geimpft worden, aus Kurland hingegen kamen nach Wilna in den Jahren 1911, 1912, 1913 10, 3 bzw. 5 Personen.

Wenn wir diese Zahlen in Betracht ziehen und berücksichtigen, daß nach Abzug einiger, die auch weiterhin nach Petersburg gehen würden, die meisten in Livland und Kurland Gebissenen das Rigasche Institut aufsuchen würden, zuzüglich einiger aus den benachbarten Gouvernements, so wäre die Zahl der sich in Riga den Wutschutzimpfungen Unterziehenden auf etwa 250 bis 300 anzuschlagen, eine Zahl, die die Gründung eines Instituts vollkommen rechtfertigt. Unsere Berechnung hat sich als ziemlich richtig herausgestellt, wie sich das in der Folge zeigte.

Das neue Institut in Riga ist angegliedert an das Pathologische Institut (das im selben Jahre eröffnet wurde) des Krankenhauses und befindet sich räumlich von ihm getrennt, in einem besonderen Gebäude, dessen Erdgeschoß es einnimmt. Die Räume sollten ursprünglich anderen Zwecken dienen (Dienstwohnungen), sind aber zweckentsprechend umgebaut worden. Die Errichtung eines neuen Gebäudes war vorgesehen, die Verwirklichung dieses Planes ist dank der durch die Kriegsereignisse bedingten schlechten Finanzlage der Stadt auf unbestimmte Zeit hinausgeschoben worden.

Das Institut besteht aus einem Empfangs- bzw. Impfraum, wo die Patienten geimpft werden, einem Warteraum, einem kleinen Zimmer, wo die Hirnemulsionen hergestellt werden und wo der auf 22° gestellte Thermostat (Firma Lautenschläger) steht, in dem das Rückenmark getrocknet wird. Der Thermostat wird durch Kontaktthermometer elektrisch reguliert, ist an die Wasserleitung angeschlossen, so daß auch bei hoher Außentemperatur durch elektrisches Kontaktthermometer die Temperatur von 22° stets eingehalten wird. Der Apparat hat sich bei uns ausgezeichnet bewährt. Weiter ist ein Operationszimmer vorhanden, wo die Kaninchen trepaniert werden, ein Raum für die Aufnahme der geimpften Kaninchen und schließlich der Kaninchenstall. Die mikroskopischen und bakteriologischen Untersuchungen werden in den entsprechenden Abteilungen des Pathologischen Instituts vorgenommen.

Der Prosektor des Krankenhauses ist zugleich Leiter der Wutschutzabteilung. Ihm zur Seite stehen 1 Assistent, 3 Laborantinnen, 1 Präparator und Unterpersonal. Eine von den Laborantinnen ist zur speziellen Hilfeleistung in der Wutschutzabteilung ausgebildet worden.

Das Krankenhaus hat eine therapeutische, chirurgische, ophthalmologische und Tuberkuloseabteilung mit insgesamt 350 Betten, außerdem eine große Abteilung von 600 bis 900 Betten für Infektionskranke, und zwar Typhus, Fleckfieber und Ruhr; diese Abteilung ist aber nur während Epidemien voll belegt. Da Riga während des Krieges an Einwohnerzahl

um die Hälfte kleiner geworden ist (von 507000 Einwohnern im Jahre 1914 ist die Zahl auf 250000 gesunken), ist das Krankenhaus temporär geschlossen, mit Ausnahme der Fleckfieber- und Ruhrabteilung, die, wenn sie auch eben nicht belegt sind, für zu erwartende Epidemien bereitstehen.

Die Wutschutzimpfungen erfolgen ambulatorisch. Nur Patienten, die wegen ihrer Bißverletzungen dauernde chirurgische Behandlung beanspruchen, werden ins Krankenhaus aufgenommen, ebenso diejenigen, die während der Impfungen an interkurrenten Krankheiten erkranken. Die Zahlung für eine Impfung beträgt für Angehörige der Rigaschen Steuergemeinde (Bürger der Stadt Riga) 20 Mark, für Auswärtige 40 Mark. Russisches Militär mußte unentgeltlich geimpft werden, für deutsches Militär wird, auf eine diesbezügliche Anordnung der deutschen Militärverwaltung, 10 Mark pro Person gezahlt.

Die Untersuchung der Tierkadaver erfolgt kostenlos, wenn es sich um Tierkadaver handelt, die von der städtischen Sanitäts- bzw. Polizeibehörde zugesandt worden sind oder wenn sich die von den betreffenden Tieren Gebissenen im Institut den Schutzimpfungen unterziehen. Im anderen Falle wird für den Nachweis der Negrikörperchen 6 Mark erhoben, verbunden mit der Sektion 10 Mark, für den experimentellen Nachweis durch Kaninchenimpfungen 20 Mark.

Tollwutverdächtige Tiere werden im Institut zur Beobachtung nicht aufgenommen. Es wurde davon abgesehen, da die Nähe des Krankenhauses dieses nicht wünschenswert erscheinen ließ. Tollwutverdächtige Tiere werden in den zwei städtischen Tierasylen untergebracht, von denen das eine unter Leitung des Stadtveterinärarztes Magister Kangro steht, das andere dem Rigaschen Tierschutzverein angehört. Die Köpfe der krepiereten bzw. getöteten verdächtigen Tiere werden der Wutschutzabteilung zur Untersuchung zugesandt.

Das zur Verwendung gelangte Virus fixe entstammt dem ehemaligen Kais. Institut für experimentelle Medizin in St. Petersburg, das seinerseits das Virus aus Paris erhielt. Wenn wir richtig unterrichtet sind, ist es dasselbe Virus, das noch eben in Paris zur Verwendung kommt und seinerzeit von Pasteur in die Praxis eingeführt wurde. Im Rigaschen Institut macht es eben (Juni 1918) die 1455. Passage durch. Die mit diesem Virus subdural geimpften Kaninchen erkranken nach einer Inkubation von 5 bis 6 Tagen an Lyssa mit den bekannten typischen Erscheinungen und gehen am 9. bis 10. Tage ein. Durch großen Kaninchenmangel während des Krieges behindert, haben wir uns nicht immer an ein konstantes Gewicht der Kaninchen halten können und konnten dabei bemerken, daß die Inkubation bei allen Tieren gleich blieb, die kleineren Tiere aber früher eingingen wie die großen. Die eingegangenen oder getöteten Tiere werden entweder sofort weiter verarbeitet oder aber in abgefeltem und ausgeweidetem Zustande über Nacht in einem dazu bestimmten Eisschrank aufbewahrt. Das unter sterilen Kautelen nach der bekannten Methode herausgestoßene Rückenmark wird, nachdem zur Sterilisationsprüfung zwei kleine Stückchen in Bouillon verimpft wurden, in Flaschen über

Kali causticum bei 22° getrocknet. Wir benutzen ebensolche Flaschen wie im Berliner Institut. Das Tier wird darauf seziert, und nur dann wird das Rückenmark benutzt, wenn keinerlei andere Krankheitserscheinungen (Coccidiosis, Pneumonie, Darmkrankheiten usw.) nachgewiesen werden. Verwendet wird ein Rückenmark, das 1, 2 oder 3 Tage getrocknet hat. Die tägliche Impfdosis beträgt etwa 0.4 cm Rückenmark in 2 ccm steriler Kochsalzlösung verrieben. Geimpft wird ins Unterhautzellgewebe der Bauchhaut, nachdem dieselbe kräftig mit einer einpromilligen Sublimatlösung abgerieben worden ist. Zur Impfung benutzen wir eine Rekordspritze mit Platiniridiumnadel, die vor und nach der Impfung ausgeglüht wird und die vor der Impfung in siedendem Wasser „abgekühlt“ wird. Nach mehrfachen Modifikationen haben wir folgendes Impfschema aufgestellt:

I. Behandlungswoche	3 tåg.	2 tåg.	3 tåg.	2 tåg.	3 tåg.	2 tåg.	1 tåg.
II. Behandlungswoche	3 „	2 „	1 „	3 „	2 „	1 „	2 „
III. Behandlungswoche	2 „	1 „	3 „	2 „	1 „	2 „	1 „

Es kommt also in der 1. Behandlungswoche 3mal 3tägiges, 2mal 2tägiges, 1mal 1tägiges Virus zur Benutzung, in der 2. Woche 2mal 3tägiges, 3mal 2tägiges und 2mal 1tägiges, in der 3. Woche nur 1mal 3tägiges, 3mal 2tägiges und 3mal 1tägiges zur Benutzung. Anfangs hielten wir uns an das Petersburger Schema, das 1tägiges gar nicht benutzt, sondern mit 4tägigem anfängt. Wir stellten anfangs das 1tägige sehr vorsichtig ein, erst in der letzten Woche der Behandlung, und als wir keine nachteiligen Folgen sahen, auch in der 2. Woche und jetzt in gewöhnlichen Fällen am Ende der 1. Woche. Aber in schweren Fällen (Bißverletzungen am Kopf usw.) geben wir unbedenklich gleich am Anfang der Kur vollvirulentes 1tägiges Virus und haben keinen Schaden davon gesehen. Daß das 1tägige Virus in der Tat vollvirulent ist, zeigt die, verglichen mit dem frischen, nicht getrockneten Virus, gleiche Inkubation der subdural damit geimpften Kaninchen.<sup>1</sup> Die Kriegsverhältnisse haben uns aber häufig gezwungen, Modifikationen bei der Impfkur vorzunehmen: nicht immer war das Mark, das nach dem Schema zur Benutzung gelangen mußte, vorrätig. Wir haben uns nun auf die verschiedenste Art ausgeholfen: in erster Linie benutzten wir mit großem Vorteil die Berner Methode<sup>2</sup>, die bekanntlich das getrocknete Mark in Glycerin verwahrt. Wir haben die Methode derartig angewandt, daß das

<sup>1</sup> Damit soll keineswegs gesagt sein, daß 1tägiges Mark von gleicher Virulenz ist, wie frisches Virus fixe.

<sup>2</sup> Die von Calmette (Lille) stammt.

kürzere oder längere Zeit getrocknete Mark an einem sterilen Seidenfaden in ein gewöhnliches Reagenzglas aufgehängt wurde, das eine sterile Mischung von Glycerin und Kochsalzlösung ana enthielt. Die Reagenzgläser wurden im Eisschrank gehalten. Im Bedarfsfalle wird soviel abgeschnitten, wie zu den Impfungen benötigt wird, das Rückenmark in mehreren Portionen steriler Kochsalzlösung von Glycerin befreit, dann sorgfältig mit sterilem Fließpapier getrocknet (da sonst das Verreiben außerordentlich schwer ist) und dann auf die übliche Art verrieben. Wir haben, ebenso wie in Bern, keine Nachteile bei dieser Methode gesehen, trotzdem Fermi behauptet, daß Glycerin, neben Alkohol und Äther, die Wirksamkeit der rabischen Nervensubstanz stark herabsetzt.

Eine weitere, aus Sparsamkeitsrücksichten notgedrungene Modifikation war folgende, die sich im wesentlichen auf die von Högyes in Budapest benutzte Methode stützt. Högyes geht bekanntlich von der Anschauung aus, daß durch das Trocknen des Marks nicht eine Abschwächung des Virus, sondern in erster Linie eine Verminderung der Zahl der spezifischen Erreger, d. h. ein allmähliches Absterben derselben bedingt wird. Högyes stellt seinen Impfstoff nicht durch Trocknen her, sondern verdünnt mit entsprechend großen Mengen Kochsalzlösung die Rückenmarksemulsion derartig, daß bei einem gewissen Verdünnungsgrade eine Emulsion ebenso wenig virulent war wie ältestes Trockenmark. Hatten wir nun nur 1tägiges Mark zur Verfügung und verlangte das Impfschema die Anwendung 2- oder 3tägigen Marks, so verdünnten wir die Emulsion mit verschiedenen großen Mengen Kochsalzlösung und injizierten diese Emulsion und konnten so mit einem Rückenmark eine bei weitem größere Anzahl von Personen impfen wie bei der Verwendung mehrtägig getrockneten Rückenmarks.<sup>1</sup>

Ein weiterer, durch die Kriegereignisse bedingter Mißstand war der, daß wir in der Auswahl unserer Kaninchen keineswegs wählerisch sein durften und uns an ein konstantes Gewicht nicht halten konnten; das Rückenmark kleinerer Tiere mußte im Durchschnitt kürzere Zeit getrocknet werden wie das der größeren, um denselben Abschwächungsgrad des Virus zu erreichen.

Mit der Herstellung eines eigenen Virus fixe haben wir uns 1914/15 beschäftigt. Zwei Kaninchen, die subdural mit einer Hirnemulsion von einem wutkranken Hunde, in dessen Gehirn Negrikörperchen nachgewiesen wurden, geimpft wurden, erkrankten nach einer 16tägigen Inkubation an typischer Tollwut; in der 2. Passage erkrankten die Tiere schon am 9. und 8. Tage, in der 3. Passage am 7. Tage, in der 4. Passage am 6. Tage. Von da an schwankte die Inkubation von 6 bis 7 Tagen, um von der 24. Passage an konstant 6 Tage zu betragen. Wir haben das Virus bis zur 65. Passage

<sup>1</sup> Das genaue Verdünnungsschema werden wir späterhin bekannt geben.



weitergeführt und impften mit 4tägigem getrockneten Rückenmark dieser Tiere an einem Tage unsere Patienten, ohne irgendwelchen Schaden zu sehen. Den auffallend schnellen Übergang von Straßenvirus in Virus fixe führen wir darauf zurück, daß wir durchweg sehr kleine und junge Kaninchen benutzten. Leider mußten wir das Weiterimpfen mit dem neuen Passagevirus aufgeben, da wir es für die Schutzimpfungen im vollen Umfange nicht gleich anwenden wollten und uns der Kaninchenmangel nicht gestattete, beide Virusarten, das alte und das neue, weiter fortzuführen.

Wir gehen jetzt über zur Besprechung unserer Tabellen. In den 4 Berichtsjahren haben wir insgesamt 1229 Personen geimpft und zwar:

1914 . . . . .	161 Personen
1915 . . . . .	274 „
1916 . . . . .	415 „
1917 . . . . .	379 „

In Summa . . 1229 Personen

Aufgenommen wurden in die Statistik nur diejenigen, die die volle Impfkur durchgemacht haben; nicht mitgezählt sind Personen, die, entweder, weil das beißende Tier sich in der Folge als gesund erwies oder aus irgendwelchen anderen Gründen, vorzeitig die Kur unterbrachen. Bei der Einnahme Rigas im September 1917 flüchtete eine große Zahl unserer Patienten aus Riga; über ihr Schicksal haben wir nichts erfahren können. Eigenmächtige Unterbrechung der Kur kam im ganzen selten vor, dazu hatten die Leute zu große Furcht vor der Krankheit; dem Leiter des Instituts war die Möglichkeit nicht gegeben, zwangsweise die Weiterbehandlung zu verfügen. Im übrigen war das Verständnis für den Nutzen der Impfung auch bei der Landbevölkerung durchaus vorhanden, und es bedurfte von seiten der Behörden nur selten energischer Vorstellungen, um die Gebissenen der Wutschutzstation zuzusenden. Es ist das vielleicht darauf zurückzuführen, daß Fälle von *Lyssa humana* früher nicht selten vorkamen und viele sich von dem schrecklichen Verlauf dieser Krankheit selbst überzeugen konnten.

Die Bißverletzten wurden in drei Gruppen eingeteilt. Gruppe I umfaßt diejenigen, bei denen die Wutkrankheit des Tieres, durch welches die Verletzung hervorgerufen wurde, entweder experimentell oder durch den Nachweis der Negrikörperchen im Ammonshorn festgestellt worden ist bzw. dadurch, daß Tiere, die gleichzeitig mit dem Patienten vom selben Tiere gebissen worden waren, an Wut eingegangen sind. Gruppe II umfaßt diejenigen Personen, bei welchen nur durch die veterinärärztliche Untersuchung des beißenden Tieres die Wut festgestellt wurde. In Gruppe III schließlich wurden diejenigen Personen geführt, die nur von wutverdächtigen Tieren gebissen worden waren.

Zur Gruppe I gehörten . . . . .	316 Personen
„ „ II „ . . . . .	461 „
„ „ III „ . . . . .	452 „
In Summa . .	1229 Personen

Tabelle 1.  
Regionäre Verteilung der Gebissenen.

Im Jahre	1914	1915	1916	1917	Summa
Riga, Stadt . . . . .	54	145	155	160	514
Rigascher Strand . . . . .	3	4	3	4	14
Livland . . . . .	34	39	216	149	438
Kurland . . . . .	54	68	—	2	124
Kownosches Gouvernement (Littauen) . .	15	7	—	—	22
Aus dem Innern Rußlands . . . . .	1	11	7	1	20
Aus dem russischen Heere . . . . .	—	—	34	63	97
Summa	161	274	415	379	1229

Aus dieser Tabelle lassen sich keinerlei epidemiologische Schlüsse über Verbreitung und Verteilung der Tollwut in den Ostseeprovinzen ziehen, denn die Zahlen sind ganz abhängig von Kriegsereignissen. Immerhin ist aus dieser Tabelle ersichtlich, daß die Zahl der Bißverletzungen in Riga allmählich zugenommen hat, und zwar ist die Zunahme noch größer, als aus der Tabelle hervorgeht, da Riga von 1915 bis 1917 an Einwohnerzahl um die Hälfte kleiner geworden ist. Allerdings wäre es möglich, daß in den ersten Jahren sich einige doch noch nach Petersburg gewandt haben, doch kann diese Zahl nur klein sein und nicht wesentlich in Betracht kommen.

Unter dem Rigaschen Strande werden die Strandbadeorte verstanden (Bilderlingshof, Edinburg, Majorenhof, Dubbeln, Karlsbad und Assern), die zu russischen Zeiten einen besonderen Verwaltungsbezirk unter einem Polizeimeister bildeten und im Sommer eine große Zahl von Kurgästen beherbergten (20000). Seit Kriegsbeginn ist der Strand verödet, so daß dementsprechend Bißverletzungen durch tolle Tiere selten waren. In früheren Jahren soll eine erhebliche Anzahl von Bißverletzungen dort vorgekommen sein. Aus Livland kamen Bißverletzte anfangs nur sehr spärlich, da die Gründung eines Instituts nicht überall bekannt war und eigentlich kam nur der Rigasche Kreis in Betracht. Erst im Frühling 1916 erschien ein Befehl des Generalgouverneuren der Ostseeprovinzen an die Kreischefs Südlivlands, alle Bißverletzten zur Behandlung ins Rigasche Institut zu schicken; dadurch stieg die Zahl der Patienten aus Livland

von 39 im Jahre 1915 auf 216 im Jahre 1916. Aus Nordlivland, d. h. dem estnischen Teile Livlands, haben wir in den Berichtsjahren nicht einen einzigen Bißverletzten erhalten. Auffallend groß ist die Zahl der aus Kurland stammenden Bißverletzten; dabei beziehen sich die Zahlen nicht einmal auf ganze Jahre, sondern nur auf halbe, da das Institut 1914 ja erst im Mai eröffnet wurde und 1915 von August ab der bei weitem größte Teil Kurlands von den deutschen Truppen schon okkupiert war. Wir sehen daher, daß 1916 nach der vollständigen Einnahme Kurlands kein einziger Bißverletzter uns natürlich besuchen konnte. Nach der Einnahme Rigas (September 1917) erhielten wir wieder zwei, und die Zahl steigt jetzt (1918) wieder immer mehr und mehr.

Aus dem Kownoschen Gouvernement (Littauen) — das ebenfalls 1915 okkupiert wurde — erhielten wir verhältnismäßig wenige Patienten, da die meisten wohl das naheliegende und den Bewohnern bekannte, damals bestehende Wilnasche Institut aufgesucht haben. Jetzt richtet die deutsche Militärverwaltung ein Institut in Kowno<sup>1</sup> ein, da das Wilnasche nicht mehr funktioniert. Aus dem inneren Rußland haben wir auch sehr wenige Patienten erhalten; hauptsächlich kommt hier das Witebskische Gouvernement (Dünaburg) in Betracht.

Auf einen Befehl der Sanitätsverwaltung der russischen XII. Armee hin erhielten wir von 1916 an alle an der Rigaschen Front bißverletzten Mannschaften und Offiziere zur Behandlung.

Tabelle 2.  
Frequenz der Abteilung in den einzelnen Monaten.

Im Jahre	1914	1915	1916	1917
Im Januar . . . . .	—	44	19	44
„ Februar . . . . .	—	36	16	47
„ März . . . . .	—	41	30	55
„ April . . . . .	—	36	18	41
„ Mai . . . . .	19	27	49	57
„ Juni . . . . .	30	27	22	44
„ Juli . . . . .	17	21	36	50
„ August . . . . .	24	6	65	16
„ September . . . . .	25	12	36	8
„ Oktober . . . . .	17	6	50	4
„ November . . . . .	12	12	46	5
„ Dezember . . . . .	17	6	28	8
	161	274	415	379

<sup>1</sup> Nach einer mündlichen Mitteilung von Stabsarzt Prof. Boehneke. Ob das Institut tatsächlich eröffnet worden ist, ist dem Autor nicht bekannt.

Auch die Zahlen dieser Tabelle sind ganz von Kriegseignissen abhängig. Als in der zweiten Hälfte des Jahres 1915 die Okkupation Kurlands begann, sank die Zahl der aus Kurland stammenden Bißverletzten immer mehr und mehr, aber ebenso war aus Livland der Besuch Rigas erschwert, da Riga als stark vom Feinde gefährdet galt und Passierscheine nach Riga nur ungern ausgegeben wurden. Das dauerte beinahe bis zum Frühling des Jahres 1916, bis der schon erwähnte Befehl des Generalgouverneuren erschien, der, wie aus der Tabelle ersichtlich, eine höhere Besuchsziffer in der zweiten Hälfte des Jahres bedingte. Seither zeigte der Besuch des Instituts eine stetige Zunahme bis zur Eroberung Rigas am 22. August alten Stils (3. September neuen Stils). Der größte Teil der Patienten flüchtete aus Riga, daher die geringe Zahl der Behandelten schon im August. Nun war Livland abgeschnitten von Riga, und die Verbindung mit Kurland wurde erst allmählich hergestellt, so daß die Zahl der Institutsbesucher in den letzten 4 Monaten des Jahres nur gering war. So ist kein Jahr unter konstanten Bedingungen verflossen.

Tabelle 3.

Die Bisse wurden verursacht von:

Im Jahre	1914		1915		1916		1917		Summe von 4 Jahren	
	Geimpft	Verstorben	Geimpft	Verstorben	Geimpft	Verstorben	Geimpft	Verstorben	Geimpft	Verstorben
Hunden . . . . .	147	—	258	1	360	—	340	—	1105	1
Katzen . . . . .	7	—	10	—	25	—	24	—	66	—
Pferden . . . . .	1	—	—	—	11	—	12	—	24	—
Kühen . . . . .	5	—	1	—	13	—	1	—	20	—
Schweinen . . . . .	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—
Ziegen . . . . .	—	—	4	—	—	—	—	—	4	—
Menschen . . . . .	—	—	—	—	4	—	—	—	4	—
Verletzungen bei der Ob- duktion tollwütiger Tiere .	—	—	1	—	2	—	2	—	5	—

Die recht selten zu beobachtenden Bißverletzungen durch Ziegen waren in unseren Fällen durch ein und dasselbe Tier hervorgerufen, in dessen Gehirn wir auch Negrikörperchen nachweisen konnten. Bei den durch Menschen hervorgerufenen Bißverletzungen handelt es sich nicht um richtige Bißverletzungen, sondern um Verunreinigungen kleiner Hautabschürfungen durch Speichel bei der Behandlung wutkranker Personen.

Tabelle 4.  
Alter und Geschlecht der Patienten.

Im Jahre	1914		1915		1916		1917		Summe von 4 Jahren	
	Geimpft	Verstorben	Geimpft	Verstorben	Geimpft	Verstorben	Geimpft	Verstorben	Geimpft	Verstorben
0—5 Jahre . . . . .	20	—	26	—	23	—	33	—	102	—
5—10 „ . . . . .	25	—	40	—	51	—	55	—	177	—
10—15 „ . . . . .	15	—	43	—	67	—	56	—	181	—
15—25 „ . . . . .	32	—	38	1	85	—	67	—	222	1
25—35 „ . . . . .	30	—	61	—	52	—	64	—	207	—
35—45 „ . . . . .	21	—	31	—	60	—	48	—	160	—
45—55 „ . . . . .	13	—	25	—	48	—	32	—	118	—
55—65 „ . . . . .	2	—	5	—	21	—	18	—	46	—
Älter als 65 Jahre . . . . .	3	—	5	—	5	—	6	—	19	—
<b>Männer</b>	77	—	141	1	200	—	205	—	623	—
<b>Frauen</b>	84	—	133	—	215	—	174	—	606	—

Aus dieser Tabelle ersieht man, daß die größte Zahl der Gebissenen dem Alter von 15 bis 25 Jahren angehört, eine Tatsache, die aus der großen Statistik aus allen russischen Instituten, die wir eingangs angeführt haben, auch hervorgeht. Dem Kindesalter von 0 bis 15 Jahren gehören 460 Behandelte an; dieses Alter bildet also über ein Drittel der Gesamtzahl der Behandelten. Das männliche Geschlecht überwiegt, was in den Statistiken des Berliner Instituts (Marx 1899, Meinicke 1905) auch beobachtet wurde. Daß Kinder häufiger Bißverletzungen durch tolle Tiere zum Opfer fallen, erscheint verständlich, denn erstens können sie sich weniger der tollen Tiere erwehren wie Erwachsene und zweitens halten sie sich, namentlich im Sommer, mehr im Freien auf; letzterer Umstand ist vielleicht auch der Grund, daß Männer häufiger wie Frauen gebissen werden, deren Arbeitsfeld doch mehr ein häusliches ist.

Tabelle 5.  
Einleitung der Wutschutzimpfung.

In der 1. Woche	124	—	209	1	316	—	317	—	966
„ „ 2. „	27	—	56	—	76	—	49	—	208
„ „ 3. „	4	—	3	—	17	—	9	—	33
„ „ 4. „	3	—	5	—	17	—	4	—	16
Nach 4 Wochen	3	—	1	—	2	—	—	—	6

Diese Tabelle zeigt uns, daß der größte Teil der Gebissenen in der 1. Woche nach der Bißverletzung sich der Behandlung unterzog, eine erfreuliche Tatsache, die vielleicht nicht ohne Einfluß auf unsere Mortalitätsziffer gewesen ist, da bekanntlich die baldmöglichste Einleitung der Schutzimpfung von der größten Bedeutung ist. Die große Zahl der sich in der 1. Woche nach der Bißverletzung im Institut einstellenden Patienten spricht auch für das Verständnis der Bevölkerung über den Wert der Schutzimpfung, und häufig hörten wir bei späterem Erscheinen der Gebissenen die berechtigte und ängstliche Frage, ob die Behandlung nicht am Ende zu spät erfolge.

Von den Fällen, die erst nach 6 Wochen zur Behandlung kamen, ist der eine Fall recht interessant. Es handelt sich um einen 35jährigen russischen Kleinbürger S. aus Littauen, der am 3. November 1914 zu gleicher Zeit mit seiner Schwester von einem tollwutverdächtigen Hunde gebissen wurde, und zwar wurde S. mehrfach in die Hand gebissen. Beide richteten aus Indolenz und Unkenntnis keine besondere Aufmerksamkeit auf ihre Verletzungen. Nach vierwöchiger Inkubation erkrankte die Schwester an Tollwut und starb am 4. Dezember. Am 8. XII. erscheint S. bei uns und wird nun einer verstärkten Kur unterzogen. Er erhält nur 2- und 3tägiges Mark (damals benutzten wir für gewöhnliche Fälle noch 4tägiges Mark), und zwar am 8. XII. 3tägiges, vom 9. bis 12. XII. 2mal täglich morgens und abends abwechselnd 2- und 3tägiges (à 2 ccm), am 13. XII. 2tägiges, am 14. XII. 3tägiges, am 15. XII. morgens und abends 2- und 3tägiges, am 16. XII. fehlt er, da er sich in der Wehrpflichtsbehörde stellen mußte, am 17. XII. erscheint er wieder, erhält eine Impfung und berichtet, daß er einberufen sei und Riga sofort verlassen müsse. Trotz unseres schriftlichen Protestes an die Wehrpflichtsbehörde und des Hinweises auf die Gefährlichkeit der Unterbrechung der Kur bleibt es dabei. Erst am 30. XII. erscheint er wieder bei uns und erhält nun bis zum 12. I. täglich eine Einspritzung, abwechselnd 1- und 2tägiges Mark. Außerdem verabfolgten wir ihm 2mal wöchentlich je 10 ccm Jodipin intramuskulär. Bis zum 6. II. blieb er zur Beobachtung im Krankenhaus und mußte dann entlassen werden. Während seines Aufenthalts klagte er über verschiedenartige Gesichts- und Gehörstörungen, die sich aber bei der Untersuchung durch Spezialärzte als Simulationen erwiesen, um vom Dienst freizukommen. Nach etwa 1 Jahre sahen wir ihn vollkommen gesund wieder.

Von den 1229 behandelten Personen waren, wie Tab. 6 zeigt, 253 nicht gebissen worden, sondern hatten sich lediglich mit dem Speichel wutkranker Tiere beschmutzt. Häufig wurde in solchen Fällen nur 14 Tage geimpft. Maßgebend für die verkürzte oder volle Behandlung waren für uns folgende Umstände: der Zustand der Hände (Rhagaden, Wunden usw.) und die Häufigkeit des Beschmutzens mit infektiösem Speichel. Die volle Impfkur wandten wir dort an, wo der Zustand der Hände das verlangte, und auch dann, wenn es sich um die Besitzer wutkranker Tiere handelte;

Tabelle 6.  
Bißverletzungen.

Im Jahre	1914		1915		1916		1917		Summe von 4 Jahren
	Geimpft	Verstorben	Geimpft	Verstorben	Geimpft	Verstorben	Geimpft	Verstorben	Geimpft
<b>Lokale Verteilung der Bißverletzungen.</b>									
Kopf und Gesicht . . . . .	12	—	23	1	33	—	31	—	99
Obere Extremitäten . . . . .	121	—	199	—	291	—	245	—	856
Untere Extremitäten . . . . .	25	—	50	—	89	—	96	—	260
Rumpf . . . . .	8	—	2	—	—	—	5	—	10
Summe	161	—	274	1	415	—	379	—	1229
Davon waren ohne sichtbare Verletzungen . . . . .	40	—	86	—	84	—	43	—	253
Einmalige Bißverletzungen . . . . .	126	—	192	—	306	—	298	—	922
Mehrmalige „ . . . . .	35	—	82	1	109	—	81	—	307
Bißverletzungen durch Kleidungsstücke . . . . .	32	—	75	—	118	—	114	—	339
Bißverletzungen unbedeckter Körperteile . . . . .	129	1	199	—	297	—	265	—	890
Vorbehandlung der Bißverletzungen.									
Behandelt . . . . .	127	—	21	—	29	—	38	—	215
Nicht behandelt . . . . .	34	—	253	1	386	—	341	—	1014

bei dem wochenlangen Zusammenleben mit einem wutkranken Tiere ist für die Hausgenossen die Infektionsgefahr eine sehr große, um so mehr, als ja das Tier schon 14 Tage vor Ausbruch der Tollwut ansteckungsfähig ist und zu dieser Zeit von den Hausgenossen keinerlei Vorsichtsmaßregeln beobachtet werden. Wie leicht kann nicht hier durch kleinste, nicht sichtbare Verletzungen der Haut das Virus in den Körper gelangen oder aber durch die Hände auf die Schleimhäute übertragen werden, etwa auf die Konjunktiva. Hat doch Galtier die wichtige Entdeckung gemacht, daß der Erreger der Hundswut bei Kaninchen, Meerschweinchen und Schafen, abgesehen von den Schleimhäuten der Respirations- und Verdauungstrakten, auch von der unverletzten Konjunktiva aus Eingang finden kann, wenn in dieselbe eine Aufschwemmung der Medulla oblongata eines wutkranken Tieres eingeträufelt wird. Wesentlich weniger gefährlich ist die einmalige flüchtige Beschmutzung der Hand mit Speichel, zumal

dann, wenn bald nachher eine gründliche Reinigung der Hand erfolgt. In derartigen Fällen haben wir häufig keine Behandlung eingeleitet.

Aus Tab. 6 ist ferner ersichtlich, daß bei weitem am häufigsten Bißverletzungen an unbedeckten Körperteilen beobachtet wurden, und in der Regel handelt es sich um Bißverletzungen der Hände, des Kopfes und Gesichtes, die ja meistens unbedeckt sind. Nicht unwahrscheinlich erscheint es, daß die Gefährlichkeit der Bisse an diesen Körperteilen eben diesem Umstande zuzuschreiben ist. Bei Verletzungen durch die Kleider ist selbstverständlich der Umstand maßgebend, in welchem Zustande die Kleider über der Wunde sind; man muß hier sehr genau acht haben, da bei gestrickter Unterwäsche und auch bei Trikot häufig Löcher in der Wäsche nicht auffindbar sind. Aber auch durch unverletzte Kleidungsstücke kann das Gift in eine Kontusionswunde gelangen, wenn, worauf Hetsch mit Recht aufmerksam macht, die Kleidungsstücke mit dem Geifer durchnäßt worden sind.

Der weitaus größte Teil der Bißverletzungen war nicht vorbehandelt worden. Beim anderen Teil war die Behandlung eine mehr wie problematische; in der Mehrzahl wurde Jodtinktur benutzt, Spiritus, Essig und die vollkommen nutzlosen Höllenstiftätzungen, ganz selten nur Ausbrennungen und Ätzungen mit starken Mineralsäuren. Nur die beiden letzteren Behandlungen der Wunde können als rationell bezeichnet werden, wenn sie frühzeitig und sachkundig eingeleitet werden. Im übrigen haben wir immer die Tatsache der Wundbehandlung im Krankbogen registriert, aber unsere Behandlung haben wir in keiner Weise durch sie beeinflussen lassen.

Die Impfungen wurden von unseren Patienten gut vertragen. Nervöse Menschen, hauptsächlich Frauen, klagen nur häufig über Kopfschmerzen, allgemeine Mattigkeit und geringe allgemeine Muskelschmerzen. Diese Erscheinungen vergehen spurlos nach den Impfungen und sind am häufigsten am Ende der ersten Hälfte der Kur vorhanden. Nur bei ganz wenigen Personen blieb ein gewisses Unbehagen, das hauptsächlich in Unlustgefühlen und Müdigkeit bestand, noch längere Zeit nach den Impfungen bestehen; durchweg handelt es sich hier um Patienten aus der Intelligenz. Auffallend gut vertragen die Impfungen Kinder, auch Schoßkinder, mit Ausnahme derer, die an exsudativer Diastese bzw. lymphatischer Konstitution (Skrofulose) leiden, die zuweilen Unbehagen und Unlustgefühle zeigten. Über Schmerzen an der Impfstelle wird selten geklagt. Bei einem Teil der Patienten entwickeln sich an den Einstichstellen geringe Schwellungen, verbunden mit Rötungen der Haut, die sich in einzelnen Fällen und hauptsächlich bei Leuten mit gut entwickeltem



Panniculus adiposus nach weiteren Impfungen allmählich über die ganze Bauchhaut erstrecken. In diesen Fällen läßt sich ein teigiges Ödem des subkutanen Gewebes feststellen, verbunden mit flammender Röte der ganzen Bauchhaut. Diese Erscheinungen treten meistens nach der 5. oder 6. Impfung auf und wiederholen sich von nun an nach jeder Impfung, um am Schluß der Kur wieder abzuklingen. Wir verordnen in solchen Fällen feuchte Kompressen oder Bäder, die das gespannte Gefühl, das Jucken und Brennen der Bauchhaut, vermindern. Diese an den Impfstellen sich entwickelnden Ödeme, Rötungen und Infiltrationen haben mit dem Lyssavirus nichts zu tun, sondern sind anaphylaktische Symptome, die nach den ersten sensibilisierenden Einspritzungen des artfremden Eiweißes (Kaninchenhirnsubstanz) bei besonders empfindlichen Personen in die Erscheinung treten. Nur in ganz seltenen Fällen sahen wir bei derartigen lokalen zirkumskripten Ödemen schmerzhaftes Schwellungen, die den Verdacht eines beginnenden Abszesses erweckten; bei der weiteren Beobachtung erwies sich aber dieser Verdacht als unbegründet, und wir müssen annehmen, daß es sich vielleicht um kleine Nekrosen im Unterhautzellgewebe handelte, wie wir sie ja auch bei Kaninchen nach Einspritzungen von Pferdeserum als anaphylaktisches Symptom kennen. Dreimal sahen wir als Zeichen einer Überempfindlichkeit Urticaria entstehen, gleichfalls erst dann, nachdem mehrere sensibilisierende Einspritzungen vorausgegangen waren, und einmal das Auftreten von Durchfällen, die nach Darreichung von Kalziumpräparaten mit Dermatol rasch schwanden. Im letzteren Falle handelt es sich um einen Patienten, der schon einmal vor 1½ Jahren bei uns eine Lyssaimpfkur durchgemacht hatte und damals eine außerordentlich quälende Urticaria hatte. Es war ein junger Mann mit typisch lymphatischer Konstitution. Derartige enteritische Erscheinungen, die bei Serumkrankheit auftreten, hat unlängst Widmer<sup>1</sup> beschrieben. Sie sind teils katarrhalischer, teils membranöser oder hämorrhagischer Natur, und in den Membranen lassen sich Eosinophile mehr oder minder zahlreich nachweisen. Leider haben wir den dünnflüssigen, Membranen enthaltenden Stuhl unseres Falles nicht untersucht.

Lymphdrüenschwellungen kommen nicht selten vor, und am häufigsten sind davon die Inguinaldrüsen betroffen. Werden die Einspritzungen hingegen über dem Nabel gemacht, so schwellen die Axillar- drüsen an und die Drüsen an der Mamma. Wesentliche Beschwerden machen diese Schwellungen nicht und auch sie sind auf die Resorption des artfremden Eiweißes der Hirnsubstanz zurückzuführen und haben mit dem Lyssavirus nichts zu tun. Welche Bedeutung diese Erscheinungen,

<sup>1</sup> *Deutsches Arch. f. klin. Med.* Bd. CXXV.

besonders die anaphylaktischen, für den Immunisierungsprozeß haben. eine Frage, die auch mit der zusammenhängt, welche Bedeutung die Hirnsubstanz als Vehiculum des Lyssavirus hat, wollen wir fürs erste nicht erörtern. Richtige Abszesse sahen wir bei 10 Patienten, und zwar entstanden sie alle an einem Tage, so daß wir hier die Verunreinigung des Impfstoffes annehmen müssen und nicht eine Verunreinigung von der Haut aus. In den Abszessen wurden Streptokokken in Reinkultur nachgewiesen. Bei keinem Patienten entstanden durch die Abszesse irgendwelche Komplikationen.

Wie wir schon oben mitteilten, betrug die Dauer der Kur im Durchschnitt 21 Tage. In besonders schweren Fällen, bei größeren Verletzungen am Kopf und Gesicht oder an den Armen und auch den Beinen, wurde nach einer Pause von 7 Tagen nochmals 7 bis 10 Tage geimpft. Nur in ganz vereinzelt Fällen impften wir zweimal am Tage. War die Möglichkeit einer Infektion gering, etwa bei Beschmutzung der Hände mit dem Speichel wutkranker Tiere, wurde nur 14 bis 18 Tage geimpft. Personen, die nur zur Beruhigung geimpft wurden und bei denen eine Infektion auszuschließen war, wurden nur 10 Tage behandelt und sind in die Statistik nicht aufgenommen.

Unter unseren 1229 Patienten haben wir einmal ein Krankheitsbild gesehen, das durch Lähmungserscheinungen, Fieber usw. gekennzeichnet war, ein Krankheitsbild, das nach Lyssaschutzimpfungen schon häufig beobachtet worden ist, noch keineswegs geklärt und darum allgemeines Interesse beansprucht. Wir wollen daher etwas näher auf diesen Fall eingehen.

Es handelt sich um einen 51 Jahre alten städtischen Hafenbeamten, der am 29. Mai 1914 von einem tollwutverdächtigen Hunde zugleich mit seinen beiden Söhnen gebissen worden war (Gruppe II). Während die beiden Söhne schon am 31. V. zur Behandlung erschienen, erhielt der Vater erst am 3. VI. seine erste Einspritzung. Am 13. VI., also am Tage der 10. Einspritzung, erkrankt er abends mit Unbehagen, Erbrechen, konnte aber nach einer schlecht verbrachten Nacht doch noch am nächsten Tage zur Arbeit gehen. Am 13. VI. erscheint er wieder zur Impfung und gibt an, daß er sich krank fühle, und führt außer Übelkeit sonst keine besonderen Klagen an. Im Laufe des Tages mehrfach Erbrechen. Abends treten Kopfschmerzen und Fieber auf. Am 14. VI. erscheint Patient nicht im Institut und wird mittags durch das Krankenautomobil in die innere Abteilung unseres Krankenhauses übergeführt. In der Anamnese gibt er den eben geschilderten Krankheitsbeginn an. Patient ist ein wohlgenährter kräftiger Mann, dessen Beschäftigung hauptsächlich im Freien verläuft, keineswegs nervös, starker Raucher, mäßiger Potus. Er hat zwei gesunde Kinder und gibt an, früher immer gesund gewesen zu sein. Bei der objektiven Untersuchung erscheint

die Schleimhaut des Rachens etwas gerötet, die Zunge leicht belegt. Die Pupillen reagieren auf Licht, die Patellarreflexe sind auslösbar und erscheinen nicht erhöht. Herz und Lunge ohne Befund. Die Leber etwas vergrößert, von derber Konsistenz, leicht druckempfindlich. Abdomen weich, Milz nicht palpabel. Im Harn ist Eiweiß (Eßbach 0·5 Promille) und Urobilinogen vorhanden. Im Sediment finden sich einige Erythrozyten. Bald nach Eintritt ins Krankenhaus erbricht er grünlich-gallige Massen, ohne Schmerzen und mit wenig Würgen. Blutdruck nach Riva-Rocci 115 bis 70. Im Stuhl kein Blut. Es wird eine Venenpunktion vorgenommen und zu bakteriologischen Zwecken Blutplatten gegossen. Sie erweisen sich als steril. Die Zählung der weißen Blutkörperchen ergibt 11900 Leukozyten, die Differentialzählung in Blutaussstrichen: 61 Prozent Neutrophile, 35 Prozent Lymphozyten, 1 Prozent Eosinophile, 3 Prozent große Mononukleäre und Übergangsformen. Wassermannreaktion negativ. Am 17. VI. klagt Patient über Schmerzen beim Schlucken, objektiv läßt sich eine Rötung und leichter Belag auf den Tonsillen feststellen. Am 18. VI. verschlimmert sich der Zustand des Patienten, er wird leicht benommen, was keineswegs auf Rechnung der nur mäßig erhöhten Temperatur zu setzen ist, zugleich stellt sich als bedeutsames Symptom Mastdarm- und Blasenlähmung ein, ebenso wie eine rechtsseitige Fazialislähmung. Im Urin wird Zucker (0·5 Prozent) neben Azetessigsäure nachgewiesen. Am 20. VI. entwickelt sich eine Parese des rechten Beines, die den Patienten außerstande setzt, das rechte Bein zu bewegen. Die vorgenommenen Sensibilitätsprüfungen ergeben, im Vergleich zum linken Bein, stark abgestumpfte Wärme- und Kälteempfindung. Auf Nadelstiche, ebenso wie auf Berührung mit stumpfen Gegenständen reagiert Patient am rechten Bein fast gar nicht. Am 23. VI. wird der Zustand etwas besser, das Sensorium ist frei, das rechte Bein kann etwas bewegt werden, die Reflexe sind normal. Im Harn, der beim Patienten, ebenso wie der Stuhl noch immer unfreiwillig abgeht, 0·08 Prozent Zucker. Am 26. VI. sind Blasen- und Mastdarmlähmung geschwunden. Die Beine sind gut beweglich; Patient versucht aufzustehen, doch versagen die Beine, ebenso kann er den Mund zum Pfeifen nicht spitzen; er gibt an, ein Gefühl der Taubheit in der Zunge zu haben. Der Urin ist ohne Befund. Unter guter Ernährung und sorgfältiger Pflege bessert sich der Zustand des Patienten allmählich, und er wird am 14. Juli gebessert entlassen, ohne jedoch schon arbeitsfähig zu sein, da eine Schwäche der Beine noch vorhanden ist, die ihm das Gehen und Stehen erschwert. Nach 2 Monaten trafen wir ihn wieder, vollkommen genesen und arbeitsfähig, wobei der Patient angab, seine Krankheit ganz vergessen zu haben und keinerlei Nachwirkungen mehr zu spüren.

Kurz nachdem der Vater erkrankt war, erkrankten auch die beiden Söhne unter Fieber und Magen- und Darmsymptomen; es stellt sich aber bald heraus, daß diese Erkrankung auf reichlichen Genuß roher Stachelbeeren zurückzuführen war, und beide Knaben konnten nach einigen Tagen als gesund entlassen werden.

Die im Verlaufe der Wutschutzimpfungen auftretenden Paraplegien, Paresen und paralytischen Syndrome haben von jeher aus leicht begreif-

lichen Gründen das größte Interesse bei den Leitern der Wutschutzabteilungen hervorgerufen, und welchem Umstande dieses Krankheitsbild zuzuschreiben ist, beschäftigt nach wie vor die Autoren. Schon 1891 vertrat Laveran die Ansicht, daß es sich in diesen Fällen um abortive Wut handelt, welcher Anschauung sich neuerdings Jochmann, J. Koch u. a. angeschlossen haben. Es stellte sich aber bald heraus, daß derselbe Symptomenkomplex in Fällen entstand, wo die Wahrscheinlichkeit, daß das beißende Tier toll war, sehr gering war, ja daß diese Annahme in vielen Fällen ganz auszuschließen war. Es erschien daher sicher, daß nicht der Erreger der Straßenvut für die Erkrankung verantwortlich zu machen sei, sondern das Passagevirus, eine Ansicht, die erst von Gonzales 1881, dann von Kozewalow und neuerdings von A. Pfeiffer, Forschbach und Papamarku vertreten wird. Ein anderer Teil (Babés, Remlinger, Marinescu, Heller und Rothermund) beschuldigt gleichfalls die Impfungen; aber nicht das lebende Kaninchenvirus, sondern lösliche, im Kaninchenmark enthaltene spezifische Wutstoffe rufen ihrer Meinung nach die Krankheit hervor. Die Feststellung aber, ob Straßenvirus oder Passagevirus den Symptomenkomplex hervorruft, ist von prinzipieller Bedeutung, denn wenn letzteres der Fall ist, müssen wir in unserer Behandlungsmethode Modifikationen eintreten lassen, um nach Möglichkeit derartige Fälle auszuschalten.

Vor allen Dingen muß festgestellt werden, daß das Kaninchenvirus keineswegs für den Menschen ungiftig ist. Daran ändern die Versuche Präschers<sup>1</sup>, der zwei Personen in die Rückenmuskulatur je ein ganzes Großhirn von an Laboratoriumswutkrankheit zugrunde gegangenen Kaninchen injizierte, ohne daß die Betroffenen erkrankten, gar nichts. Wir sind aus der Zeit der „Injektionskrankheiten“ heraus und wissen, daß zum Entstehen einer Infektionskrankheit auch andere Momente nötig sind, als nur der Infektionserreger. Die Versuche Präschers zeigen höchstens, daß die Disposition des Menschen für das Kaninchenvirus nicht allzu groß ist, keineswegs aber seine Unschädlichkeit. Den Beweis für die Richtigkeit der Annahme, daß das Kaninchenvirus dieses Krankheitsbild hervorruft, haben die bedauerlicherweise zu verzeichnenden Todesfälle geliefert.

Kozewalow<sup>2</sup> beschreibt einen Fall von akuter aufsteigender Paralyse bei einer 27jährigen Frau, die tödlich endete.

Im Ammonshorn der Frau wurden keine Negrikörperchen gefunden. Kaninchen, die mit dem Gehirn der Frau subdural geimpft wurden, er-

<sup>1</sup> *New-York Med. Journ.* 1909.

<sup>2</sup> *Zentralbl. f. Bakt.* 1914. Bd. LXXIII.

kranken nach einer Inkubation von 6 bis 7 Tagen an Tollwut, hatten mithin genau die Inkubation des im Institut benutzten Passagevirus. Im Ammonshorn der verendeten Kaninchen wurden keine Negrikörperchen gefunden, bei einigen hingegen fanden sich die Lentschen Passagekörperchen.

Dieser Fall spricht wohl deutlich genug für die Infektion mit Kaninchenvirus und reiht sich 16 ähnlichen Fällen, die Simon aus der Literatur gesammelt hat und von denen 11 letal endigten, an.

Kozewalow macht ferner auf den auffallenden Umstand aufmerksam, daß trotz der viel intensiveren Behandlung in den deutschen Instituten von Berlin und Breslau derartige Fälle viel seltener zur Beobachtung kommen, wie in Rußland. Er führt das auf die Verschiedenheit in der Virulenz des Virus fixe in den verschiedenen Instituten zurück. Es sind aber nach Papamarku<sup>1</sup> in letzter Zeit im Berliner, ebenso wie im Breslauer Institut Paraplegien nach Lyssaschutzimpfungen weit häufiger, wie früher zur Beobachtung gekommen. Während 1910 bis 1911 nur 2 Fälle von Koch beschrieben wurden, 1911 bis 1914 und ebenso 1898 bis 1908/09 unter 3726 Behandelten kein einziger Fall von Paraplegie beobachtet wurde, wurden 1914 bis 1918 unter 2153 Behandelten 9 Fälle verzeichnet mit einem Todesfall, wobei der Umstand ins Auge fiel, daß der Prozentsatz der Erkrankungen bei den 500 Militärpersonen viermal so groß war, als bei der bürgerlichen Bevölkerung. Ferner wurde die Tatsache vermerkt, daß 8 Patienten an Lähmungen erkrankten, die nach der intensiven Methode behandelt wurden, hingegen nur einer unter denen, die nach der schwächeren Methode behandelt wurden. Das Berliner Institut hat sich dadurch veranlaßt gefühlt, von der intensiven Methode (1tägiges Mark am 3. oder 4. Tage) abzugehen und gibt 1tägiges Mark erst am 8. Tage und warnt vor einer vorzeitigen Anwendung 1tägigen Marks bei nervös disponierten Personen. In Breslau sind in letzter Zeit 3 Fälle von Lähmungen beobachtet mit einem Todesfall, über die Forschbach berichtet.

Myelitiden, die klinisch der Landry'schen Paralyse sehr ähnlich verliefen mit meistens günstiger Prognose, hat im Verlaufe der Tollwutbehandlung auch Fielder<sup>2</sup> in New-York (1916) gesehen. Sie werden gleichfalls als Infektion durch Kaninchenvirus aufgefaßt und die Eventualität der Erkrankung muß bei der Rabiesbehandlung mit in den Kauf genommen werden. A. Pfeiffer, der einen Fall von Paraplegie beobachtet hat, führt ihn gleichfalls auf Infektion durch Kaninchenvirus zurück. Eine sehr genaue neurologische Untersuchung zweier Fälle akuter paralytischer Erkrankung nach Wutschutzimpfungen hat Sterling<sup>3</sup> veröffentlicht. Auch er ist der

<sup>1</sup> Diese Zeitschrift. Bd. LXXXVI. Dasselbst noch weitere Literatur.

<sup>2</sup> Journ. A. M. A. 1916. Bd. LXVI.

<sup>3</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1913. Bd. XVII.

Meinung, daß das Kaninchenvirus die Lähmungen hervorruft, und daß sie nicht durch die zytotoxische Wirkung des Serums oder durch die toxische Wirkung der artfremden Eiweißsubstanz bedingt sind. Auf Grund der Literatur und seiner 2 Fälle unterscheidet er folgende 4 Arten: I. Die häufigste Form, welche einer Meningomyelitis dorsolumbalis entspricht, mit ausgesprochenen meningealen Symptomen, eventuellem Übergang auf das Zervikalmark und sehr häufigem Mitbetroffensein der Fazialis (Diplegia facialis). II. Bulbäre Form, ohne Rückenmarkerscheinungen, welche in der Form von gutartiger Bulbärparalyse mit günstiger Prognose verläuft (Fall Sabarinez). III. Polyneuritische Form, welche sich durch einen exquisit chronischen Verlauf auszeichnet (Fälle von Hudovernig, Darschkewitsch, Marinescu). IV. Abortive Formen: ausschließliches Befallensein der Nu. facialis (Pfeilschmidt) oder oculomotorii (Borger).

Levy<sup>1</sup> berichtet über einen Fall von Fazialislähmung, die bei einem Manne auftrat, der von einem Hunde, nicht wutkrank, wie nachher erwiesen wurde, gebissen worden war und gegen den Rat seines Arztes sich einer antirabischen Kur unterzogen hatte. Die Lähmung trat 73 Tage nach der Behandlung auf, zuerst links, zwei Wochen später auch rechts, und trotzte jeder Behandlung. In der Literatur sind 150 Fälle, und davon nur 10 isolierte Gesichtslähmungen bekannt.

Bemerkenswert ist der Fall, den Henneberg<sup>2</sup> beschreibt: Musketier A., leicht debil, schon früher nervös, wurde in Rußland von einem tollwutverdächtigen Hunde in die Wade gebissen. Mit Schutzimpfung im Virchowkrankenhaus behandelt, erkrankte er nach der 19. Spritze mit Fieber bis 39,2°, Benommenheit, Unruhe, Reflexsteigerung, taumelndem Gang, Gefühlstörungen am linken Arm und rechten Bein, keine Schlingkrämpfe, keine Wasserscheu; allmähliche Besserung, doch noch im Juli 1916 zeitweilig erregt, verwirrt, starke Gehstörungen. Nach Haus Schönow verlegt, zeigt er das Bild einer hysterischen Abasie mit Schütteltremor, schwere hysterische Anfälle, in denen Patient um sich beißt, keine spinalen oder neuritischen Symptome. Es handelt sich um Impflyssa. Die mit Fieber einsetzende Intoxikationspsychose löste beim disponierten Manne eine schwere Hysterie aus, ging in diese über. Patient hatte große Angst vor der Erkrankung an Tollwut. Tollwutvorstellungen färbten die hysterischen Delirien. Es handelt sich um eine Kombination von Impflyssa mit hysterischer Lyssa imaginaria.

Wenden wir uns unserem Falle wieder zu. Der Patient wurde von einem B.-Hunde gebissen und erkrankt nach einer Inkubation von 15 Tagen mit Fieber und Erbrechen unter eigenartigen Erscheinungen, die sich in der Hauptsache in Lähmung des rechten Beines, der Blase und des Mastdarms kennzeichnen, wobei meningeale Symptome (Benommenheit) die Krankheit begleiten. Die Impfungen werden fortgesetzt

<sup>1</sup> *J. of Am. ass.* 1917.

<sup>2</sup> *Kriegsärztl. Abend der Zehlendorfer Lazarette* 29. XI 16, ref. *Deutsche med. Wochenschrift.* Nr. 10. 1917.

(14. VI.), der Zustand verschlimmert sich und am 18. VI. ist das volle Bild der Lähmung ausgebildet. Die Verschlimmerung auf Rechnung der fortgesetzten Impfungen zu setzen, ist wohl kaum angängig, eher kann wohl angenommen werden, daß sie keinerlei Einfluß auf die Entwicklung der Krankheit gehabt haben, die sich unter allen Umständen in derselben Richtung entwickelt haben würde. Das Auffallende aber ist, daß der von uns beobachtete Fall in eine Zeit fiel, in der wir eine sehr milde Behandlungsmethode anwandten: der Patient hatte, bevor er erkrankte, 10 Einspritzungen erhalten und zwar: 4tägiges Mark, 4täg., 3täg., 3täg., 2täg., 3täg., 2täg., 3täg., 2täg., 3täg. Also keinmal 1tägiges Mark. Bei der Weiterimpfung erhielt er abwechselnd 2- und 3tägiges Mark. Wir haben also einen Fall von Paraplegie zu verzeichnen bei Anwendung des milden Schemas, während bei der intensiven Behandlung, die wir seit Ende 1915 anwenden, wobei bisweilen 1tägiges Mark sogar am 1. Tage eingespritzt wurde, kein einziger Fall von Lähmung zur Beobachtung gelangte. Auf den ersten Blick spricht diese Beobachtung gegen einen Zusammenhang der Lyssaschutzimpfung mit dem Krankheitsbilde, und wir waren auch anfangs geneigt, unseren Fall als abortive Wut aufzufassen. Weitere Überlegungen aber und das Studium der Literatur haben uns veranlaßt, unseren Standpunkt zu ändern und, ohne die Möglichkeit des Vorkommens von abortiver Tollwut zu leugnen, die Hauptursache derartiger Erkrankungen in einer Infektion mit Kaninchenvirus zu sehen. Beweise aber für diese oder jene Anschauung können nur die Fälle liefern, die einen tödlichen Ausgang nehmen. Der schon zitierte Fall von Kozewalow gibt wohl die sichersten Beweise, daß eine Infektion mit Kaninchenvirus vorlag. Allerdings können wir auch bei der Untersuchung und Beurteilung der experimentellen Virusfeststellung auf Schwierigkeiten stoßen, da die Passage des Kaninchenvirus durch das Menschenhirn dieses gewissen Modifikationen unterwerfen könnte; wir wissen noch zu wenig über Rückverwandlung von Passagevirus in Straßenvirus. In dem von Papamarku beschriebenen Falle 4, der tödlich endete, wurde bei subduralem Verimpfen des Gehirns des Verstorbenen auf Kaninchen eine sehr lange Krankheitsdauer festgestellt; das eine Kaninchen starb am 32. Tage, bei Weiterverimpfung trat der Tod am 22. Tage ein. Lähmungen wurden nicht beobachtet und Negrikörperchen nicht gefunden. Auf Grund letzteren Befundes glaubt Papamarku seinen Fall 4 als Kaninchenvirusinfektion aufzufassen, spricht aber diese seine Meinung immerhin mit einer gewissen Reserve aus. Dieser Fall lehrt aber gerade auf die eklatanteste Weise, daß auch experimentell die Feststellung der Virusart keineswegs immer möglich, und daß nicht jeder so glücklich ist, die

Beantwortung der Frage durch das Experiment zu erhalten, wie Koze-walow. Denn der Fall 4 von Papamarku ist und bleibt fraglich und vieles spricht eher für die Auffassung dieses Falles als abortive Wut; auch der klinische Verlauf, der teils einer Lyssa, teils einer Paraplegie entsprach, trennt ihn von den übrigen Fällen. Bei der Beurteilung dieses Falles sind wir auf unsere subjektive Auffassung angewiesen. Ebenso wenig läßt der von Koch publizierte tödliche Fall einer Paraplegie<sup>1</sup>, den Koch als abortive Wut auffaßt und bei dem die Tierexperimente keineswegs eindeutig waren, eine sichere Entscheidung zu. In vielen anderen Fällen, die zur Obduktion gelangten (Fälle von Babes, Babes und Marinescu), wurden im Ammonshorn der Verstorbenen keine Negrikörperchen gefunden, und Kaninchenimpfungen hatten negatives Resultat. Auch in diesen Fällen sind beide Auffassungen möglich: bei der Annahme, daß es sich um abortive Wut handelt, würde die negative experimentelle und mikroskopische Untersuchung die Möglichkeit zulassen, daß es sich um eine reine spinale Wut mit ausschließlicher Lokalisation des Virus im Rückenmark handelt, um so mehr als ja auch das Krankheitsbild mehr einer Myelitis als Enzephalitis entspricht. Genau dasselbe läßt sich aber auch sagen, wenn wir die Auffassung vertreten, daß es eine Kaninchenvirusinfektion ist. Wir sehen also, daß ein sicherer Entscheid kaum in einem Falle möglich ist. Und eigentlich ist das auch a priori zu erwarten. Das Passagevirus und das Straßenvirus sind Modifikationen eines und desselben Infektionserregers; in der Voraussetzung, daß das Kaninchenvirus für besonders disponierte Personen keineswegs unschädlich ist, werden wir wohl annehmen dürfen, daß sich ein Krankheitsbild entwickeln kann, das unter Umständen vollkommen ähnlich einem atypischen Verlauf einer Straßenvirusinfektion sein kann. Ebenso wie nach einer Typhusschutzimpfung ein Impftypus mit Fieber, Milztumor und Leukopenie entsteht, können wir in der Lyssa ähnliches Krankheitsbild auch nach Lyssaschutzimpfungen erwarten.

Wir werden also bei derartigen Paraplegien nur von Fall zu Fall entscheiden müssen, welche Art der Infektion dem Krankheitsbild zugrunde liegt, aber häufig werden wir auch eine Antwort auf die Frage nach der Ursache nicht geben können. Die praktische Seite der Frage liegt aber in der Prophylaxe derartiger Vorkommnisse. Das Berliner Institut hat als Vorbeugungsmaßregel jetzt eine weniger intensive Methode eingeführt. Es wird sich also erst in der Zukunft zeigen, ob diese Maßnahme gerechtfertigt war und ob die Zahl der Paraplegien tatsächlich abnimmt, vorausgesetzt ein gleichartiges Menschenmaterial. Denn Papa-

<sup>1</sup> *Zentralbl. f. Bakt.* Bd. LXIV.



marku betont, daß bei Militärpersonen, die dauernd unter dem Einfluß besonderer körperlicher und geistiger Anstrengungen stehen, die Lähmungen viermal so häufig waren wie bei der bürgerlichen Bevölkerung. Gerade dieser Umstand spricht gegen die Annahme einer Entstehung der Lähmungen durch Straßenvirus, da weder vor noch nach Einführung der Pasteurschen Behandlung Beobachtungen vorliegen, die für eine größere Disposition für *Lyssa nervöser* und überangestrenzter Personen spräche, so daß wir uns beim Entstehen der Paraplegien auch nicht mit der Annahme trösten können, daß die betreffenden Patienten erst recht an einer wahrscheinlich tödlich endenden Straßenvutinfektion erkrankt wären, wenn sie nicht so intensiv behandelt worden wären. Auch der Einwand Papamarkus, daß es doch sehr auffallend sei, daß geschwächte Personen häufiger an leichter Wut erkranken statt an schwerer, wo man doch eigentlich das Umgekehrte erwarten sollte, ist durchaus stichhaltig. Es ist immerhin aber sehr auffallend, daß die Empfänglichkeit nervöser und überanstrengter Personen für die eine Art des Lyssavirus so deutlich in die Erscheinung tritt, so daß man unwillkürlich auf den Gedanken kommt, ob nicht die Art der Applikation des Virus hier von einiger Bedeutung sein könnte. Ganz ohne Einfluß kann die injizierte Hirnsubstanz nicht sein, und vielleicht sind die Untersuchungen von Pribram und Pulay<sup>1</sup> geeignet, in dieser Frage verwertet zu werden. Die beiden Autoren geben an, daß nach Paltauf bei der von A. Marie angegebenen Methode der Immunisierung des Menschen gegen *Lyssa* mit Gemischen von *Virus fixe* und einem mit diesem gewonnenen *Lyssa*immunserum, heftige lokale Entzündungserscheinungen beobachtet wurden. Diese werden darauf zurückgeführt, daß das Serum eines mit Kaninchenhirn vorbehandelten Pferdes zytolytische Eigenschaften für das Kaninchenhirn hat. Diese lassen sich in vitro mit Hilfe der Abderhaldenschen Methode, in vivo durch intensive lokale artspezifische Reaktionen bei subkutaner Injektion beim Kaninchen nachweisen. Behandelt man Kaninchenhirn mit dem Serum eines mit Kaninchenhirn vorbehandelten Pferdes, so entstehen Produkte, welche auch für andere Tierarten (Meerschweinchen, Mäuse) giftig sind.

Es können also beim Menschen ebenso zytolytische Stoffe entstehen, die einerseits bei weiterer Einfuhr von Kaninchenhirn dieses abbauen, wobei giftige Produkte entstehen, die schädigend auf den Organismus einwirken, andererseits auch direkt schädigend auf die Hirnsubstanz des Menschen einwirken können. Ich fasse aber die Paraplegien keineswegs als direkte Folgen derartiger Organschädigungen auf, sondern vermute

<sup>1</sup> Zytotoxische und zytolytischen Eigenschaften des Blutserums nach Injektion von Gehirnsbstanz. *Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther.* 1916. Bd. XVIII.

nur, daß bei besonders empfänglichen Personen diese Schädigungen zu einer Infektion mit Kaninchenvirus prädisponieren. Jedenfalls ist diese Möglichkeit nicht ganz von der Hand zu weisen. Es ist auch sehr auffallend, daß bei der Methode nach Högyes Paraplegien viel seltener auftreten. Kamen doch nach der klassischen Methode Pasteurs 1 Fall auf 5446 Personen, hingegen nach der Methode Högyes' 1 Fall auf 17139 (nach der verstärkten Methode Berlin-Breslau war das Verhältnis 1:541, bei der noch intensiveren rumänischen Methode 1:482), und doch enthält zweifelsohne der Impfstoff von Högyes bei weitem mehr lebendes Virus wie der der klassischen Methode Pasteurs, hingegen viel weniger Hirnsubstanz wie letzterer.

Von den anaphylaktischen lokalen Hautsymptomen sprachen wir schon, und auch unser Fall von Paraplegie zeigte hochgradige Rötung der Haut nach der 6. Injektion. Es läßt sich aber keineswegs sonst ein Zusammenhang derartiger Hautsymptome mit anderweitigen schweren Erscheinungen feststellen, wenn es auch im ganzen schien, daß Personen aus besseren Ständen häufiger derartige anaphylaktische Rötungen und Infiltrationen zeigten. Wir können also nicht ohne weiteres diese anaphylaktischen Erscheinungen als Prodromalstadium einer Paraplegie ansehen. Sie entstehen nach etwa 6 Injektionen, gleichgültig wieviel tägliches Mark injiziert wird. Nun wird von Papamarku darauf hingewiesen, daß das Auftreten der Paraplegien ganz von der Intensität der Behandlung abhängig ist, und daß diese Tatsache gegen die Möglichkeit spreche, daß die Lähmungen auf Anaphylaxie beruhen, denn erfahrungsgemäß wird die Wirkung von artfremdem Eiweiß durch Trocknen nicht so wesentlich beeinflußt. Selbstverständlich ist das richtig, sehen wir aber die Organschädigung, sei sie nun durch Anaphylaxie oder durch die toxische Wirkung des Serums oder aber durch die toxische Wirkung der artfremden Eiweißsubstanz entstanden, lediglich als prädisponierendes Moment für eine nachfolgende Infektion mit Kaninchenvirus an, so kann durchaus von Bedeutung sein, ob wir eine intensive Behandlung, d. h. häufiger eintägiges Mark benutzen oder aber eine milde Behandlung anwenden. Jedenfalls zeigt die Statistik deutlich die Abhängigkeit des Auftretens der Paraplegien von der Intensität der Behandlung. Wenn wir nur 1 Fall auf 1229 gesehen haben, so ist dabei in Betracht zu ziehen, daß wir in der Mehrzahl eine mildere Behandlungsmethode anwenden als wie in Berlin, Breslau und Rumänien, da wir eintägiges Mark frühzeitig nur bei schweren Bißverletzungen anwandten.

Aber ausschlaggebend allein ist die Behandlung nicht, sondern es gehört dazu, wie schließlich bei jeder Infektionskrankheit, eine ganz be-

sondere Disposition. Denn die Lähmungen kommen, wie unser Fall, die 5 Fälle von Palmirsky und Karlowsky<sup>1</sup> und viele andere zeigen, auch bei ganz milder Behandlungsmethode vor. Ich weise auf die Arbeit von Papamarku hin, der aus der Literatur und eigenen Erfahrungen zeigen konnte, daß gewisse Menschenklassen (Luetiker, Potatoren, in warmen Ländern die Europäer, Krieger usw.) das Hauptkontingent der Lähmungen ausmachen, und daß Erschöpfungszustände wie überhaupt allgemeine Schädigungen als auslösender Faktor durchaus in Betracht zu ziehen sind. Unseres Erachtens sollten wir auf dieses Moment unser Hauptaugenmerk richten und eine intensive Behandlung bei nervösen, neurasthenischen und erschöpften Menschen tunlichst vermeiden, ohne aber die Vorteile einer intensiven Behandlung allzu sehr außer acht zu lassen. Auffallend ist die Tatsache, daß derartige Paraplegien nie bei kleinen Kindern beobachtet worden sind. Auch wir haben kleine Kinder sehr intensiv behandelt, ohne irgendwelche nachteilige Folgen, was wohl darauf beruht, daß Erschöpfungszustände des Gehirns im Kindesalter selten sind; hingegen sind im schulpflichtigen Alter mehrfach Lähmungen beobachtet worden. Die Prophylaxe derartiger Lähmungen soll darin bestehen, daß wir die Behandlungsmethode mehr individualisieren und nicht nur abhängig von der Verletzung machen, wobei Personen, die frühzeitig über Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und allgemeines Unbehagen klagen, wie überhaupt nervöse und neurasthenische Personen vorsichtig und milde zu behandeln sind.

Weiter aber sollen wir darauf auch achten, daß die Geimpften während der Impfkur und auch 14 Tage nach Beendigung derselben sich jeglicher anstrengenden körperlichen und geistigen Tätigkeit enthalten. Von der russischen Militärbehörde verlangten wir, daß die von uns geimpften Soldaten vom Dienst befreit wurden und auch 14 Tage nach Beendigung der Kur zu irgendwelchen schweren körperlichen Arbeiten und Übungen nicht herangezogen wurden, eine Forderung, der widerspruchslos Folge geleistet wurde.

Todesfälle an richtiger Lyssa haben wir unter unseren 1229 Patienten einen zu verzeichnen.

Es handelt sich um einen 22jährigen Soldaten (Kraftwagenführer), der am 4. Dezember 1915, als er nachts im Zelt lag, von einem kleinen Hunde in Lippe und Nase gebissen worden war. Er erhielt schon am nächsten Tage (5. XII.) die erste Einspritzung (3tägiges) und dann abwechselnd 2- und 3tägiges, am 7. Tage 1tägiges Mark. Am 22. XII. gibt er an, sich schlecht zu fühlen; am 23. XII. erscheint er wieder im Institut mit hoch-

<sup>1</sup> Die Tollwut des Menschen. *Monographie* (polnisch) 1911.

rotem Gesicht, flackernden Augen und hochgradiger Unruhe und Wasser-scheu. Er wird in die Rote-Kreuz-Abteilung unseres Krankenhauses über-geführt und stirbt unter den typischen Erscheinungen der rasenden Wut am 25. XII. Irgendwelche klinischen Besonderheiten wurden nicht vermerkt. Bei der 24 Stunden post mortem vorgenommenen Sektion war außer ge-ringem Ödem der weichen Hirnhäute und allgemeiner recht hochgradiger Hyperämie der inneren Organe nichts Auffallendes zu finden. Auf histo-logische Details werden wir an dieser Stelle nicht eingehen. In dem in Formalin fixierten Ammonshorn keine Negrikörperchen. Kaninchen, die mit dem verlängerten Mark geimpft wurden, erkrankten nach 22 Tagen an typischer Wut. Gehirn mikroskopisch positiv.

Die Mortalität unter den Gebissenen und Behandelten beträgt mit-hin 0.08 Prozent. Weitere Todesfälle an Lyssa sind uns nicht mitgeteilt worden, wobei allerdings zu bemerken ist, daß wir 1915 von einem Teil der von uns Behandelten, nämlich denen, die aus Kurland stammten, keine Nachrichten erhalten konnten, da Kurland von den deutschen Truppen unterdessen okkupiert worden war, ebenso 1917 von einem Teil nicht, der aus Livland gebürtig war, da Livland vom September 1917 an von Riga abgeschnitten war. 2 Personen, die nicht geimpft worden waren, wurden mit schon ausgebrochener Lyssa zu uns ins Institut ge-schafft; die Bißverletzungen waren in beiden Fällen vor etwa 6 Wochen erfolgt. In einem Falle, wo die Tollwut des Tieres als ganz sicher galt, war eine angeblich gründliche Behandlung der Wunde mit Lapisstift, Spiritus usw. gleich nach der Bißverletzung erfolgt, jedoch hielt der russische Militärfeldscher, der diese Behandlung vornahm, eine Impfkur für unnötig. Dieser Fall stammte aus Riga, der andere Fall vom Rigaschen Strande. Der klinische Verlauf war in beiden Fällen ohne Besonderheiten. Bei der Sektion des einen Falles war eine ungewöhnlich starke Myelitis des Zervikalteils des Rückenmarks festzustellen.

Tabelle 7.

Zur Untersuchung kamen folgende Tierköpfe:

Im Jahre	1914	1915	1916	1917	Summa
Hund . . . . .	16	33	51	59	159
Katze . . . . .	4	11	8	9	32
Kuh . . . . .	1	—	1	1	3
Pferd . . . . .	1	—	—	—	1
Ziege . . . . .	—	1	—	—	1
Hase . . . . .	—	—	—	1	1
Ratte . . . . .	—	—	—	1	1
Summe	22	45	60	71	198

Von weiteren Zwischenfällen sei noch berichtet, daß ein Patient während der Kur an Dysenterie erkrankte und starb. Die auch während der Krankheit fortgesetzten Impfungen hatten keinerlei Einfluß auf die Krankheit.

Von den 198 übersandten Tierköpfen bzw. Tierkadavern gaben 130 positiven mikroskopischen Befund (Negrische Körperchen im Ammons-horn), 11 Gehirne konnten wegen Übergang in Fäulnis nicht mikroskopisch untersucht werden. Kontrollimpfungen konnten nur 1914 und in der ersten Hälfte des Jahres 1915 gemacht werden, später beschränkte sich die Diagnose Tollwut lediglich auf den Befund von Negrikörperchen im Ammons-horn. Während nun der positive Befund die Diagnose Tollwut sichert, spricht ein negativer Befund keineswegs gegen Tollwut. Denn nicht nur bei atypischer Wut, wo die Krankheit sich ausschließlich, nach J. Koch, im Rückenmark lokalisiert, können Negrikörperchen im Gehirn fehlen, sondern auch dann, wenn die Tiere bald nach Ausbruch der Krankheit getötet worden sind. Wir können die Befunde von Pirone<sup>1</sup> auch an unserem kleinen Material bestätigen, daß die Bildung der Negrikörperchen einige Zeit erfordert: sie sind nahezu immer zu finden, wenn das Tier an Tollwut krepirt ist, fehlen aber nicht selten bei vorzeitiger Tötung und auch dann, wenn der Krankheitsverlauf sehr foudroyant ist. Ganz dasselbe läßt sich von den Lentzsehen Passagewutkörperchen sagen, die wir dann fanden, wenn der Krankheitsverlauf ein etwas protrahierter war, nie dann, wenn die Tiere am 9. Tage eingingen.

Ergab die Untersuchung auf Negrikörperchen ein negatives Resultat, so war maßgebend für die Einleitung der Impfkur der klinische Verlauf der Krankheit des Tieres oder der Sektionsbefund, falls eine Sektion vorlag; ein vollkommen negativer Sektionsbefund und Fremdkörper im Magen können im Sinne einer bestehenden Tollwut verwertet werden. Sichere Anhaltspunkte erhält man selbstverständlich dadurch nicht, und bei einem etwaigen Zweifel über die Natur des Leidens haben wir ruhig geimpft. Dasselbe geschieht ja auch, wenn wir Kontrollimpfungen an Kaninchen vornehmen, da wir ja keineswegs das Resultat der Impfung abwarten können.

Die Untersuchung der übersandten Hasen- und Rattengehirne ergab ein negatives Resultat. Der Hase hatte auf einem Hofe Menschen überfallen, aber nicht gebissen, ein immerhin ungewöhnliches Betragen für einen Hasen. Die Ratte, eine große braune Wasserratte, hatte gleichfalls den Versuch gemacht, Menschen zu überfallen, und war dabei getötet worden.

<sup>1</sup> *Archiv biolog. Nauk.* Bd. XVII. 1912 u. Bd. XVIII. 1914 (russisch).

Um die von Koch, Pröscher u. a. angegebenen kokkenartigen Gebilde nachzuweisen, haben wir sehr zahlreiche Untersuchungen vermittelt der Färbung nach Heidenhain und v. Krogh gemacht, deren Ergebnisse wir zu gelegener Zeit bekannt machen werden. Über andere Versuche kann hier kurz berichtet werden, da sie zu vollkommen negativen Resultaten führten: wir wollten feststellen, ob die Vitalfarbstoffe Trypanblau, Trypanrot und Pyrrolblau (Isaminblau) irgendwelchen Einfluß auf die experimentelle Lyssainfektion ausüben; zu diesem Zweck injizierten wir vor oder nach der subduralen Injektion Lösungen dieser Farbstoffe gleichfalls vorsichtig in den Duralsack der Kaninchen, ohne daß je ein Einfluß auf den Verlauf der Krankheit bemerkt werden konnte. Auch bei Kaninchen, die in der Vitalfärbung durch intraperitoneale oder subkutane Injektion der Farbstoffe „hochgetrieben“ waren (Goldmann), konnte weder bei der intramuskulären, noch subduralen Injektion irgend ein Einfluß auf die Krankheit bemerkt werden.

Damit schließen wir unseren Bericht. Seit der Eroberung Livlands und Estlands im Februar 1918 haben sich die Bedingungen, unter denen das Institut arbeitet, wesentlich geändert. Das Institut bildet sich allmählich zur Zentrale der Wutschutzbekämpfung in den baltischen Provinzen aus. Auch die Bißverletzungen von der deutschen Besatzung kommen zu uns in Behandlung. Wir werden daher in unserem nächsten Bericht genaue Angaben über die Verbreitung der Tollwut und über das Vorkommen von Bißverletzungen in den baltischen Provinzen Livland, Estland und Kurland geben können, und die Gewissenhaftigkeit und Genauigkeit der deutschen Behörden wird uns auch das Sammeln katanestischer Daten ermöglichen.

[Aus dem staatlichen serotherapeutischen Institut in Wien.]  
(Vorstand: Hofrat Prof. Dr. R. Paltauf.)

## Ein Beitrag zur Gewinnung von Tetanusserum.

Von

Dr. **Michael von Eisler**,  
a. o. Professor.

und

Dr. **Fritz Silberstein**,  
Assistent am Institut für allg. u. exper. Pathol.

Der durch den Krieg gesteigerte Bedarf an Tetanusheils Serum brachte es mit sich, daß alle Seruminstitute vor die Aufgabe gestellt wurden, große Mengen Serums in möglichst kurzer Zeit herzustellen. So ist auch das staatliche serotherapeutische Institut genötigt gewesen, seine Tetanusserumproduktion möglichst rasch beträchtlich zu steigern. Da die aus diesem Grunde von uns angewandte Methode vor den sonst üblichen Immunisierungsarten einige wesentliche Vorteile zu haben scheint, wollen wir über das von uns geübte Verfahren und die erzielten Resultate berichten.

Infolge der hohen Empfindlichkeit der zur Gewinnung größerer Serumengen benützten Pferde gegen Tetanus kommt bekanntlich eine direkte Immunisierung mit unverändertem Gifte nicht in Betracht. Denn die Erfahrung hat gelehrt, daß bei hochempfindlichen Tieren, bei denen die Differenz zwischen tödlicher und krankmachender Dosis nur sehr gering ist, eine Immunisierung mit unverändertem Gifte nicht möglich ist, da die Einverleibung kleinster, für das betreffende Tier eben noch unschädlicher Dosen nicht zur Immunisierung, sondern zur Überempfindlichkeit führt (Behring, Knorr). Infolgedessen haben sich zwei Arten von Methoden zur Gewinnung antitoxischer Tetanussera herausgebildet. Das Prinzip der einen besteht darin, zunächst mit abgeschwächten Giften eine Grundimmunität zu erzeugen und dann erst zur Einverleibung unveränderten Giftes überzugehen. Zur Abschwächung der Toxine erwiesen sich als besonders geeignet der Zusatz von Jodtrichlorid nach v. Behring (1) oder von Lugolscher Lösung nach Roux und Martin (2). Bei der Im-

munisierung kleiner Versuchstiere hat sich Ehrlich mit Vorteil der Vorbehandlung des Giftes mit Schwefelkohlenstoff bedient. Weniger bewährt hat sich die Erwärmung des Giftes auf 55—60° (Vaillard [3]).

Bei der zweiten Methode wird die Grundimmunität erzeugt durch Simultangabe von Toxin und Antitoxin (Babes und Pawlowsky [4]). Man kann dabei so vorgehen, daß man *in vitro* hergestellte Gemische mit steigendem Toxinüberschuß injiziert und später zu kleinen Mengen reinen Toxins übergeht oder man läßt die Entgiftung im Tierkörper vor sich gehen, indem man 24 Stunden vor der Giftinjektion Antitoxin einführt.

Nach beiden Methoden gestaltet sich die Immunisierung sehr langwierig und mühevoll. Zur Gewinnung eines brauchbaren Serums sind auf diese Weise mindestens 6—8 Monate nötig. Aber selbst dabei sind üble Zufälle und Verluste nicht ganz zu vermeiden. Forciert man — wie es im Kriege unter dem Zwange der Verhältnisse ja oft vorgekommen ist — die Immunisierung nach diesen Methoden, dann können die Verluste durch Erkrankung der Pferde an Tetanus recht beträchtliche sein.

Daher haben wir zunächst versucht, eine Grundimmunität auf anderem Wege zu erzielen. Die Versuche von Löwenstein (5), sowie von v. Eisler und Löwenstein (6) haben gezeigt, daß sich durch Vorbehandlung des Tetanustoxins mit Formaldehyd ein Antigen gewinnen läßt, welches trotz seiner völligen Ungiftigkeit kleinere Versuchstiere, wie Mäuse, Kaninchen und selbst Meerschweinchen, zu immunisieren vermag. Im Anschlusse daran wies v. Eisler (7) nach, daß sich dieses Formoltoxin auch zur Gewinnung brauchbarer Sera bei Pferden eignet.

Diese Erfahrungen ausnützend, haben wir das Formoltoxin zur Immunisierung von Pferden herangezogen. Zur Darstellung dieses Antigens wurden frisch durch Papier filtrierte Tetanusbouillongifte, deren Dosis let. für Mäuse von 15—20 g durchschnittlich 0.0001 ccm betrug, mit konzentriertem (d. i. 40 Prozent Formaldehyd enthaltendem) Formalin versetzt, so daß der Gehalt der Bouillon an Formalin 1.5 Prozent betrug. Nach diesem Zusatz wurde die in große Flaschen verfüllte Bouillon gut durchgeschüttelt und so lange im Thermostaten bei 36° C gelassen, bis 3 bis 4 ccm derselben vom Meerschweinchen bei subkutaner Injektion glatt vertragen wurden. Dies war nach etwa 5 Wochen der Fall.

Unser gesamtes Pferdmaterial zerfällt in mehrere Gruppen, weil wir nicht alle zur Immunisierung bestimmten Pferde gleichzeitig zugewiesen erhielten und weil wir bei der Injektion derselben nicht ganz einheitlich vorgegangen sind.

Über die Immunisierung der ersten Pferdegruppe gibt Tabelle I Aufschluß. In dieser sind die Immunisierungsprotokolle von drei Pferden



Tabelle I.  
Pferd 818.

Datum	Injektions- menge	Injektions- material	Bemerkungen
18. V.	200 ccm	Formoltoxin	
22. V.	200 ccm	..	
26. V.	200 ccm	..	
30. V.	200 ccm	..	
3. VI.	200 ccm	..	
11. VI.	Probeaderlaß		0·1 ccm Serum + 0·00002 g Trockentoxin: Maus glatt.
18. VI.	0·04 g	Tetanustoxin fest	
22. VI.	0·8 g	.. ..	
26. VI.	1·0 g	.. ..	
30. VI.	1·4 g	.. ..	
4. VII.	2·0 g	.. ..	Einführung des 8tägigen Inter- valls b. d. Anfangsimmunisierng.
12. VII.	2·0 g	.. ..	
20. VII.	2·0 g	.. ..	
24. VII.	2·0 g	.. ..	
28. VII.	2·0 g	.. ..	
2. VIII.	3·0 g	.. ..	
6. VIII.	3·0 g	.. ..	
20. VIII.	Aderlaß		Wert: 2fach
24. VIII.	2·0 g	Tetanustoxin fest	
28. VIII.	4·0 g	.. ..	
2. IX.	4·0 g	.. ..	
6. IX.	4·0 g	.. ..	
10. IX.	4·0 g	.. ..	
14. IX.	4·0 g	.. ..	
24. IX.	Aderlaß		Wert: 5fach
27. IX.	4·0 g	Tetanustoxin fest	
1. X.	4·0 g	.. ..	
5. X.	4·0 g	.. ..	
9. X.	4·0 g	.. ..	
13. X.	4·0 g	.. ..	
18. X.	4·0 g	.. ..	
22. X.	4·0 g	.. ..	
26. X.	4·0 g	.. ..	
27. X.			Petechialfieber
5. XI.	Aderlaß		Wert: 5fach
7. XI.	4·0 g	Tetanustoxin fest	
16. XI.	5·0 g	.. ..	
24. XI.	5·0 g	.. ..	
3. XII.	5·0 g	.. ..	
5. XII.			
11. XII.	5·0 g	.. ..	
22. XII.	Aderlaß		Wert: 30fach

Pferd 803.

18. V.	200 ccm	Formoltoxin
22. V.	200 ccm	..
26. V.	200 ccm	..
30. V.	200 ccm	..
3. VI.	200 ccm	..

Tabelle I (Fortsetzung).

Datum	Injektions- menge	Injektions- material	Bemerkungen
11. VI.		Probeaderlaß	0.1 ccm Serum + 0.00002 g Trockentoxin: Maus tet. krank überlebt
18. VI.	0.2 g	Tetanustoxin fest	
22. VI.	0.3 g	.. ..	
26. VI.	0.5 g	.. ..	
30. VI.	0.8 g	.. ..	
4. VII.	1.2 g	.. ..	
12. VII.	1.8 g	.. ..	
20. VII.	2.0 g	.. ..	
28. VII.			Inj. entfällt wegen Kolik
2. VIII.	2.0 g	.. ..	
10. VIII.	2.0 g	.. ..	
14. VIII.	2.0 g	.. ..	
20. VIII.	3.0 g	.. ..	
24. VIII.	3.0 g	.. ..	
28. VIII.	4.0 g	.. ..	
7. IX.		Aderlaß	Wert: 1fach
10. IX.	4.0 g	Tetanustoxin fest	
14. IX.	4.0 g	.. ..	
22. IX.	4.0 g	.. ..	
27. IX.	4.0 g	.. ..	
1. X.	4.0 g	.. ..	
5. X.	4.0 g	.. ..	
9. X.	4.0 g	.. ..	
13. X.	4.0 g	.. ..	
23. X.		Aderlaß	Wert: 5fach
26. X.	4.0 g	Tetanustoxin fest	
30. X.	4.0 g	.. ..	
7. XI.	4.0 g	.. ..	
12. XI.	4.0 g	.. ..	
16. XI.	4.0 g	.. ..	
20. XI.	4.0 g	.. ..	
24. XI.	4.0 g	.. ..	
6. XII.		Aderlaß	Wert: 10fach
7. XII.	4.0 g	Tetanustoxin fest	
11. XII.	4.0 g	.. ..	
19. XII.	4.0 g	.. ..	
24. XII.	4.0 g	.. ..	
28. XII.	4.0 g	.. ..	
3. I.	4.0 g	.. ..	
7. I.	4.0 g	.. ..	
11. I.	4.0 g	.. ..	
23. I.		Aderlaß	Wert: 40fach
Pferd 758.			
18. V.	200 ccm	Formoltoxine	
22. V.	200 ccm	.. ..	
26. V.	200 ccm	.. ..	
30. V.	200 ccm	.. ..	
3. VI.	200 ccm	.. ..	
11. VI.		Probeaderlaß	0.1 ccm Serum + 0.00002 g Trockentoxin: Maus + 5 × 24 Stunden nach Kontrolle

Tabelle I (Schluß).

Datum	Injektions- menge	Injektions- material	Bemerkungen
18. VI.	0.1 g	Tetanustoxin fest	
22. VI.	0.2 g	„ „	
26. VI.	0.3 g	„ „	
30. VI.	0.5 g	„ „	
4. VII.	0.8 g	„ „	
12. VII.	1.4 g	„ „	
20. VII.	2.0 g	„ „	
28. VII.	2.0 g	„ „	
2. VIII.	2.0 g	„ „	
10. VIII.	3.0 g	„ „	
16. VIII.	4.0 g	„ „	
24. VIII.	4.0 g	„ „	
28. VIII.	4.0 g	„ „	
7. IX.		Aderlaß	Wert: 1/4 fach
10. IX.	4.0 g	Tetanustoxin fest	
14. IX.	4.0 g	„ „	
18. IX.	4.0 g	„ „	
27. IX.	4.0 g	„ „	
1. X.	4.0 g	„ „	
5. X.	4.0 g	„ „	
9. X.	4.0 g	„ „	
13. X.	4.0 g	„ „	
23. X.		Aderlaß	Wert: 1 fach
26. X.	4.0 g	Tetanustoxin fest	
30. X.	4.0 g	„ „	
7. XI.	4.0 g	„ „	
12. XI.	4.0 g	„ „	
16. XI.	4.0 g	„ „	
20. XI.	4.0 g	„ „	
24. XI.	4.0 g	„ „	
6. XII.		Aderlaß	Wert: 2 fach
7. XII.	4.0 g	Tetanustoxin fest	
11. XII.	4.0 g	„ „	
15. XII.	4.0 g	„ „	
19. XII.	4.0 g	„ „	
24. XII.	4.0 g	„ „	
28. XII.	4.0 g	„ „	
7. I.	4.0 g	„ „	
11. I.	4.0 g	„ „	
23. I.		Aderlaß	Wert: 3 fach
24. I.	4.0 g	Tetanustoxin fest	
28. I.	4.0 g	„ „	
1. II.	4.0 g	„ „	
5. II.	4.0 g	„ „	
9. II.	4.0 g	„ „	
14. II.	4.0 g	„ „	
18. II.	4.0 g	„ „	
22. II.	4.0 g	„ „	
6. III.		Aderlaß	Wert: 5 fach

dieser Gruppe wiedergegeben, aus denen man die Einzelheiten der Behandlung entnehmen kann. Wir sehen aus ihr, daß je 200 ccm Formol-  
toxin in viertägigen Intervallen glatt vertragen wurden. Acht Tage nach

der fünften Injektion wurde ein Probeaderlaß gemacht und geprüft, ob 0.1 ccm des Serums imstande sei, die doppelt tödliche Dosis für die Maus (= 0.00002 g unseres durch Aussalzen mit Ammonsulfat gewonnenen Trockengiftes) zu neutralisieren. Trifft dies zu, so genügt, wenn man nur den Antitoxingehalt des Blutes berücksichtigt und die Serummenge eines Pferdes zu 10 Liter annimmt, diese allein, um mindestens 2.0 g Toxin zu neutralisieren. Von dieser Erwägung gingen wir bei der Bestimmung der ersten Dosis unveränderten Giftes aus und injizierten, um keine Tierverluste befürchten zu müssen, diesen Pferden als erste Gabe Trockentoxin 0.4 g, d. i. also ein Fünftel der durch den Antitoxingehalt des Serums neutralisierbaren Giftmenge.

Jedoch nur ein Teil der hierher gehörenden Pferde hatte nach der Injektion von 1 Liter Formoltoxin soviel Antitoxin gebildet. Bei einem anderen Teile war das gleiche Gemisch (0.1 ccm Serum + 0.00002 g Trockentoxin) noch so toxisch, daß die Mäuse erkrankten. Einige von ihnen gingen sogar, allerdings erst mehrere Tage nach dem Kontrolltier ein, während bei den anderen die Erscheinungen des Tetanus sich allmählich zurückbildeten.

Für die weitere Immunisierung war der Ausfall der Auswertung des Probeaderlasses maßgebend. Diejenigen Pferde, deren Serum in der Menge von 0.1 ccm die Testdosis von 0.00002 g Gift glatt neutralisierte, erhielten — wie oben bereits auseinandergesetzt wurde — als erste Gabe unveränderten Giftes 0.4 g. Jene Pferde, welche nur soviel Antitoxin gebildet hatten, daß die Mäuse nach Injektion des verwendeten Gemisches noch erkrankten, erhielten, je nachdem ob die Mäuse überlebten oder nach längerer Krankheitsdauer eingingen, als erste Trockengiftosis je 0.2 g, bzw. 0.1 g. Der weitere Verlauf der Immunisierung ist aus Tabelle I zu entnehmen. Im allgemeinen wurden die Injektionen gut vertragen. Nur bei einigen Pferden trat Schiefhals auf, d. h. es machte sich am 3. oder 4. Tage nach der Injektion eine Krümmung des Halses bemerkbar. Die Muskeln der Injektionsseite waren bretthart und vorspringend. In den nächsten Tagen pflegte die Kontraktion immer mehr zuzunehmen. Sie blieb dann eine Zeitlang unverändert und ging im Verlaufe von einigen Wochen allmählich zurück. Da immer die der Injektionsstelle benachbarten Muskeln ergriffen wurden und auch kein anderer Grund für diese Erscheinungen zu finden war, faßten wir sie als lokalen Tetanus auf, der vielleicht dadurch bedingt sein mochte, daß bei der Injektion ein Nervenstämmchen oder ein Muskel getroffen worden war. Die Kontraktur war meist nur unbedeutend und bloß bei einigen Pferden traten stärkere Krümmungen auf, ohne daß aber andere Muskelgruppen ergriffen worden wären. Bei diesen Tieren war durch

die starke Verbiegung des Halses die Nahrungsaufnahme behindert, deshalb mußte bei ihnen für entsprechende Wartung gesorgt werden. Diese Zwischenfälle beeinflussten die Immunisierung nur insoweit, daß wir bei den ersten derart erkrankten Pferden die Injektionen für 2 bis 3 Wochen aussetzten und dann — wenn die Rückbildung der Verkrümmung schon deutlich wurde — mit der vorletzten Injektionsdosis wieder begannen. Wir sahen dabei nie eine neuerliche Verschlimmerung; der Schiefhals bildet sich vielmehr bei der weiteren Immunisierung vollständig zurück. Späterhin unterbrachen wir die Immunisierung überhaupt nicht, sondern injizierten bei auftretendem Schiefhals die Pferde bis zum Rückgang der Symptome mit Formoltoxin. Bemerket sei noch, daß die Injektionen bei diesen Tieren bis zu ihrer völligen Wiederherstellung statt unter die Haut des Halses in die Schultergegend gemacht werden.

Da für das Auftreten dieses lokalen Tetanus vielleicht auch der Umstand mitverantwortlich sein konnte, daß bei viertägigem Injektionsturnus die neue Toxingabe zu einer Zeit einverleibt wird, in der der Antitoxingehalt des Blutes infolge der vorhergehenden Injektion noch stark herabgesetzt ist (Ehrlich und Brieger[8]), so wurden weiterhin die ersten Trockentoxininjektionen in achttägigen Intervallen verabreicht. Erst wenn die Pferde bereits 2 g oder 4 g zweimal anstandslos vertragen hatten, wurde wieder in viertägigem Turnus injiziert.

Eine zweite Änderung, die wir bei der nächsten Serie einführten, betraf die Menge des Trockengiftes, mit der bei denjenigen Pferden begonnen wurde, deren Serum in der Menge von 0·1 ccm 0·00002 g unseres Toxins für Mäuse neutralisierte.

Wie aus der nächsten Tabelle (II) hervorgeht, haben wir bei diesen Pferden die Anfangsdosis festen Toxins höher gewählt. Wir gingen wieder von der Auswertung des Probeaderlasses aus und injizierten jenen Pferden, deren Serum in der Menge von 0·1 ccm die Testdosis neutralisierte, 1 g Trockengift. Unter den Pferden dieser Gruppe befanden sich einige eines kleineren, schwächeren Schlages, die entsprechend ihrem Körpergewichte (150 bis 200 kg) nur die halbe Dosis, d. i. 0·5 g Trockentoxin erhielten. Eine weitere Änderung nahmen wir in dieser Gruppe bei der Immunisierung derjenigen Pferde vor, deren Serum beim Probeaderlaß nach Einverleibung von 1000 ccm Formoltoxin unter den beschriebenen Bedingungen das Testtoxin noch nicht völlig entgifteten. Anstatt mit kleineren Dosen Trockengift die Immunisierung fortzusetzen, gaben wir diesen Pferden weiter Formoltoxin, bis ihr Serum den gewünschten Grundwert (0·1 ccm Serum + 0·00002 g Toxin = glatt) erreicht hatte. Dazu waren gewöhnlich noch drei bis vier Injektionen von je 200 ccm bis 250 ccm nötig. Hierauf

Tabelle II.  
Pferd 703.

Datum	Injektions- menge	Injektions- material	Bemerkungen
7. VI.	200 ccm	Formoltoxin	
11. VI.	200 ccm	..	
15. VI.	200 ccm	..	
19. VI.	200 ccm	..	
23. VI.	200 ccm	..	
2. VII.		Probeaderlaß	0.1 ccm Serum + 0.00002 g Trockentoxin: Maus glatt
8. VII.	1 g	Tetanustoxin fest	
16. VII.	2 g	.. ..	
24. VII.	2 g	.. ..	
2. VIII.	2 g	.. ..	
10. VIII.	3 g	.. ..	
18. VIII.	3 g	.. ..	
26. VIII.	4 g	.. ..	
4. IX.	5 g	.. ..	
14. IX.		Aderlaß	Wert: 2 fach
18. IX.	4 g	Tetanustoxin fest	
22. IX.	4 g	.. ..	
26. IX.	4 g	.. ..	
1. X.	4 g	.. ..	Pferd rüdig
5. X.	4 g	.. ..	
9. X.	4 g	.. ..	
13. X.	4 g	.. ..	
18. X.	4 g	.. ..	
28. X.		Aderlaß	Wert: 2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> fach
2. XI.	4 g	Tetanustoxin fest	
7. XI.	4 g	.. ..	
11. XI.	4 g	.. ..	
16. XI.	4 g	.. ..	
20. XI.	4 g	.. ..	
24. XI.	4 g	.. ..	
28. XI.	4 g	.. ..	
3. XII.	4 g	.. ..	räudefrei
7. XII.	4 g	.. ..	
11. XII.	4 g	.. ..	
22. XII.		Aderlaß	Wert: 2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> fach
24. XII.	4 g	Tetanustoxin fest	
28. XII.	4 g	.. ..	
3. I.	4 g	.. ..	
7. I.	4 g	.. ..	
15. I.	4 g	.. ..	
19. I.	4 g	.. ..	
23. I.	4 g	.. ..	
27. I.	4 g	.. ..	
1. II.	4 g	.. ..	
12. II.		Aderlaß	Wert: 10fach
Pferd 468.			
7. VI.	200 ccm	Formoltoxin	
11. VI.	200 ccm	..	
15. VI.	200 ccm	..	
19. VI.	200 ccm	..	
23. VI.	200 ccm	..	

Tabelle II (Fortsetzung).

Datum	Injektions- menge	Injektions- material	Bemerkungen
2. VII.		Probeaderlaß	0.1 ccm Serum + 0.00002 g Trockentoxin: Maus glatt
8. VII.	0.5 g	Tetanustoxin fest	
16. VII.	1 g	" "	
24. VII.	2 g	" "	
2. VIII.	2 g	" "	
10. VIII.	3 g	" "	
18. VIII.	3 g	" "	
22. VIII.	4 g	" "	
26. VIII.	4 g	" "	
4. IX.	4 g	" "	
14. IX.		Aderlaß	Wert: 2 fach
18. IX.	4 g	Tetanustoxin fest	
22. IX.	4 g	" "	
26. IX.	4 g	" "	
1. X.	4 g	" "	
5. X.	4 g	" "	
9. X.	4 g	" "	
13. X.	4 g	" "	
18. X.	4 g	" "	
28. X.		Aderlaß	Wert: 5 fach
2. XI.	4 g	Tetanustoxin fest	
7. XI.	4 g	" "	
11. XI.	4 g	" "	Pferd rüdig
16. XI.	4 g	" "	
20. XI.	4 g	" "	
24. XI.	4 g	" "	
28. XI.	4 g	" "	
3. XII.	4 g	" "	
7. XII.	4 g	" "	
11. XII.	4 g	" "	
22. XII.		Aderlaß	Wert: 2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> fach
24. XII.	4 g	Tetanustoxin fest	räudefrei
28. XII.	4 g	" "	
3. I.	4 g	" "	
7. I.	4 g	" "	
15. I.	4 g	" "	
19. I.	4 g	" "	
23. I.	4 g	" "	
27. I.	4 g	" "	
1. II.	4 g	" "	
12. II.		Aderlaß	Wert: 10 fach
Pferd 1059.			
7. VI.	200 ccm	Formoltoxine	
11. VI.	200 ccm	" "	
15. VI.	200 ccm	" "	
19. VI.	200 ccm	" "	
23. VI.	200 ccm	" "	
2. VII.		Probeaderlaß	0.1 ccm Serum + 0.00002 g Trockentoxin: Maus + 4 × 24 Stunden nach Kontrolle
8. VII.	200 ccm	Formoltoxine	

Tabelle II (Schluß).

Datum	Injektions- menge	Injektions- material	Bemerkungen
12. VII.	200 ccm	Formoltoxin	
16. VII.	200 ccm	„	
20. VII.	200 ccm	„	
28. VII.		Probeaderlaß	0·1 ccm Serum + 0·00002 g Trockentoxin: Maus glatt
6. VIII.	0·5 g	Tetanustoxin fest	
8. VIII.	1 g	„	
16. VIII.	2 g	„	
20. VIII.	200 ccm	Formoltoxin	leichter Schiefhals
28. VIII.	200 ccm	„	
1. IX.	200 ccm	„	
5. IX.	200 ccm	„	
9. IX.	1 g	Tetanustoxin fest	
14. IX.	2 g	„	
22. IX.	3 g	„	
1. X.	3 g	„	
9. X.	4 g	„	
18. X.	4 g	„	
26. X.	4 g	„	
5. XI.		Aderlaß	Wert: 1/2 fach
7. XI.	4 g	Tetanustoxin fest	
11. XI.	4 g	„	
16. XI.	4 g	„	
20. XI.	4 g	„	
24. XI.	4 g	„	
28. XI.	4 g	„	
3. XII.	4 g	„	
7. XII.	4 g	„	
11. XII.	4 g	„	
22. XII.		Aderlaß	Wert: 1 1/2 fach
24. XII.	4 g	Tetanustoxin fest	
28. XII.	4 g	„	
3. I.	4 g	„	
7. I.	4 g	„	
15. I.	4 g	„	
19. I.	4 g	„	
23. I.	4 g	„	
27. I.	4 g	„	
1. II.	4 g	„	
12. II.		Aderlaß	Wert: 2 fach

wurde mit der Injektion des festen Toxins begonnen; wir gaben auch hier den großen Pferden 1 g, den kleinen 0·5 g. Auf diese Weise wurde das Immunisierungsverfahren vereinfacht und auch, wie sich aus dem Vergleich mit der folgenden Gruppe ergibt, eine nicht unwesentliche Zeitersparnis erzielt.

In Tabelle III ist eines der Pferde der dritten Gruppe angeführt, welche durchwegs nach Injektion von 1000 ccm flüssigen Toxins bloß soviel Antitoxin gebildet hatten, daß 0·1 ccm ihres Serums die Testdosis (0·00002 g festen Toxins) nicht völlig entgiftete, sondern nur den Tod der Mäuse um



Tabelle III.  
Pferd 306.

Datum	Injektions- menge	Injektions- material	Bemerkungen
12. VII.	200 ccm	Formoltoxin	
16. VII.	200 ccm	"	
20. VII.	200 ccm	"	
24. VII.	200 ccm	"	
28. VII.	200 ccm	"	
6. VIII.		Probeaderlaß	0.1 ccm Serum + 0.00002 g Trockentoxin: Maus + 6 g nach Kontrolle.
14. VIII.	0.3 g	Tetanustoxin fest	
22. VIII.	0.5 g	" "	
30. VIII.	0.8 g	" "	
6. IX.	1.2 g	" "	
14. IX.	1.8 g	" "	
22. IX.	2.0 g	" "	
1. X.	200 ccm	Formoltoxin	Schiefhals
5. X.	200 ccm	"	
9. X.	200 cc	"	
13. X.	200 cc	"	
17. X.	200 ccm	"	
21. X.	1.8 g	Tetanustoxin fest	
25. X.	2 g	" "	
3. XI.	2 g	" "	
12. XI.	2 g	" "	
20. XI.	3 g	" "	
28. XI.	4 g	" "	
3. XII.	4 g	" "	
7. XII.	4 g	" "	
11. XII.	4 g	" "	
22. XII.		Aderlaß	Wert: weniger als 1/2 fach
24. XII.	4.0 g	Tetanustoxin fest	
28. XII.	4.0 g	" "	
3. I.	4.0 g	" "	
7. I.	4.0 g	" "	
11. I.	4.0 g	" "	
15. I.	4.0 g	" "	
19. I.	4.0 g	" "	
24. I.	4.0 g	" "	
28. I.	4.0 g	" "	
1. II.	4.0 g	" "	
12. II.		Aderlaß	Wert: 4 fach

5 bis 6 Tage gegenüber der Kontrolle verzögerte. Zum Vergleiche mit denjenigen Pferden der Gruppe II, die sich nach den ersten 1000 ccm Formoltoxin ähnlich verhielten und denen wir dann noch solange das abgeschwächte Gift gaben, bis sie die gewünschte Grundimmunität erreicht hatten, erhielten diese Pferde nach dem Probeaderlaß gleich unverändertes Trockentoxin. und zwar injizierten wir ihnen als erste Gabe 0.3 g, da wir aus der oben angeführten Berechnung schließen konnten, daß die von uns bei der ersten Gruppe aus besonderer Vorsicht so niedrig gewählte Anfangsdosis

Tabelle IV.  
Pferd 1178.

Datum	Injektions- menge	Injektions- material	Bemerkungen
20. VII.	200 ccm	Formoltoxin	
24. VII.	200 ccm	„	
28. VII.	200 ccm	„	
2. VIII.	200 ccm	„	
6. VIII.	200 ccm	„	
14. VIII.	Probeaderlaß		0·1 ccm Serum + 0·00002 g Trockentoxin: Maus + 4 × 24 Stunden nach Kontrolle
20. VIII.	200 ccm	Formoltoxin	
24. VIII.	300 ccm	„	
1. IX.	Probeaderlaß		0·1 ccm Serum + 0·00002 g Trockentoxin: Maus glatt
5. IX.	0·75 g	Tetanustoxin fest	
14. IX.	1·5 g	„	
22. IX.	2 g	„	
1. X.	2 g	„	
9. X.	2 g	„	
17. X.	3 g	„	
25. X.	3 g	„	
3. XI.	4 g	„	
7. XI.	4 g	„	
18. XI.	Aderlaß		Wert: 2 fach
24. XI.	5 g	Tetanustoxin fest	
3. XII.	5 g	„	
7. XII.	5 g	„	
15. XII.	5 g	„	
19. XII.	5 g	„	
4. I.	Aderlaß		Wert: 5 fach
7. I.	5 g	Tetanustoxin fest	
15. I.	5 g	„	
24. I.	5 g	„	
1. II.	5 g	„	
9. II.	5 g	„	
20. II.	Aderlaß		Wert: 10 fach
22. II.	4 g	Tetanustoxin fest	
26. II.	4 g	„	
2. III.	4 g	„	
7. III.	4 g	„	
11. III.	4 g	„	
15. III.	4 g	„	
25. III.	Aderlaß		Wert: 20 fach

zu tief angesetzt war. Wie aus der Tabelle III weiters hervorgeht, wurden diese größeren Dosen glatt vertragen. Auch im weiteren Verlaufe der Immunisierung trat weder Schiefhals auf, noch kam es zu anderen Zwischenfällen.

Die vierte Serie umfaßt Pferde, die in einem besonders schlechten Ernährungszustande eingeliefert wurden und darum besonders vorsichtig immunisiert werden mußten. Zur Erreichung der Grundimmunität (0·1 ccm

Tabelle V.  
Pferd 2159.

Datum	Injektions- menge	Injektions- material	Bemerkungen
30. X.	200 ccm	Formoltoxoin	
3. XI.	200 ccm	„	
7. XI.	200 ccm	„	
12. XI.	200 ccm	„	
16. XI.	200 ccm	„	
24. XI.		Probeaderlaß	0·1 ccm Serum + 0·00002 g Trockentoxin: Maus + 2mal 24 Stunden nach Kontrolle
29. XI.	200 ccm	Formoltoxoin	
3. XII.	200 ccm	„	
7. XII.	200 ccm	„	
14. XII.		Probeaderlaß	0·1 ccm Serum + 0·00002 g Trockentoxin: Maus glatt
19. XII.	1 g	Tetanustoxin fest	
28. XII.	2 g	„	
7. I.	3 g	„	
15. I.	4 g	„	
24. I.	4 g	„	
1. II.	4 g	„	
9. II.	4 g	„	
13. II.	4 g	„	
18. II.	4 g	„	
1. III.		Aderlaß	Wert: 2 fach
3. III.	4 g	Tetanustoxin fest	
7. III.	4 g	„	
11. III.	4 g	„	
15. III.	4 g	„	
23. III.	4 g	„	
28. III.	4 g	„	
2. IV.	4 g	„	
6. IV.	4 g	„	
10. IV.	4 g	„	
15. IV.	4 g	„	
27. IV.		Aderlaß	Wert: 7 fach
Pferd 2345.			
30. X.	200 ccm	Formoltoxoin	
3. XI.	200 ccm	„	
7. XI.	200 ccm	„	
12. XI.	200 ccm	„	
16. XI.	200 ccm	„	
24. XI.		Probeaderlaß	0·1 ccm Serum + 0·00002 g Trockentoxin: Maus + 24 Stunden nach Kontrolle
29. XI.	200 ccm	Formoltoxoin	
3. XII.	200 ccm	„	
7. XII.	200 ccm	„	
14. XII.		Probeaderlaß	0·1 ccm Serum + 0·00002 g Trockentoxin: Maus glatt
19. XII.	0·5 g	Tetanustoxin fest	
28. XII.	0·8 g	„	
7. I.	1·2 g	„	

Tabelle V (Fortsetzung).

Datum	Injektions- menge	Injektions- material	Bemerkungen
15. I.	1·8 g	Tetanustoxin fest	
24. I.	2·5 g	.. ..	
1. II.	3 g	.. ..	
9. II.	3 g	.. ..	
18. II.	4 g	.. ..	
22. II.	4 g	.. ..	
26. II.	4 g	.. ..	
2. III.	4 g	.. ..	
14. III.		Aderlaß	Wert: 1 fach
15. III.	4 g	Tetanustoxin fest	
23. III.	4 g	.. ..	
28. III.	4 g	.. ..	
2. IV.	4 g	.. ..	
6. IV.	4 g	.. ..	
10. IV.	4 g	.. ..	
15. IV.	4 g	.. ..	
19. IV.	4 g	.. ..	
23. IV.	4 g	.. ..	
27. IV.	4 g	.. ..	
8. V.		Aderlaß	Wert: 2½ fach

Serum + 0·00002g Toxin = glatt) waren bei ihnen je 1500 ccm Formoltoxin nötig. Als erste Dosis Trockentoxin gaben wir mit Rücksicht auf den schlechten Kräftezustand nur 0·75 g (vgl. Tabelle IV).

Eine weitere Anzahl von Pferden wurde auf ähnliche Weise immunisiert wie Gruppe II. Bei der Bestimmung der Anfangsdosen festen Toxins wurde auf die Größe der Pferde Rücksicht genommen. Die zur Erreichung der Grundimmunität benötigten Mengen Formoltoxin waren wieder verschieden. Einzelheiten sind aus Tabelle V ersichtlich.

Bei der nächsten Gruppe haben wir von vornherein eine größere Menge (1750) Formoltoxin injiziert und dann den Probeaderlaß statt mit 0·1 ccm mit 0·05 ccm ausgewertet. Da die zur Auswertung benützten Mäuse gesund blieben, haben wir gleich mit 2 g Trockentoxin begonnen. Die näheren Details sind aus Tabelle VI zu entnehmen.

Die Immunisierung der letzten Serie von Pferden (Tabelle VII) wurde vollständig mit Formoltoxin vorgenommen. Es wurden je 250 ccm in viertägigen Intervallen gespritzt; im ganzen 3 l. 12 Tage nach der letzten Injektion wurde der erste Aderlaß gemacht. Da unter den sechs so behandelten Pferden drei ein einfaches, zwei ein halbfaches und bloß eines ein ¼faches Serum gaben, so erscheint es auf diese Weise mit Formoltoxin allein möglich, die Immunisierung in der kurzen Zeit von zwei Monaten und dazu ohne jedes Risiko durchzuführen.

Tabelle VI.  
Pferd 2334.

Datum	Injektions- menge	Injektions- material	Bemerkungen
20. XI.	250 ccm	Formoltoxin	
24. XI.	250 ccm	..	
29. XI.	250 ccm	..	
3. XII.	250 ccm	..	
7. XII.	250 ccm	..	
11. XII.	250 ccm	..	
14. XII.	250 ccm	..	
24. XII.		Probeaderlaß	0·05 ccm Serum + 0·00002 g Trockentoxin: Maus glatt
3. I.	2 g	Tetanustoxin fest	
11. I.	3 g	.. ..	
20. I.	4 g	.. ..	
28. I.	4 g	.. ..	
1. II.	4 g	.. ..	
5. II.	4 g	.. ..	
9. II.	4 g	.. ..	
20. II.		Aderlaß	Wert: 2 fach
22. II.	4 g	Tetanustoxin fest	
26. II.	4 g	.. ..	
2. III.	4 g	.. ..	
7. III.	4 g	.. ..	
11. III.	4 g	.. ..	
15. III.	4 g	.. ..	
19. III.	4 g	.. ..	
23. III.	4 g	.. ..	
28. III.	4 g	.. ..	
2. IV.	4 g	.. ..	
13. IV.		Aderlaß	Wert: 3 fach

In den eben besprochenen Tabellen haben wir einen Auszug aus den Immunisierungsprotokollen der ersten Pferde, die wir nach dem geänderten Verfahren behandelt haben, wiedergegeben, um eine genaue Übersicht über unser Vorgehen zu ermöglichen. Wenn wir nun darangehen, unsere gewonnenen Erfahrungen und die erzielten Immunisierungserfolge im Zusammenhange zu besprechen, so kann gesagt werden, daß die kombinierte Immunisierung mit flüssigem Formoltoxin und darauf folgenden Injektionen von Trockentoxin etwa nach dem in Tabelle II beschriebenen Verfahren am empfehlenswertesten ist. Wie sich bei der Behandlung dieser Gruppe von Pferden gezeigt hat, kann man ohne Bedenken den bei der ersten Serie befolgten Modus — mit kleinen Dosen festen Toxins zu beginnen und langsam in viertägigem Intervall zu steigen — zugunsten eines energischeren Vorgehens zunächst allerdings mit achttägigem Injektions-  
turnus, verlassen. Es darf also bei Pferden, deren Serum nach Vorbehandlung mit Formoltoxin in der Menge von 0·1 ccm 2 let. Dos. Testtoxin für die Maus neutralisiert, sogleich 1 g Trockentoxin gespritzt werden.

Tabelle VII.  
Pferd 2582.

Datum	Injektions- menge	Injektions- material	Bemerkungen
2. III.	250 ccm	Formoltoxin	
6. III.	250 ccm	„	
11. III.	250 ccm	„	
15. III.	250 ccm	„	
19. III.	250 ccm	„	
23. III.	250 ccm	„	
28. III.	250 ccm	„	
2. IV.	250 ccm	„	
6. IV.	250 ccm	„	
10. IV.	250 ccm	„	
15. IV.	250 ccm	„	
19. IV.	250 ccm	„	
23. IV.	250 ccm	„	
27. IV.	250 ccm	„	
8. V.		Aderlaß	Wert: 1fach
10. V.	250 ccm	Formoltoxin	
14. V.	250 ccm	„	
23. V.	250 ccm	„	
27. V.	250 ccm	„	
31. V.	250 ccm	„	
4. VI.	250 ccm	„	
8. VI.	250 ccm	„	
19. VI.		Aderlaß	Wert: 2 $\frac{1}{2}$ fach

Über die weitere Immunisierung und die Einzelheiten des Verfahrens geben die Tabellen Aufschluß; im allgemeinen kann gesagt werden, daß für die zweite und die darauf folgenden Injektionen die Einzeldosis um 50 bis 100 Prozent höher genommen werden kann als die letztvorhergehende bei Einhaltung eines zunächst achttägigen Injektionsturnusses. Erst wenn die zunächst als Maximaldosis beabsichtigte Menge von 2 bzw. 4 g zweimal glatt vertragen wurde, haben wir, da es ja natürlich unser Bestreben war, den Pferden in möglichst kurzer Zeit möglichst große Toxinmengen einzuverleiben, dieselben Mengen in viertägigen Abständen injiziert. Dies waren die Grundsätze, nach denen wir im allgemeinen vorgehen; bei der Bestimmung der Einzeldosen richteten wir uns selbstredend in erster Linie nach dem Gesundheits- und Ernährungszustand der Pferde.

Die in den Tabellen III und IV angeführten Abweichungen von dem eben besprochenen Vorgehen sind in zufälligen äußeren Umständen, wie in besonders schlechtem Ernährungszustand der Pferde begründet und daher von keiner wesentlichen Bedeutung, so daß von einer besonderen Besprechung an dieser Stelle füglich abgesehen werden kann und über unser Vorgehen bei der Immunisierung von Gruppe I bis V weitere Erörterungen überflüssig sind.

Bevor wir zur Besprechung der erzielten Erfolge übergehen, sei hervorgehoben, daß wir von den in Behandlung genommenen Pferden kein einziges an Tetanus verloren haben und daß außer den besprochenen Schiefhälsen, die wir als lokalen Tetanus auffassen, während der ganzen Immunisierung keinerlei Erscheinung von Tetanus beobachtet wurden. Übrigens sind auch die Schiefhäse, nachdem wir die ersten Injektionen von Trockentoxin in achttägigen Abständen verabreichten, wesentlich seltener geworden. Unter der ersten Gruppe hatten wir bei 16 Pferden fünf Schiefhäse, später unter 79 immunisierten Tieren nur sieben. Wir schreiben diesen günstigen Verlauf dem Umstande zu, daß wir durch Anwendung des ungiftigen Formoltoxins eine solide Grundimmunität erzielen konnten, so daß die Pferde dann später bei Injektion von nicht abgeschwächtem Gift vor üblen Zufällen bewahrt blieben. Dies allein ist schon ein großer Erfolg der eben beschriebenen Immunisierungsmethode, bei der auch das immerhin umständliche Bereiten von Toxin-Antitoxingemischen entfällt. Ein weiterer, unter den obwaltenden Verhältnissen besonders ins Gewicht fallender Vorteil liegt in der Abkürzung der zur Immunisierung benötigten Zeit. Selbst bei der ersten Gruppe hatten wir trotz der besonders langsamen Steigerung der Toxindosen bei den besten Pferden in drei Monaten, im Durchschnitt in 110 Tagen, brauchbare Sera.

Der Antitoxingehalt stieg dann bei fortgesetzter forcierter Immunisierung (bei den meisten viertägig 4 g, bei einzelnen achttägig 5 g) weiter an. Wie schon aus dem weiteren Anstieg des Serumtiters mit der fortgesetzten Einverleibung von Toxin hervorgeht, besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Menge des einverleibten Toxins und dem Antitoxingehalt des Serums, der sich weiter auch darin zeigt, daß eine große Anzahl der immunisierten Pferde nach der Injektion einer bestimmten Toxinmenge annähernd gleiche oder nicht sehr verschiedene Antitoxinwerte aufwies. Beim ersten Aderlaß — d. h. also nach Injektion von 20 bis 25 g Trockentoxin nach der durch Formoltoxin erzielten Grundimmunität — hatten 62 Prozent der Pferde den Serumwert  $\frac{1}{2}$  fach, 6 Prozent waren bloß  $\frac{1}{4}$  fach. 10 Prozent waren einfach und 22 Prozent waren zweifach. Beim zweiten Aderlaß, also nach Injektion von 50 bis 60 g Trockentoxin, waren die erste  $\frac{1}{2}$  bis 1 fach (inkl.) 20 Prozent, 1 bis 2 fach 46 Prozent, 2 bis 5 fach 30 Prozent, über 5 fach 4 Prozent. Diese Resultate glauben wir so deuten zu dürfen, daß bei der Immunisierung zunächst ein direktes Abhängigkeitsverhältnis zwischen Toxinzufuhr und Antitoxinmenge besteht. Denn nur so ist zu verstehen, daß die überwiegende Mehrheit der sonst so verschiedenen Pferde beim ersten Aderlaß den gleichen Wert zeigte. Im weiteren Verlaufe der Immunisierung machen sich dann noch andere Faktoren bei den einzelnen

Pferden in verschiedenem Maße geltend, so daß die oben erwähnte Beziehung zwischen eingeführter Toxinmenge und Antitoxingehalt des Serums oft nicht mehr so deutlich zum Ausdruck kommt (vgl. v. Eisler [9]).

Als solche Faktoren wären zu erwähnen:

1. Die individuelle Eignung der Pferde.
2. Die Rasse derselben.
3. Ihr Gesundheits- und Ernährungszustand.

Die Individualität erkennt man daraus, daß unter mehreren, in jeder Hinsicht äußerlich gleichwertigen und gleich behandelten Pferden die einen ein hochwertiges, andere ein gerade brauchbares und einige endlich ein überhaupt unbrauchbares Serum liefern. Auf dieselben Ursachen muß auch zurückgeführt werden, daß eine Reihe von Pferden schon auf relativ geringere Giftmengen mit einem hohen Antitoxingehalt reagiert, während andere entsprechende Werte erst nach relativ großen Dosen erreichen. Unserer Erfahrung nach kann man die brauchbaren Pferde in dieser Hinsicht einteilen in solche, welche

1. nach relativ geringen Toxinmengen und daher in kurzer Zeit brauchbare (1 bis 2fache) Sera liefern und

- a) weiter bis zu ganz hohen Antitoxinwerten ansteigen,
- b) nicht weiter steigen, sondern überhaupt nur schwache und mittlere Sera liefern;

2. erst nach relativ großen Toxinmengen und daher später brauchbare (1 bis 2fache) Sera liefern und

- a) trotzdem dann noch weiter bis zu ganz hohen Antitoxinwerten ansteigen,
- b) nicht wesentlich über die zunächst erreichten Werte hinausgehen.

Ein weiteres Moment, das nicht übersehen werden darf, obwohl sich die Art seiner Einwirkung schwer beurteilen läßt, ist die Rasse der Pferde. Jedenfalls ist es merkwürdig, daß die Pferde kleinen Schlages (Ponys, bosnische und Huzullenpferde), um ein halbwegs brauchbares Serum zu liefern, mindestens ebensoviel Toxin benötigen wie große Pferde, trotzdem ihr Körpergewicht nur halb so groß ist. Auffallend ist es ferner, daß unter den zahlreichen kleinen Pferden, die wir immunisierten, nur eines ein wirklich hochwertiges Serum gab.

Zwei Umstände seien noch hervorgehoben, die die Erfolge unserer Immunisierung wesentlich beeinträchtigten. Es sind dies die schlechte Ernährung und die Räude. Wie groß der Einfluß dieser beiden Momente war, ersieht man daraus, daß wir unter den ersten Gruppen, deren Immunisierung noch zu einer Zeit begonnen wurde, wo die Ernährungsverhältnisse



relativ gute waren und wir noch nicht rühdige Tiere bekamen, viel mehr hochwertige Sera erzielten wie bei den anderen Gruppen. Als dann das Futter immer weniger und schlechter wurde, bildeten nicht nur die neu eingestellten Pferde weniger Antitoxin, sondern es gingen auch die hochwertigen Sera der ersten Gruppen zurück. Ebenso konnten wir auch jedesmal einen Rückgang oder mindestens eine Pause im Ansteigen des Serumtiters beobachten, wenn ein Pferd in stärkerem Maße von Räude befallen wurde oder vielmehr, wenn diese von neuem zum Ausbruche kam. Dabei scheint es, als ob es sich nicht um eine direkte Folge der Erkrankung handelte, sondern daß es die Einwirkung von Krankheit und Behandlung (Schmierkur) auf den allgemeinen Kräftezustand ist, die diesen Rückgang bedingt.

Zum Schlusse sei noch etwas über die voll immunisierten Tiere gesagt. Es zeigte sich natürlich auch bei unseren Pferden, daß der Antitoxingehalt des Serums nicht über eine gewisse Grenze, die für die betreffenden Pferde individuell verschieden ist, steigt. Dieser Wert erhält sich mit geringen Schwankungen bei fortgesetzter, gleichmäßiger Immunisierung, solange keine äußeren Schädlichkeiten auf die Pferde einwirken.

Um zu sehen, ob zur Erhaltung des Antitoxinspiegels im Blute nicht auch geringere Toxinmengen ausreichen, haben wir zunächst einer Anzahl von Pferden, deren Serum sich bei den letztvorhergehenden Auswertungen — die gewöhnlich in 6wöchentlichen Intervallen erfolgten — nicht geändert hatte, nur alle 8 Tage 2 g Trockengift gegeben, statt ihnen wie bis dahin 4tägig, je 4 g zu injizieren. Da der Antitoxingehalt dieser Pferde zunächst nicht zurückging, wurde eine größere Reihe so behandelt. Dabei zeigte sich, daß die Mehrzahl der Tiere auf eine so beträchtliche Verminderung der Giftzufuhr mit einem Sinken des Antitoxingehaltes antwortete. Nur einige behielten ihren früheren Wert auch unter diesen Bedingungen. Dagegen scheint die Injektion von 5 g Trockentoxin in 8tägigen Intervallen zu genügen, um ein Sinken des Antitoxinspiegels zu verhindern. Auch dieses eben besprochene Verhalten der voll immunisierten Tiere spricht für das Bestehen enger Beziehungen zwischen Antitoxingehalt des Serums und zugeführter Giftmenge.

### Literaturverzeichnis.

---

1. Behring, *Blutserum-Therapie*. Leipzig, Thieme und *diese Zeitschr.* Bd. XII.
  2. Roux und Martin, *Annal. Pasteur*. 1894.
  3. Vaillard, *Ebenda*. 1892.
  4. Bakes, *Bulletin de l'acad. med.* 1895.
  5. Löwenstein, *Diese Zeitschr.* Bd. LXII.
  6. v. Eisler und Löwenstein, *Zentralbl. f. Bakt.*, Orig. Bd. LXI.
  7. v. Eisler, *Wiener klin. Wochenschr.* 1915.
  8. Ehrlich und Brieger, *Diese Zeitschr.* Bd. XIII.
  9. v. Eisler, *Zentralbl. f. Bakt.*, Orig. Bd. LXXII.
-

[Aus der Prosektur des Franz Josefsitals in Wien  
(Vorstand: Prof. Dr. Stoerk)  
und der  
staatlichen Impfstoffgewinnungsanstalt in Wien  
(Vorstand: Reg.-Rat Dr. G. Paul)].

## Über die Herkunft der Guarnierischen Körperchen.

Von

Dr. phil. et med. **Johann Hammerschmidt.**

(Hiersu Taf. I u. II.)

Die eigentümlichen Zellgebilde, die wir durch Guarnieri (16) kennen gelernt haben und die uns seither als für Variola und Vakzine charakteristische Elemente allgemein bekannt sind, haben immer großes Interesse hervorgerufen und zahlreiche Beschreiber gefunden. Es ist das wohl erklärlich; denn dem Untersucher, der sich nur mit der menschlichen Histopathologie beschäftigt, müssen besondere Zellgebilde neben Kern und Plasma als etwas Fremdartiges besonders auffallen, während sie für den Zoologen ein mehr oder weniger häufiges Vorkommnis darstellen.

Die interessante und wechselvolle Geschichte unserer Kenntnisse auf diesem Gebiete ist in den umfassenden Arbeiten von Hückel (24) und Süpfle (59) dargestellt; besonders ersterer hat in klassischer Weise die zahlreichen Erscheinungsformen der „Vakzinekörperchen“, wie er sie bezeichnete, an der geimpften Kornea studiert und einer kritischen Darstellung unterzogen. Ich will daher hier aus der reichen einschlägigen Literatur nur Einzelheiten hervorheben, die mir zum Vorliegenden besonders wichtig erscheinen, die vor allem neue Anschauungen über die Entstehung dieser Gebilde bringen.

Die eigentlich zu Unrecht nach Guarnieri benannten Körperchen sind schon 1874 von Weigert (66) im Hautepithel von Variolaleichen gesehen und geschildert worden. Allerdings hat erst Guarnieri (16) die

Aufmerksamkeit der Forscher auf dieses merkwürdige Vorkommnis durch genaue Fassung und Beschreibung gelenkt. Vielfach besteht die irri-  
ge Annahme, daß unter Guarnierischen Körperchen — sie mögen in Hin-  
kunft der Kürze halber mit GK bezeichnet werden — nur die Gebilde in  
den Eipthelzellen der Kaninchenkornea nach Infektion dieser mit Variola  
oder Vakzine zu verstehen seien. Tatsächlich hat jedoch Guarnieri seine  
ersten Befunde an variolösen Häuten und Schleimhäuten erhoben. Hier  
fand er im Rete Malpighi Herde, die sich durch Zellvergrößerung auszeich-  
neten und im Plasma der betroffenen Zellen innerhalb eines hellen Hofes  
die nach ihm benannten Einschlußgebilde aufwiesen. Erst die in der Haut  
stark in den Vordergrund tretenden entzündlichen Erscheinungen, vor  
allem die bald sehr mächtige Infiltration mit Wanderzellen, veranlaßten  
ihn, die Vorgänge an einem weniger zur Infiltration geneigten Gewebe zu  
studieren, zu welchem Zwecke er in wirklich glücklicher Weise die Kornea  
des Kaninchens heranzog. Da in diesem gefäßlosen Gewebe das Bild aller-  
dings viel einfacher und klarer erscheint, haben sich — vielleicht zum Teil  
auch in minder förderlicher Weise — weiterhin alle Nachuntersucher dieses  
Phänomens der mit Vakzine infizierten Kaninchenkornea bedient. So  
kommt es, daß sich über parallele Vorgänge in der Haut (des Menschen,  
da die gebräuchlichen Laboratoriumstiere bei der Hautinfektion abweichend  
reagieren) nur hie und da äußerst spärliche Notizen finden, während die  
Vorgänge an der Kornea die breiteste Durcharbeitung erfuhren.

Daß Guarnieri von Anfang an die Anschauung hatte, in diesen Kör-  
perchen Parasiten, und zwar höchst wahrscheinlich protozoenartige Gebilde  
vor sich zu haben, die er deshalb auch „Cytoryctes“ benannte, ist bekannt.  
Die durch die Mitteilung Guarnieris in der Folge ausgelösten zahlreichen  
ersten Arbeiten beschäftigten sich meist spekulativ mit ihrer Abstammung,  
ohne den Befunden Guarnieris viel Neues hinzuzufügen. Zunächst wurde  
ihm von einer Anzahl von Autoren entgegengehalten, daß die GK keines-  
wegs spezifische Krankheitsprodukte des Variola- bzw. Vakzineerregers  
seien, sondern einfach eine Reaktionsform der betroffenen Korneazelle auf  
irgendwelche Reize darstellen, da sie auch mit zahlreichen anderen Noxen  
auf der Kaninchenkornea zu erzeugen seien. Das zu diesem Zwecke ver-  
wendete Material war von allerverschiedenster anorganischer und organischer  
Provenienz; ich erwähne einerseits Tusche, andererseits Gonorrhöeiter.  
Nur eine Noxe will ich hervorheben, da wir sehr häufig mit Beziehung auf  
die Untersuchungen Ewings (9) die Angabe finden, daß damit den GK  
ähnliche Gebilde auf der Kornea hervorgerufen werden könnten; ich meine  
das Diphtherietoxin. Ich habe mehrfach versucht, auch stark verdünntes  
Diphtherietoxin auf die Kornea zu verimpfen; der Effekt war immer der-

selbe, nämlich schwere Degeneration des Korneaepithels, das sehr bald in Menge abgestoßen wird, neben reichlicher Leukozyteninfiltration. Innerhalb dieses ausgedehnten Zerstörungsgebietes kann es nun vielfach zu phagozytären Erscheinungen seitens erhalten gebliebener Epithelzellen kommen, die dann Kerntrümmer oder auch vollständige degenerierte Leukozyten enthalten. Dieser Zustand kann bei ungeeigneter Färbung oder sonstwie möglicherweise den GK halbwegs ähnliche Bildungen vortäuschen, über deren Bedeutung der Kundige jedoch niemals in Zweifel sein wird. Ebenso wenig ist es bisher einem der Nachuntersucher gelungen, mit irgendeiner anderen Noxe außer Vakzine oder Variola auf der Hornhaut den GK gleichzustellende Befunde zu erzielen. Es geht also mit Recht die herrschende, allseits anerkannte Auffassung dahin, daß das Auftreten von GK als ein für die Vakzine- bzw. Variolainfektion charakteristisches Merkmal anzusehen sei. Darüber besteht heute kein Zweifel mehr. Der Streit dreht sich heute nur mehr um das Woher und nicht einmal noch um das Wozu dieser Bildungen.

Bezüglich der Abstammung der GK ergaben sich nach den Anschauungen der verschiedenen Autoren folgende Hypothesen. Es könnte sich dabei:

A. um Parasiten,

B. um Degenerationsprodukte handeln. In letzterem Falle kämen wieder folgende Möglichkeiten in Betracht:

1. Degenerationsprodukte eingewanderter Leukozyten,
2. Degenerationsprodukte der betroffenen Zelle selbst, und zwar:
  - a) des Plasmas,
  - b) des Kernes,
  - c) der Zentrosomen,<sup>1</sup>
  - d) der Nukleolen.

Darüber wäre in aller Kürze folgendes zu sagen. Die ursprüngliche Annahme Guarnieris, daß es sich um lebende Wesen, höchstwahrscheinlich um Protozoen, handle, ist heute fast allgemein verlassen, dagegen sprechen verschiedene gewichtige Gründe, auf deren Anführung ich hier nicht eingehen will.

Die Hypothese von der Entstehung der GK aus degenerierenden Leukozyten stammt von Salmon (55). Er war der Ansicht, daß von den zahlreich zuwandernden Leukozyten viele zugrunde gehen und von den mit phagozytären Fähigkeiten ausgestatteten Korneaepithelzellen gefressen werden. Tatsächlich kommen derartige Vorgänge, wie bereits oben erwähnt, vor, doch sind sie bei geeigneter Färbung unschwer richtig zu deuten. Zum Überfluß spricht gegen diese Auffassung am schlagendsten ein von

4\*

v. Prowazek (52) durchgeführter Versuch: er erzielte an der herausgeschnittenen, überlebenden, vorher mit Vakzine infizierten Kornea gleichfalls das Auftreten von GK, obwohl natürlich jede Zuwanderung von Leukozyten ausgeschlossen war.

Es bleiben somit die Anschauungen zu besprechen, welche das Auftreten der GK mit der Degeneration der betroffenen Zelle selbst in Verbindung bringen wollen. Was zunächst die supponierte Abstammung aus dem Zytoplasma betrifft, so vertrat diese Ansicht zuerst Hückel (24), der damit gleichzeitig die von vielen Autoren festgestellte Zusammensetzung der meisten GK aus zwei Bestandteilen — einem sich bei Giemsa-Färbung rotfärbenden Zentrum und einem sich mehr blau tingierenden Rand — zu erklären versuchte. Er nimmt an, daß es unter dem Einfluß des Erregers zu Störungen im Stoffwechsel des Zellplasmas kommt, die sich in zweierlei Richtungen geltend machen: zunächst soll es zu einer nicht spezifischen Verdichtung im Plasma kommen, die auf alle möglichen Reize (z. B. Osmiumsäure) erfolgen kann und den sich rot färbenden Anteil des GK liefert, dagegen sei der sich blaufärbende Anteil als spezifische Wirkung des Vakzinegiftes auf das Plasma aufzufassen. Zu dieser Anschauung wurde Hückel durch das Studium seiner überaus zahlreichen, fast ausschließlich mit Biondi-Mischung gefärbten Präparate geführt, ohne jedoch dafür einen exakten Beweis erbringen zu können. Da bei Färbung mit Methylgrün ein Teil der GK sich als teilweise aus Chromatin bestehend erweist, Hückel aber den Austritt von Kernsubstanzen ablehnt, müßte man eine Entstehung aus im Plasma unsichtbar verteilten Chromatin annehmen.

Die Entstehung der GK aus eigentlicher Kernsubstanz wäre nun nach gelegentlichen kurzen Bemerkungen anderer Autoren vielleicht auch durch nekrobiotische Vorgänge am Kern oder durch Übertritt von Kernsubstanz ins Plasma möglich. Die erstere Annahme ist auszuschließen, da die Kerne der betroffenen Zellen meist noch wohl erhalten sind und keine so weitgehende Destruktion aufweisen, während der Austritt von Kernsubstanz wieder nur für Teile der Körperchen eine Erklärung liefern würde.

Eine vermittelnde Stellung nimmt da der Erklärungsversuch Süpfles (59) ein, der auf dem Boden der Auffassung stehend, daß es sich um Degenerationsprodukte handle, die cyanophile Komponente des GK — also das ursprüngliche, primäre, „nackte“ Körperchen — vom Zellkern herleitet, während sich das Zellprotoplasma sekundär am Aufbau des Körperchens durch Bildung des Mantels beteiligt. Doch gibt er ausdrücklich an, daß er für diese Hypothese keinen Beweis erbringen kann, sich jedoch auf diese Weise die verschiedenen Tatsachen der Lage, Färbbarkeit usw. der Gebilde am ehesten erklären ließen.

Die Möglichkeit einer Abstammung der GK von Zentrosomen bzw. degenerierten oder metamorphosierten Archiplasmastrahlungen wurde Guarnieri bald nach der Entdeckung der GK von seinen Landsleuten Ferroni und Massari (11) wenigstens für einen Teil der Körperchen entgegengehalten, während sie die anderen teils von Leukozyten, teils von Zellkernerderivaten herleiteten. Dagegen spricht schon allein die Beobachtung v. Prowazeks (52), daß in älteren Stadien der Infektion vielfach noch besondere Strahlungsphänomene auftreten, und die Tätigkeit der Zentrosomen mit fortschreitender Schädigung der Zelle aufs neue angefacht wird, was durchaus nicht für ein Zugrundegehen des Teilungsapparates, sondern viel eher für das Gegenteil spricht.

Endlich wäre noch die Deutung der GK im Sinne von Abkömmlingen der Nukleolen in Betracht zu ziehen. Babes (3) hat schon auf dem Kongresse in Rom im Anschlusse an die Demonstration Guarnieris auf diese Möglichkeit hingewiesen und bemerkt, daß die Kerne der erkrankten Epithelzellen meist keine Nukleolen aufweisen — er konstatiert ausdrücklich die Ähnlichkeiten zwischen Nukleolen und Einschlüssen —, da sie sich eben hier als GK im Plasma fänden. Hückel lehnte die Auffassung Babes, die übrigens ohne eigene Untersuchungen eben nur bei Betrachtung von Guarnieris Präparaten geäußert wurde, ab, da dieser Erklärungsversuch höchstens für die kleinen runden Körperchen in Betracht käme, gewiß aber nicht für die großen zusammengesetzten Formen. Das Fehlen der Nukleolen in den befallenen Zellen erkläre sich dadurch, daß in den Korneal-epithelzellen Nukleolen überhaupt sehr wechselnde, oft ganz ungleich färbbare Gebilde darstellen, die auch in normalen Zellen häufig nicht nachweisbar seien. Endlich konnte Hückel nie den Austritt der Nukleolen aus dem Kern, dagegen sehr oft feststellen, daß in einer Zelle neben mehreren GK auch noch mehrere Nukleolen im Kern vorhanden waren, was entschieden gegen die Auffassung von Babes spreche.

Außer Babes haben, soweit ich die Literatur überblicke, später nur noch Copeman und Mann (7) in einer mir nicht zugänglichen Mitteilung über die Vakzineinfektion an der Haut des Kalbes die Vermutung vom Ursprung des GK aus dem Kernkörperchen der betroffenen Zelle geäußert, doch sollen nach v. Wasielewski (65), der diese Arbeit ausführlich referiert, die von den genannten Autoren gelieferten Abbildungen nichts weniger als überzeugend seien; außerdem äußern sie in derselben Arbeit die Ansicht, daß es sich bei der Bildung der GK vielleicht auch um eine Sekretion von Kernsaft handeln könne, was sicher nicht zur Unterstützung ihrer angeführten Hypothese beiträgt.

In allerjüngster Zeit hat noch Paul (45) eine von den bisherigen Anschauungen abweichende Erklärung über die Bedeutung der GK in der geimpften Kaninchenkornea gebracht. Er faßt diese Gebilde als Produkte einer pathologischen, infolge der Epithelinfection durch Impfung zentral einsetzenden und peripher fortschreitenden „endogenen Zellverjüngung“ auf, wobei er in den gemeinlich als GK bezeichneten Einschlüssen den Beginn der Kernbildung der neuentstehenden Zellen erblickt, die sich solange weiter entwickeln, als der pathologische Wachstumsreiz des lebenden Infektionserregers dauert bzw. diesem Immunisierungsvorgange eine Grenze setzen. Die sogenannten „Schachtelzellen“, die im Zentrum des Infektionsherdes gefunden und schließlich abgestoßen werden, hält er für das Endstadium dieser pathologischen Zellverjüngung und diese selbst bzw. den ganzen Reaktionsprozeß auf der geimpften Kornea (die „Pockenepitheliose“) für einen Abwehrvorgang des Organismus, um den in das Epithel eingedrungenen Erreger an der Einbruchspforte zu eliminieren.

Zu all diesen verschiedenen, kurz besprochenen Auffassungen über die Entstehung der GK kamen nun in den letzten Jahren neue Befunde über vermeintliche Erreger der Krankheit („Initial-, Elementarkörperchen“), die innerhalb der GK und neben denselben die Zelle bewohnen und die Bildung der Einschlüsse auslösen sollen. Insbesondere war dann unter dem Einflusse der zahlreichen Arbeiten v. Prowazeks (52) über diesen Gegenstand mehr und mehr folgende Ansicht zur Geltung gekommen: „Die Guarnierischen Körperchen, die sicher nicht in ihrer Totalität Parasiten sind, jedoch den Erreger wahrscheinlich einschließen, sind als Reaktionsprodukte des Zellplasmas aufzufassen. An dem Aufbau des Körperchens sind Chromatin- und Plastinsubstanzen beteiligt, die ja nach neueren Anschauungen im Plasma vorkommen, so daß man nicht mehr auf den Kern als Produzenten der Einschlüsse zurückzugreifen braucht.“

Das starre Festhalten an diesem Dogma, daß sich die GK aus Substanzen des Plasmas entwickeln müßten, war wohl die Ursache, daß man trotz der so klaren Bilder, wie sie z. B. die Hautpustel bei Blattern bietet, die Veränderungen am Kern der erkrankten Zellen ganz vernachlässigte und die Aufmerksamkeit auf die Veränderungen im Plasma konzentrierte, obwohl sich schon bei verschiedenen Autoren (Gorini (15), Bosc (5), Councilman, Magrath und Brinckerhoff (8)), ja selbst bei v. Prowazek (52) gelegentlich Angaben finden, daß GK manchmal „auch im Kern zu sehen seien“.

Ich hatte nun Gelegenheit, anläßlich der zu anderen Zwecken vorgenommenen Untersuchungen von Hauteffloreszenzen an Variola, Vakzine und Varizellen erkrankter Personen besondere Befunde zu erheben, über



die ich seinerzeit schon in einer vorläufigen Mitteilung<sup>1</sup>, sowie teilweise auch in einer vor kurzem erschienenen Arbeit über die Histologie der Varizellenpustel<sup>2</sup> berichtet habe. Gemeinsam sind den genannten drei mit Bläschen- bzw. Pusteleruptionen einhergehenden Dermatitiden Kernveränderungen, die in besonders auffälliger Weise die Nukleolen betreffen und meine Aufmerksamkeit auf diese in der medizinischen Histologie etwas stiefmütterlich behandelten Zellbestandteile lenkten. Sehr förderlich war mir dabei die Serie von Arbeiten über die Chemie der Zelle, die Unna im Jahre 1913 veröffentlicht hatte; namentlich die dort im Abschnitt „Kernkörperchen“ angegebenen Doppelfärbungen mit Hämalaun-Safranin und Methylgrün-Pyronin (verbesserte „Nuklein-Nukleolinmethode“) haben mir äußerst instruktive Bilder geliefert.<sup>3</sup>

Zu meinen Untersuchungen verwendete ich vorwiegend am Lebenden, seltener an der Leiche exzidiertes Material, das Impfpusteln von Erstimpfungen und Revakzinationen beim Menschen, Kalbe, Kaninchen sowie Blatterpusteln von Mensch und Affe betraf und in Formol, Formolalkohol, sowie Alkohol allein fixiert wurde.

Wenn man sich im mikroskopischen Bilde eines Schnittes durch eine Erstimpfungspustel beim Menschen von der Peripherie her gegen die Pustelmitte hin bewegt, so trifft man in der Umgebung der Pustellichtung auf jenes Epithelpolster, das schon Weigert (66) als „Epithelwall“ beschrieben hat. Die Zellen dieses Epithelpolsters haben eine Reihe auffälliger Veränderungen erlitten. Man sieht in der auf das Mehrfache ihrer normalen Dicke verbreiterten Epithellage die Kerne infolge von Zellhydrops weit auseinanderliegend, sie haben dabei, durch Flüssigkeitsaufnahme gequollen, ein bläschenförmiges Aussehen angenommen. Im Innern der Kerne ist das chromatische Netzwerk, das den Kern der normalen Epithelzelle dicht erfüllt, außerordentlich rarefiziert und zeigt außer einem schmalen Randbelag von Chromatin nur spärliche Fäden und Bröckel, wodurch der Kern im ganzen — im Gegensatz zu der Färbungsintensität der Norm — deutlich blaß tingiert erscheint. Besonders auffällig sind die Veränderungen an den Nukleolen. Diese, die an den unveränderten Epithelzellen der Nachbarschaft meist in der Einzahl vorhanden sind und infolge ihrer geringen Größe sowie des dichten Chromatinnetzes nur wenig hervortreten, erscheinen hier in der Vielzahl und stark vergrößert. Dem derart veränderten Nukleolus liegen außen meist kleine Chromatinbröckel auf, so daß ein ganz charakteristisches, einem Strahlenkranze nicht unähnliches Bild entsteht.

<sup>1</sup> *Wiener klinische Wochenschrift*. 1918. Nr. 16.

<sup>2</sup> *Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie*. 1919. Bd. LXV. Heft 2.

<sup>3</sup> *Berliner klinische Wochenschrift*. 1913. Nr. 19.

Endlich weisen fast alle so vergrößerten Kernkörperchen zentral eine kleine Vakuole auf; wenigstens läßt das tinktorielle Verhalten die Anwesenheit eines solchen zentralen Gebildes vermuten.

Besonders deutlich werden die Verhältnisse, wenn wir die von Unna angegebene Hämalaun-Safraninfärbung<sup>1</sup> anwenden, bei der die Nukleolen und ihre Abkömmlinge in einem reinen Safraninton lebhaft von dem violetten Chromatin abstechen. Wenn wir uns in einem solchen Präparate dem zentralen Anteile des Pustelbereiches nähern, so treffen wir unmittelbar nach außen von der eigentlichen Pustel mit ihrer verwirrenden Fülle von Details (die teils auf den durch die retikulierende und ballonierende Degeneration hervorgerufenen Veränderungen, teils auf der reichlichen Leukozyteninfiltration beruhen) neben den hydropischen Kernen im Plasma liegend kleinere oder größere, meist runde, sich intensiv safraninrot färbende Gebilde, meist von einem hellen Hof umgeben, falls sie nicht in eine den ganzen Kern umschließende Höhle, die der Ausdruck der retikulierenden Degeneration an dieser Stelle ist, zu liegen kommen, die wir unschwer als junge Stadien der GK agnoszieren können. Sofort fällt die außerordentliche Übereinstimmung dieser Körper mit den Nukleolen an Form, Größe und Färbbarkeit auf, so daß sich dem unbefangenen Untersucher unbedingt die Überzeugung aufdrängt, es mit irgendwie außerhalb der Kerne liegenden Nukleolen zu tun zu haben. Die Übereinstimmung wird noch deutlicher durch den Umstand, daß viele dieser Einschlußkörper ebenso wie die meisten Nukleolen eine zentrale vakuolenartige Aufhellung und außerdem hie und da eng ihrer Außenfläche anliegende Chromatinpartikel aufweisen. Die Vermutung wird aber zur Gewißheit, sobald man bei weiterer Untersuchung feststellen kann, daß die vergrößerten Nukleolen keineswegs immer als runde Gebilde im Innern des Kernes liegen, sondern viel häufiger unregelmäßig plumpe Formen mit verschieden gestalteten Ausläufern zeigen, statt dem Zentrum des Kernes mehr oder weniger der Kernperipherie genähert sind, dem Kernrand streckenweise von innen dicht anliegen, diesen gegen das Plasma hin ausbuchten und endlich hie und da den Durchtritt durch die Kernmembran ins Zytoplasma bewerkstelligen, wobei meist ein schmalerer Abschnitt des Nukleolus beim Austritt vorangeht, während sich der zunächst im Kern zurückbleibende dickere Abschnitt erst durchzwängen muß. Die so aus dem Kern ausgetretenen oder ausgestoßenen Nukleolen (ersterer Vorgang hat, nach den mikroskopischen Bildern zu schließen, mehr Anspruch auf Wahrscheinlichkeit) liegen zunächst als runde Ge-

<sup>1</sup> Hämalaun 10 Minuten, Abspülen mit Wasser, 1 Prozent Safraninlösung 10 Minuten, Abspülen in Wasser, 25 Prozent wässrige Tanninlösung 10 Minuten, Wasser, Alkohol, Bergamotteöl-Xylol, Xylol, Balsam.

bilde neben diesen, doch wird ihre Gestalt, wie man aus dem Vergleich jüngerer und älterer Erkrankungsherde entnehmen kann, bald unregelmäßig, sie splintern förmlich auf, wobei auch ihre Färbbarkeit allmählich leidet, so daß schließlich die verschiedensten, oft ganz abenteuerlichen Figuren entstehen können (aus denen man mit Aufwand vieler Mühe und Phantasie ganze Entwicklungsreihen vermeintlicher protozoischer Erreger konstruieren zu können geglaubt hat). Nach dem geschilderten Verhalten dieser Gebilde, ihrer Färbbarkeit, ihrer Form und vor allem nach der Tatsache des direkten Austrittes aus dem Kern kann jedoch kein Zweifel obwalten, daß wir es hier mit Nukleolen zu tun haben, die aus dem Kern ins Plasma übergetreten sind und hier weitere, wohl als Degeneration aufzufassende Veränderungen durchmachen. Fig 1, Taf. I, welche eine Stelle aus dem seitlichen Epithelwall einer Erstimpflingspustel darstellt, zeigt deutlich einen Teil der geschilderten Verhältnisse. Man sieht in der oberen Partie neben den Kernen zwei Einschlußkörper, die an der Außenseite zarte Chromatinauflagerungen wie die Kernkörperchen in den Kernen aufweisen, der rechts gelegene hat in seinem Zentrum eine vakuolenähnliche Verdünnung. Weiter unten im Bilde erkennt man große, unregelmäßig geformte Nukleolen, die der Kernmembran von innen angepreßt sind, und ganz unten zeigt sich ein Nukleolus, der den Durchtritt durch die Kernmembran bereits zum größten Teil vollendet hat.

Es ist natürlich, daß eine bildliche Darstellung dieser Verhältnisse, bei denen nur die volle Ausnützung der Mikrometerschraube einen deutlichen Einblick gestattet, auf kleinem Raume und nur in einer Einstellungshöhe den vielen Details des Präparates nicht gerecht werden kann.

Ganz besonders klare Bilder ergaben sich bei der Untersuchung einer Revakzinationspustel, von der ein Abschnitt in Fig. 2, Taf. I, dargestellt ist. Es handelte sich um die Hauteffloreszenz bei einem älteren Manne, der — seit vielen Jahren nicht geimpft — auf die neuerliche Impfung mit einer Erstimpflingspustel reagierte. Der mit der Hämalaun-Safraninmethode gefärbte Schnitt stellt eine Partie aus dem Epithelrandwall der Pustel dar. Die Rarefizierung des Chromatingerüsts der geblähten Kerne, die bedeutende Massenzunahme der leuchtend rot gefärbten Nukleolarsubstanz, die Bilder des Austrittes von Kernkörperchen aus dem Kern sind hier ungewein häufig in engstem Nebeneinander zu finden. Besonders charakteristisch ist der Zellkern bei *a*, wo der walzenförmig in die Länge gestreckte Nukleolus bereits zur Hälfte den Kern verlassen hat. Es macht ganz den Eindruck, als ob ein zähflüssiger Extrakt tropfen sich durch eine enge Lücke der Kernwand durchpressen würde. Die zahlreichen neben und zwischen den Kernen liegenden roten Einschlußkörper sind hier noch vorwiegend

rundlich mit geschlossener Kontur, doch bemerkt man bei *b* einen, der eine pfeilspitzenartige Form angenommen hat, dabei sich aber noch gleichmäßig rot färbt, während bei *c* ein längliches Körperchen nur mehr zart rötlich tingiert ist.

Es sei hier erwähnt, daß die eigentümliche Vorliebe für Safranin schon mehrfach als geradezu spezifische Eigenschaft der Nukleolen beschrieben worden ist. So hat Heimann (20) diese Safraninophilie der Kernkörperchen, deren Ursache uns völlig unbekannt ist, bei seinen Studien über die feinere Struktur der Spinalganglien besonders hervorgehoben. Nach dem bisher Ausgeführten ist die damit übereinstimmende Färbungseigentümlichkeit der Einschlußkörperchen wohl verständlich.

Nach diesen an der Vakzinepustel erhobenen Befunden suchte ich in der Variolaefloreszenz nach ähnlichen Zusammenhängen, und zwar verwendete ich junge Pockenpusteln des Menschen, bevor sie noch Vereiterung des Inhaltes zeigten. Es hat gar keine Schwierigkeit, die Abstammung der GK von den Nukleolen auch hier in allen Übergängen zu verfolgen, sofern man nur wie auch bei der Vakzinepustel genügend junge Stadien zur Untersuchung heranzieht. Fig. 3, Taf. I veranschaulicht eine Stelle aus dem Epithelwall eines jungen Blatternknötchens zu einer Zeit, wo noch kaum eine zentrale Verflüssigung zu konstatieren war. Wir sehen bei *a* einen Nukleolus walzenförmig ausgezogen, knieförmig abgebogen, den Kernrand weit vorbuchtend, ferner bei *b* zwei kleine tropfenförmige GK, von denen eines vollkommen frei neben dem Kern liegt, während das andere scheinbar in der letzten Phase des Austrittes erfaßt ist. Außerdem erkennt man neben den Kernen zerstreut kleinere und größere Einschlußkörper von verschiedener Form, doch alle noch in dem intensiven Safraninton der Nukleolen färbbar.

Ich will gleich hier einem Einwand begegnen, den ich mir natürlich sofort selbst gemacht habe, nämlich den, daß es sich bei diesen Bildern um Artefakte handeln könne. Heidenhain (19) machte bereits darauf aufmerksam, daß die Kernkörperchen in gehärtetem Zustande außerordentlich dicht und fest sind und daher leicht, durch die Schneide des Mikrotommessers aus dem Kern gepreßt, einen Austrittsvorgang vortäuschen können. Besonders eindringlich wurde mir aber die Möglichkeit einer Verwechslung solcher technischer Zufälle mit biologischen Vorgängen durch die Ausführungen Josephs (25) in einer Arbeit der letzten Zeit, „Untersuchungen über Lymphozystis Woodc.“, vor Augen geführt. Er weist darauf hin, daß man „nur mit großer Skepsis aus einem stabilen Zustand auf den Bewegungsvorgang schließen kann, wozu noch eventuell die Beurteilung von Färbungseffekten als unterstützendes Moment bei der Täuschung

kommen kann“. So einleuchtend diese Erklärung Josephs für manche derartige Fehltritte sein mag, kann davon für die meinen Befunden zugrunde liegenden Präparate keine Rede sein, und darin stimmten mir auch alle Beurteiler, denen ich meine Präparate vorlegte, bei. Zunächst spricht dagegen, daß der Austritt der Nukleolen nicht nach einer Richtung, sondern in den mannigfaltigsten Richtungen, auch an dicht nebeneinander gelegenen Kernen zu sehen ist, was natürlich schon rein mechanisch gegen die Möglichkeit einer Artefaktbildung durch die Schnittwirkung spricht, ein Einwand, mit dem bereits Meirowsky (35) ähnlichen Einwüfen gegen seine analogen, weiter unten zu besprechenden Befunden entgegentrat. Tatsächlich fand ich gelegentlich unter meinem anderweitigen histologischen Material Bilder, auf die Josephs Kritik treffend zu passen schien. So sah ich beispielsweise in einem Leberadenom zahlreiche Nukleolen außerhalb der Zellkerne, die alle auf derselben Seite neben den Kernen lagen; sie waren also sämtlich nur in einer bestimmten Richtung aus dem Zellkern ausgetreten, ferner waren alle gleichmäßig kugelförmig, so daß man, wollte man auch hier einen vitalen Ausstoßungsvorgang annehmen, förmlich an einen artilleristischen Vorgang denken müßte.

Wesentlicher erscheint mir noch der Umstand, daß die Nukleolen, die sonst in normalen Zellen mehr oder weniger kreisrunde, zentral gelagerte Gebilde darstellen, in unseren Fällen sichtbare Zeichen einer lebhaften abnormen Tätigkeit während des Lebens darbieten, denn sie erscheinen an Substanz vermehrt, unregelmäßig geformt mit den mannigfachsten Fortsätzen (wobei sie den Eindruck einer höchst plastischen Masse machen) und zeigen des weiteren die ganze Reihe tatsächlich zu beobachtender Augenblicksbilder eines Durchschlüpfens durch die Kernmembran in das Plasma, so daß an der Aktivität des Vorganges kaum ein Zweifel bestehen kann. Die vernichtende Kritik, die Joseph an verschiedenen Arbeiten übt, welche „die Tendenz haben, färbare Bestandteile, die im Zellplasma auftreten, um jeden Preis nicht nur aus dem Kern abzuleiten, sondern auch im histologischen Bilde einen Auswanderungsprozeß leibhaftig sich abspielen zu sehen“, darf ich für meine Befunde wohl ablehnen.

Nach der Klarlegung der tinktoriellen Verhältnisse mußte es von besonderem Wert erscheinen, auch mikrochemische Reaktionen zu versuchen. Am einfachsten und sichersten führte, wie schon Zacharias (67) bei seinen Untersuchungen über Pflanzenkerne erwähnte und dann Unna (61) in seiner Chemie der Kernkörperchen näher ausführte, die Behandlung mit etwas konzentrierterer Salzsäure zum Ziel. Behandelt man nämlich Schnitte durch Einlegen in etwa 15prozentige Salzsäure, so wird dadurch das Chromatin aufgelöst, während die Nukleolarsubstanzen, d. h. der Hauptbestandteil der

Kernkörperchen, erhalten bleiben. Freilich kann man dazu nicht Präparate, die mit metallischen Fixatoren vorbehandelt worden waren, verwenden, sondern nur sorgfältig mit indifferenten Lösungen (am besten Alkohol allein) fixierte Objekte mit anschließender Zelloidineinbettung an Stelle des chemisch eingreifenderen Paraffinverfahrens. Fig. 4, Taf. I zeigt eine Schnittstelle aus einer so behandelten, sehr jungen Variolapustel mit zahlreichen Einschlüssen nach 12 stündigem Aufenthalt in 15 prozentiger Salzsäure bei 37°. Die Färbung mit Hämalaun-Safranin verleiht dem Gewebe dann einen diffus rötlichvioletten Ton. Von der das Kerngerüst zusammensetzenden Chromatinstruktur sind kaum schwache Andeutungen zu sehen. Deutlich und distinkt heben sich dagegen einerseits die Nukleolen, andererseits die Einschlußkörperchen ab; beide sind gleichmäßig rötlichbraun gefärbt und zeigen als weiteren Beweis ihrer Identität durchwegs eine zentrale kleine Vakuole, die offenbar durch die Salzsäurebehandlung erst besonders deutlich hervortritt.

Nach diesen Feststellungen hinsichtlich der Identität der GK in der Haut mit den Nukleolen der Epithelzellen und hinsichtlich des Austrittes von Nukleolen aus dem Kern mußte ich mir die Frage stellen, ob dieser Nukleolenaustritt nicht etwa ein gewöhnliches Ereignis im Hauptepithel bei verschiedenen Dermatosen sei. In dem mir zur Verfügung stehenden, allerdings nicht sehr großen Material von blasenbildenden Hauterkrankungen fand ich nirgends ähnliche Bilder, vor allem nirgends eine so auffällige Vermehrung der Nukleolarsubstanz; wie mir jedoch Herr Professor Kyrle, der über eine reiche diesbezügliche Erfahrung verfügt, in dankenswerter Weise nach Durchsicht meiner Präparate versicherte, sind derartige Befunde bei sonstigen Hauterkrankungen nicht zu finden. Erst in jüngster Zeit konnte Kyrle (29) bei sehr frischen Effloreszenzen von Psoriasis vulgaris Nukleolenaustritte feststellen, was ihn veranlaßte, auch diese ätiologisch so umstrittene Krankheit unter die „Einschlußkrankheiten“ einzureihen. Allerdings wandeln sich die ausgetretenen Nukleolen bei Psoriasis nicht zu mehr oder minder dauernden Gebilden, wie sie die GK vorstellen, um, sondern verschwinden spurlos, zeigen also Verhältnisse, die noch weiterer Untersuchungen zu ihrer Klarstellung bedürfen.

Ich habe dann im weiteren Verlaufe meiner Untersuchungen zahlreiche andere Doppelfärbungen versucht, vorwiegend solche, die zur Darstellung der Einschlußkörper bei anderen Chlamydozoenerkrankungen — namentlich für die Negrischen Körperchen bei Tollwut — empfohlen wurden. Ich will sie schon aus Gründen der Raumersparnis nicht aufzählen, es möge die Angabe genügen, daß mit einer Ausnahme keine von ihnen mir besondere Vorteile gebracht oder weitere Aufschlüsse geboten

hat als die gerade für Hautschnitte durch ihre Sicherheit und Bequemlichkeit besonders geeignete Hämalaun-Safraninmethode nach Unna; dagegen hat mir eine von Unna (61) angegebene Modifikation der Methylgrün-Pyroninfärbung, die sogenannte „Nuklein-Nukleolinmethode“<sup>1</sup>, sehr wichtige Resultate ergeben, wenn auch deren Deutung anfänglich Schwierigkeiten verursachte. In einem nach dieser Methode behandelten Schnitt durch eine junge Erstimpflingspustel färben sich wohl, wie zu erwarten, die Nukleolen intensiv rot, ebenso das Körnchenwerk des im Plasma zerstreuten „Granoplasmas“; rot färbt sich auch hie und da ein GK, doch die Mehrzahl der Einschlüsse, und zwar gerade die größeren, färben sich nicht rot, sondern graugrün, nehmen also aus der Farbmischung teilweise das Methylgrün auf; dabei sind sie oft von einer roten, körnig-strahligen Hülle umgeben. Ich konnte dafür anfangs keine Erklärung finden, doch war es an geeigneten Präparaten von jungen Krankheitsprozessen zunächst nicht schwer zu erkennen, daß die ausgetretenen Nukleolen allmählich ihre Tinktionsfähigkeit für das Pyronin verlieren, da sich fließende Übergänge von der roten in die graugrüne Form deutlich verfolgen lassen. Die in Tafel-Fig. 5, dargestellte Partie aus dem Epithelwall einer Erstimpflingspustel veranschaulicht diese Verhältnisse. Wir sehen in dem grünen Chromatinnetz der Kerne die auffallend hellroten Nukleolen; bei *a* weist der Kern rechts am Rande einen austretenden dreizipfligen Nukleolus auf, der mit einem Zipfel noch im Kerne steckt und sich genau so wie die intranukleären Kernkörperchen intensiv pyroninrot färbt, wobei ihm an seinem Außenrande kleine Chromatinpartikel angelagert sind. Bei *b* zeigt der Kern einen zentral gelagerten Nukleolus mit einer deutlichen vakuolenartigen Aufhellung in der Mitte; links davon, bei *d*, ist ein ausgetretener Nukleolus, in die Länge gezerrt, sichtbar; nach unten davon, bei *e*, liegt ein Kern mit zwei eng anliegenden GK, an deren Natur als ausgetretene Nukleolen kaum ein Zweifel sein kann, doch färben sich letztere nur an ihrer Peripherie rot, während ihr Zentrum sich bereits durch seinen graugrünen Farbton beträchtlich von den intranukleären Kernkörperchen unterscheidet. Der Einschlusskörper bei *f*, rechts oben im Präparat, demonstriert sinnfällig den Übergang der einen Form in die andere, da man deutlich erkennt, wie

<sup>1</sup> Nuklein-Nukleolinmethode nach Unna: Schnitte kommen für 20 Minuten in folgende Farbmischung: In 67 g 0·5prozentigem Karbolwasser werden 0·15 g Methylgrün aufgelöst, mit Chloroform zur Entfernung des verunreinigenden Methylviolett gründlich geschüttelt und dann im Scheidetrichter vom Chloroform getrennt, dann werden 0·25 g Pyronin, 2·5 g abs. Alkohol und 20 g Glycerin hinzugefügt. Die Schnitte kommen dann durch Wasser auf 1 Sekunde in Alkohol + 1 Promille Trichloressigsäure,  $\frac{1}{3}$  Minute in abs. Alkohol, Bergamotteöl + Xylol, Xylol, Balsam.

sich die periphere, pyroninophile Komponente des ausgetretenen Kernkörperchens körnig-fädig auflöst, so daß das graugrüne Zentrum wie von einem roten Netz umhüllt erscheint. Endlich sehen wir bei *c* in leeren Kernhöhlen isolierte GK, die diese Umwandlung erst in ihren Anfangsstadien zeigen. Ganz ähnliche Bilder wie hier bei *f* beschreibt übrigens Hückel als etwas selteneren Befund von der Kaninchenkornea; ja er faßt sie als eine eigene der von ihm aufgestellten (7) Gruppen mit dem Titel „Sphäroide Körperchen mit zum Zytoplasma ziehenden Fäden“ auf. Seine Abbildungen (Fig. 60, 61) lassen keinen Zweifel, daß er dieselben Vorgänge wie ich vor sich gehabt hat. In Analogie dazu findet Süpfle auch an der Kalbshaut eine eigene Gruppe von GK, die er als „Körperchen mit zum Zytoplasma ziehenden Fäden“ bezeichnet. Auf Schnitten durch ältere Stadien färben sich die meisten roten GK dann überhaupt nur mehr in der graugrünen Nüance.

Zur Erklärung dieses Verhaltens, das zunächst sehr befremdlich erscheint, muß ich etwas weiter ausholen. Allgemein ging die Annahme dahin, daß die Nukleolen keine einheitlichen Körper darstellen, sondern vorwiegend aus zwei Substanzen bestehen: einer azidophilen (auch als Nukleolin, Plastin, Pyrenin bezeichneten), die sich bei Färbung mit heterogenen (basisch-sauren) Farbmischungen in der Nüance des sauren Farbstoffes färbt, und einem meist peripheren basophilen Anteil, der aus dem heterogenen Gemisch die basische Komponente an sich zieht; da der basische Anteil in dem heterogenen Gemisch meist von einer blauen Farbe gebildet wird, wird der Ausdruck „zyanophil“ unkorrekterweise oft für basophil gebraucht. Die Tatsache, daß das quantitative Verhältnis der beiden Anteile ein sehr wechselvolles ist, sowie daß man alle Übergänge von rein azidophilen zu rein basophilen Nukleolen konstatieren konnte, führte verschiedene Autoren [Ferrata (10), Moroff (39), Maziarski (39), Rohde (54)] dazu, anzunehmen, daß die Unterschiede zwischen den beiden Substanzen keine scharf ausgeprägten seien, sondern daß man es im Grunde mit zwei Zuständen derselben Substanz zu tun hätte, die sich möglicherweise chemisch gar nicht unterscheiden, jedenfalls gehen sie leicht ineinander über, was übrigens mit Vorgängen im Kern in engen Beziehungen zu stehen scheint. Dieses Verhältnis wird verständlich durch farbtechnische Untersuchungen der letzten Jahre, vor allem durch die Arbeiten Pappenheims (43). Darnach ist es ein Irrtum, anzunehmen, daß sich die Nukleolen vorwiegend mit sauren Farben färben, also azidophil sind, denn färbt man mit Methylgrün-Pyronin (also einem homogenen Gemisch aus zwei basischen Farben), so tingieren sich auch damit die Nukleolen intensiv, und zwar pyroninrot, färbt man dagegen mit einem heterogenen Gemisch (basische + saure Farbe), z. B. Methylenblau-Eosin, so nehmen die Nukleolen



in der Regel die saure Farbe auf. Diese Substanzen sind also sicher amphophil, d. h. lassen sich bei Anwendung homogener Gemische sowohl mit basischen als sauren Farbstoffen färben. Daß sie fallweise als azidophil hervortreten, hängt davon ab, ob in dem amphoteren Molekül die basischen Gruppen an Zahl prävalieren. So konnte Standfuss (57) bei der Färbung der Staupekörper nach Mann (heterogenes Gemisch aus Methylblau und Eosin) feststellen, daß diese sich rot — also mit der sauren Farbe — färben, wenn er das Gehirn in der stark sauren Zenkerschen Flüssigkeit fixiert hatte, dagegen blau — also mit der basischen Farbe —, wenn er Formalinfixierung anwendete.

Es ist nach dem Gesagten natürlich, daß bei Färbung mit einer homogenen basischen Mischung wie Hämalaun-Safranin (also zwei basischen Farben) die differente Färbbarkeit von Nukleolus und übrigen Kernbestandteilen nicht auf Azidophilie bzw. Basophilie beruhen kann, sondern von anderen Umständen abhängen muß. Pappenheim (43) nimmt dafür (wie es A. Fischer (13) ja überhaupt für alle Färbungseffekte tut) physikalische Ursachen als bestimmend an, indem nach Maßgabe der physikalischen Permeabilität die dunklen Farben meist schwerer, die hellen Farben schneller diffundieren, womit nur gesagt ist, daß in unserem Falle die „zyanophile“ Materie physikalisch weitporiger ist als die „erythrofile“. Ganz anders verhält sich das zweite homogene basische Gemisch Methylgrün-Pyronin; auch hier haben wir zwei basische Farbstoffe, doch mit der absonderlichen, in der Farbchemie ganz isoliert stehenden Eigenschaft des Methylgrüns, nur das basophile Nuklein = Chromatin zu färben, für das es, wie sogar A. Fischer zugibt, „mit einem Schein von Berechtigung als Kernfarbstoff bezeichnet werden kann“ (Fixierung, Färbung und Bau des Protoplasmas. Jena 1899, S. 192). Alles, was sich mit Methylgrün färbt<sup>1</sup>, kann als metazoisches Chromatin angesprochen werden, während alle übrigen Kernbestandteile aus dem Gemisch das Pyronin annehmen, sich also rot färben; Pappenheim hat die letzteren als „Plastinsubstanzen“ zusammengefaßt, somit den Begriff nur in rein tinktoriellem Sinne genommen, während dieser Name sonst sowohl rein morphologisch als rein chemisch interpretiert wurde. Kehren wir nun zu unseren Präparaten zurück, so können wir erwarten, daß alles Chromatin sich mit Methylgrün mehr oder weniger grün färben läßt, während sich die Nukleolen, als der Hauptmasse nach aus anderen Eiweißsubstanzen bestehend, sich mit der zweiten basischen Farbe, dem Pyronin, beladen werden. Soweit würde

<sup>1</sup> Vorausgesetzt ist dabei, daß das Methylgrün von dem verunreinigenden Methylviolett durch Chloroform gereinigt wird, wie es bei der beschriebenen Nukleolinukleolinmethode der Fall ist.

alles stimmen. Nun sehen wir, daß die ausgetretenen Nukleolen nur teilweise noch das Pyroninrot behalten, es scheinbar allmählich abgeben, um dann als fast oder schon ganz graugrüne Körper in den Kernhöhlen zu liegen kommen. Dazu geben die mikrochemischen Untersuchungen Unnas und Pappenheims die Aufklärung. Nach ihnen ist der Begriff des sich mit Pyronin rot färbenden Nukleolus ein Sammelbegriff, hinter dem sich eine Anzahl von verschiedenen Eiweißsubstanzen verbirgt, die, wenn sie sich nicht selbst schon mit Pyronin färben, einfach durch die Pyroninfärbung des Hauptbestandteiles überdeckt werden. Unna konnte nun zunächst im Anschluß an ältere Untersuchungen von Zacharias (67) feststellen, daß im Nukleolus auch Chromatin steckt, denn, wenn er nur mit gereinigtem Methylgrün allein färbte, konnte er auch am Nukleolus eine Grünfärbung erzielen; also haben wir in den Nukleolen mit Sicherheit schon mindestens zwei Eiweißsubstanzen festgestellt: 1. eine basophile, pyroninophile eigentliche Nukleolarsubstanz und 2. basophiles Chromatin. Die Kernkörperchen im Kern enthalten somit auch Chromatin, färben sich aber wegen des Überwiegens des pyroninophilen, basophilen Nukleolins rot. Nun können wir feststellen, daß die Nukleolen nach ihrem Austritt aus dem Kern zunächst das gleiche Verhalten zeigen, daß sie aber dann zweifellos Veränderungen eingehen, die durch allmähliches Schwinden des pyroninophilen Anteiles auch für das Auge sichtbar werden. Aus dem Verlust des mit Pyronin färbbaren Anteiles und dem konsekutiven Überwiegen der Chromatinkomponente läßt sich der Farbenunterschied bei Methylgrün-Pyroninfärbung zwischen den Nukleolen und den erwachsenen GK leicht erklären, um so mehr, da sich die fließende Serie der Übergänge an entsprechend jungen Stadien einwandfrei verfolgen läßt. Daß die zurückbleibende, das eigentliche GK zusammensetzende Chromatinkomponente eine Vermehrung erfährt — sei es durch Neubildung infolge eigener Sekretionstätigkeit, sei es durch Zuzug von außen, z. B. aus dem Plasma —, ist möglich, ja mit Rücksicht auf die Größenverhältnisse älterer Stadien sehr wahrscheinlich. Nicht zu entscheiden war es, ob der Verlust der Färbbarkeit mit Pyronin auf einem Schwund der zugehörigen Substanz oder auf einer Umwandlung dieser in Chromatin zurückzuführen ist; wahrscheinlicher erscheint nach dem histologischen Bilde die erstere Annahme.

Ähnliche Übergänge der einen Nukleolenart in die andere hat übrigens neben anderen Autoren, von denen später die Rede sein wird, Rohde (54) bei seinen umfassenden Untersuchungen über die Verhältnisse der Kernkörperchen in den Zellen verschiedenster Tierklassen festgestellt. Er konnte mit der im Prinzip der Methylgrün-Pyroninmethode analogen Jodgrünfuchsinfärbung (also auch einer Mischung zweier basischer Farben, von

denen die eine vorwiegend Methylgrün enthält) konstatieren, daß die sich rot tingierenden Nukleolen der Metazoenkerne<sup>1</sup> ursprünglich aus sich grün färbenden hervorgegangen sind, und daß als Rest davon auch im erwachsenen Nukleolus ein sich grün tingierender Anteil in wechselndem quantitativen Verhältnis erhalten bleibt. Er behauptet auf Grund seiner Untersuchungen, daß ebenso wie der Kern selbst auch das Kernkörperchen sich in seinem feineren Bau ständig verändert, und daß diese Veränderungen in innigem Zusammenhange mit seiner sekretorischen Funktion stünden.

Im Anschlusse an diese Befunde beim Menschen will ich kurz die Erscheinungen an der vakzinierten Haut bei den für die Vakzination empfänglichen Tieren besprechen. Beim Kaninchen sehen wir nach der Impfung, z. B. am Ohr, daß auch hier die Nukeolarsubstanz in den Kernen der Epithelzellen stark zunimmt, so daß in jeden Kern zwei oder mehr große Kernkörperchen statt des einen der normalen Zelle zu liegen kommen. Die Zellen zeigen ebenfalls starke Hydropisierung und infolge dessen ergibt sich eine wallartige Verbreiterung des Epithelpolsters am Rande des Herdes; die Kerne selbst zeigen wie in der menschlichen Haut Chromatinverminderung. Damit erschöpfen sich hier aber die spezifischen Vorgänge; die für die Erkrankung beim Menschen so auffällige retikulierende und ballonierende Degeneration fehlt beim Kaninchen fast vollständig, während sehr bald eine ganz enorme Zuwanderung von Leukozyten, vorwiegend solchen mit eosinophilen Granulationen beginnt, welche die zugrunde gehende Epithelpartie völlig infiltrieren, mit ihr und dem Exsudat zu einer Kruste eintrocknen und als solche abgestoßen werden, während das in obigem Sinne leicht veränderte Randepithel zur Wiederherstellung der Epitheldecke starke Regeneration aufweist. Hierin ähneln die Verhältnisse dem gleich zu besprechenden Bilde beim Kalb, da in beiden Fällen das für die menschliche Haut so charakteristische „Impfbläschen“ in Fortfall kommt, vielmehr die ganze Pustel eine solide Masse darstellt, aus der nicht wie beim Menschen Flüssigkeit gewonnen werden kann. Dabei unterscheidet sich aber die Pustel des Kalbes äußerlich kaum von der des Menschen, während es beim Kaninchen meist überhaupt nicht zu einer eigentlichen Pustelbildung kommt. Die Ursache der mangelhaften Tendenz zur Bläschenbildung liegt in beiden Fällen wohl, wie schon Tyzzer (60) darlegte, in dem Reichtum an Haaren, welche die Epithelzellen fest aneinander schließen lassen und so das Aufheben von Blasen verhindert. Was die feineren Kernveränderungen in der Kaninchenhaut betrifft, so bleiben die

<sup>1</sup> Im Gegensatz hierzu enthalten die Protozoen niemals rote, sondern immer nur sich grün färbende Nukleolen.

vergrößerten Nukleolen fast überall als rundliche Körper mitten in den Kernen liegen, nur hie und da bemerkt man Veränderungen, wie sie beim Menschen näher geschildert wurden, so daß ein wirklicher Einschlußkörper in der vakzinierten Kaninchenhaut zu den großen Seltenheiten gehört; dort aber, wo man sie findet, kann an der nukleolären Abstammung noch weniger ein Zweifel bestehen als beim Menschen. Viel häufiger dagegen wird der Nukleolenüberschuß zu einem anderen Prozeß verwendet, der im folgenden von der Kalbspustel besprochen werden soll.

Bei der Kalbspustel finden wir zunächst wieder die bekannten Kernveränderungen der Epithelzellen: Hydropisierung und Zunahme der Substanz der Kernkörperchen. In der Kälberhaut sind nun die Nukleolen schon in der Norm etwas abweichend geformt; sie bestehen nämlich aus einem zentralen Plastinkörper, dem einzelne, scharf begrenzte Chromatinbröckeln angelagert sind — ein Verhalten, das wir z. B. in gleicher Weise in Ganglienzellen (auch des Menschen) finden und das Tyzzer sehr richtig mit dem Karyosom der Protozoen in eine Parallele stellt. Unter dem Einfluß des spezifischen Prozesses nimmt nun die Plastinsubstanz zu, das Chromatin schrumpft noch mehr zu Bröckeln zusammen, so daß noch dazu durch die differente Färbung der beiden, den Nukleolus zusammensetzenden Komponenten ein eigentümliches Bild entsteht. In viel ausgedehnterem Maße als beim Kaninchen kommt es hier zum Auftreten der von Unna als „retikulierend“ bezeichneten Degenerationsform mit der bekannten netzartigen Durchbrechung des Zellplasmas, jedoch lange nicht in dem Umfang wie an der menschlichen Impfpustel, wo bekanntlich durch das Zusammenfließen dieser kleinen Höhlen im Zentrum eben das eigentliche Impfbläschen zustande kommt. Hier dagegen ist die dem Impfbläschen in Analogie zu setzende zentrale Partie eine solide Masse aus zugrunde gegangenen Zellen und vor allem Leukozyten; erst am Rande dieser Partie, im „Epithelwall“, finden wir die Epithelzellen in mehr oder weniger vorgeschrittener retikulierender Degeneration. In diesem letzteren Bezirke kommen nun zwar Einschlußkörper vor, aber ebenfalls in sehr geringer Zahl und Größe. Man muß die Präparate genau durchmustern, um hie und da einen kleinen, runden Einschluß neben dem Kern zu finden, der auch für keine längere Existenz bestimmt ist, sondern bald zugrunde geht, denn man findet nur höchst selten größere Formen oder solche mit besonderen Struktureigentümlichkeiten; jedenfalls ist dieses Moment keine reguläre Begleiterscheinung des Prozesses, wie dies an der Kaninchenkornea oder der Haut des Menschen der Fall ist. Ich bin darauf etwas ausführlicher eingegangen, da Süpfle (59) den GK in der Haut des Kalbes eine längere Schilderung widmet und sie in Anlehnung an die Befunde

Hückels an der Kaninchenkornea sogar nach vier Erscheinungsgruppen klassifiziert. Ich muß gestehen, daß ich trotz genauer Durchmusterung zahlreicher Schnitte durch Kalbspusteln verschiedener Stadien die Befunde Süpfles, die mir allzu sehr unter dem Einfluß der Hückelschen Darstellung von der Kornea zu stehen scheinen, nicht bestätigen kann. Dagegen findet man hier als auffälliges Moment zahlreiche Riesenzellen, besonders in der Tiefe der Haarbälge und in den Epitheleinsenkungen zwischen den Papillen, also dort, wo eine lebhaftere Tendenz zur Zellvermehrung besteht. Dieses auffällige Verhalten habe ich bei einer ähnlichen Erkrankungsform der Haut des Menschen, nämlich bei den Varizellen, beschrieben<sup>1</sup> und dabei die Vermutung geäußert, daß diese zur Kernvermehrung führende, amitotische Teilung auf die Vermehrung der Nukleolarsubstanz zurückzuführen sei; denn auch bei den Varizellen kommt es zu einer Nukleolenvergrößerung, und zwar geradezu in exzessivem Maße, wohingegen ein Nukleolenausstritt selten, die Bildung von Einschlußkörpern gar nicht zu konstatieren ist. Es dürften sich somit bei einer krankhaften Vermehrung der Nukleolarsubstanz zweierlei Möglichkeiten ergeben: einerseits Austritt der Nukleolen aus dem Kern und Bildung von Einschlußkörperchen (Vakzine, Variola beim Menschen), andererseits Aufteilung der überschüssigen Nukleolarsubstanz auf mehrere, sich rasch amitotisch bildende Kerne, wodurch auch wieder die ursprüngliche Relation zwischen Nukleolus und Kern wiederhergestellt erscheint (Varizellen beim Menschen, Vakzine beim Kalb).

Nach den geschilderten Befunden an der Haut lag es nahe, nachzuforschen, ob die viel bekannteren und besser studierten GK in der Hornhaut dem gleichen Vorgang der Nukleolenausstoßung ihre Entstehung verdanken wie die in der Haut. A priori wäre das nicht mit Sicherheit anzunehmen, da der Prozeß in der Kornea ein pathognomonisch von den Vorgängen in der Haut differentes Bild bietet. Zunächst konnte ich konstatieren, daß die für die Färbung der Nukleolen und Einschlüsse in der Haut so geeignete Hämalaun-Safraninfärbung an der Kornea ganz besonders schöne Resultate ergibt; die GK färben sich nämlich außerordentlich gut, ja geradezu elektiv mit Safranin, so daß diese Färbung vorzüglich geeignet ist, das Suchen nach spärlichen Einschlüssen und im Zweifelsfalle die Differentialdiagnose z. B. gegen Leukozytentrümmer zu erleichtern. An der Variolauntersuchungsstelle der Impfstoffgewinnungsanstalt in Wien, wo die Diagnosenstellung bei zweifelhaften Blatternfällen nach der Methode Paul durchgeführt wird, hat sich diese Färbung denn auch in den Fällen, die zur Klarstellung einer histologischen Untersuchung bedürfen, sehr bewährt.

<sup>1</sup> A. a. O.

Diese Tatsache der auffälligen Safraninophilie der Einschlüsse stimmt also mit den Verhältnissen an der Haut gut überein. Anders liegt es jedoch mit der Färbbarkeit der Nukleolen; in dieser Richtung bieten die einzelnen Hornhäute die größten Verschiedenheiten. So stellen die Abbildungen 6 und 7, Taf. II Flachschnitte durch die mit Variola infizierte Kaninchenkornea etwa 30 Stunden nach der Infektion dar; während wir in Fig. 7 zahlreiche große, sich deutlich mit Safranin färbende Nukleolen konstatieren können, ist das in Fig. 6, Taf. II nicht der Fall; hier sehen wir in den meisten Kernen nur ein dichtes Chromatingerüst, in welchem sich bei einzelnen Kernen undeutlich dunklere Körper zeigen, die jedoch keine auffallend differente Färbung aufweisen und die wir nur wegen ihrer Form und Lage als Nukleolen ansprechen können. Worauf diese Verschiedenheit im Hervortreten der Kernkörperchen in den Korneaepithelzellen beruht, ist ganz unklar. Es wurde bereits erwähnt, daß auch Hückel bei der Ablehnung der Ansicht von Babes diese Tatsache hervorhebt; nach ihm sind in den Hornhautepithelien echte Nukleolen auch außerhalb des Impfherdes äußerst schwer nachweisbar und recht ungleich stark färbbar, welcher Ansicht sich v. Wasielewski (65) und Süpfle (59) anschließen. Trotzdem kann auch hier über die Herkunft der GK von ausgestoßenen Nukleolen kein Zweifel sein, sofern man geeignete Präparate zum Studium heranzieht, die allerdings nur bei Frühstadien des Prozesses zu gewinnen sind. So läßt Fig. 7 innerhalb des kleinen Feldes alle Stadien des Nukleolenaustrittes nebeneinander erkennen (bei *a* schiebt sich der vergrößerte, ganz abenteuerlich geformte Nukleolus offenbar zur Abschnürung eines für die Ausstoßung bestimmten Teiles seiner Masse an). Auch Fig. 6 zeigt bei *a* und *b* das Ausreten der in die Länge gezogenen und verschmälerten Nukleolen, die sich bereits zum großen Teil durch die Kernmembran durchgezwängt haben. In älteren Stadien allerdings, wenn die GK bereits als größere safraninrote Gebilde neben dem Kern liegen, und außerdem die Nukleolen, wie in Fig. 6, kaum sichtbar hervortreten, kann dem Untersucher freilich schwer die Vermutung kommen, daß diese auffallenden Einschlußgebilde ihre Genese den Nukleolen verdanken. Daß die Hämalaun-Safraninfärbung über die chemische Natur der Einschlüsse gegenüber dem Kern nichts aussagt, wurde bereits bei Besprechung der Befunde an der Haut auseinandergesetzt.

Um so wichtiger war es daher, zur Untersuchung dieser Stadien die Methylgrün-Pyroninmethode heranzuziehen. Die Befunde, die damit erhoben werden konnten, sind in Fig. 8 und 9, Taf. II wiedergegeben, obwohl auch hier betont werden muß, daß das feine Spiel der Mikrometerschraube die geschilderten Tatsachen viel glaubhafter bestätigt, als es die ein einziges Gesichtsfeld reproduzierende Zeichnung leisten kann. Fig. 9 stellt einen

Sagittalschnitt durch die vakzinierte Kornea 12 Stunden nach der Impfung dar. Man erkennt in dem blaugrünen Chromatingerüst der Kerne die intensiv roten Nukleolen und bemerkt gleichzeitig, daß basalwärts, d. h. gegen die Hornhautstroma hin, das Chromatin sich ungleich mehr anhäuft als auf der Gegenseite, und daß in dieser Chromatinmasse auch in der Regel die Nukleolen liegen. Zunächst denkt man natürlich daran, daß diese Erscheinung auf einem Effekt der Schwerkraft beruht, indem die schwereren Kernbestandteile durch Senkung während der Fixierung die unterste Kalotte des Kernes erfüllen; doch konnte ich mich überzeugen, daß man immer das gleiche Bild erhält, auch wenn man die Kornea in den verschiedensten Lagen in die Fixierungsflüssigkeit bringt. Im übrigen erkennen wir auch hier die Reaktionsvorgänge auf das Eindringen des Virus in der bekannten hydropischen Schwellung der Zellen und Kerne sowie in der Vermehrung der Nukleolarsubstanz. Die derart vergrößerten Nukleolen vertauschen auch hier die arfänglich runden Formen mit mehr oder weniger unregelmäßigen und beginnen stellenweise, wie dies an zwei Basalzellen bei *a* und *b* in verschiedener Phase zu sehen ist, den Kern zu verlassen; namentlich an dem Kern bei *a* läßt es sich wohl kaum bezweifeln, daß es sich hier um einen aktiven Vorgang handeln muß. Freie GK sind hier noch nicht zu sehen, was bei dem sehr jungen Stadium der Infektion nicht verwunderlich erscheint; es ist ja Tatsache, daß man manchmal nach 3 Stunden schon Einschlüsse finden kann, doch ist das eine Seltenheit und durchaus nicht die Regel. Fig. 8 zeigt einen Sagittalschnitt durch die Kornea etwa 24 Stunden nach der Impfung, also aus einem bedeutend späteren Stadium. Die eben geschilderten Verhältnisse sind hier gleichfalls zu erkennen, zum Teil aber auch schon in vorgeschrittener Entwicklung. Bei *a* sehen wir ein Kernkörperchen, das seinen Kern zum Teil, bei *b* ein solches, das ihn gänzlich verlassen hat, bei *c* und *d* liegen die Kernkörperchen bereits völlig außerhalb der zugehörigen Kerne. Während sich aber bei *c* der ausgetretene Nukleolus noch intensiv rot färbt, finden wir bei *d* insofern eine Änderung, als der Einschluß eine graugrüne periphere Partie und ein allerdings noch viel größeres rotes Zentrum aufweist; wir haben dann weiterhin bei *e*, *f* und *g* verschiedene Stadien, die hier in Analogie zu den Befunden an der Haut eine allmählich vor sich gehende Umfärbung der Einschlußkörper demonstrieren, wobei die graugrüne Komponente mit der Zeit über das rote Zentrum das Übergewicht erhält, bis ein sich nur mehr graugrün färbendes GK von seiner Abstammung keine Spur mehr verrät. Im Grunde sehen wir somit hier dieselben Verhältnisse wie an der Haut, auch hier den etappenweisen Verlust der pyroninophilen Substanz, der hier allerdings vom Rand her, bei den Einschlüssen der Haut von der Mitte her einsetzt.

Ich muß an dieser Stelle noch der sehr umstrittenen Frage nach der Bedeutung des die GK meist umschließenden ungefärbten Hofes Erwähnung tun. Er ist zwar in der Regel, aber durchaus nicht immer um die Einschlüsse besonders in der Kornea zu sehen, während er in der Haut infolge der meist schon vorgeschrittenen retikulierenden Degeneration nicht so sehr in den Vordergrund tritt. Zuerst wurde dieser Hof („alone“) von Guarnieri (16) gleich in seiner ersten Mitteilung über die Einschlußkörper in der Kaninchenhornhaut beschrieben und unter dem Einfluß der parasitären Hypothese als eine Folge der Lebenstätigkeit des Parasiten aufgefaßt, indem dieser das Plasma direkt zu seiner Ernährung verwende (daher auch der Name „Cytoryctes“). v. Wasielewski (65) hat diese Anschauung schon aus rein biologischen Gründen zurückgewiesen und den Hof als eine Folge der Schrumpfung erklärt, die bei der hydropischen Schwellung der Zellen leicht möglich ist. Diese neue Erklärung, der sich in der Folge verschiedene Untersucher anschlossen, gewann an Wahrscheinlichkeit durch die Tatsache, daß in manchen Präparaten nur ein Teil der Körperchen von einem Hof umgeben ist. Auch v. Prowazek (49) erklärt die Hofbildung als Artefakt durch Schrumpfung und letztere wieder als eine Folge krankhafter Störung der Kernplasmareaktion: nach ihm können auch Teile des Plasmas in die Schrumpfung einbezogen werden, wodurch die Entstehung der Plimmerschen „Vogelaugen“, die in der Karzinomätiologie eine Zeitlang eine Rolle spielten, leicht zu verstehen wäre. Für das ursächliche Moment der Schrumpfung spricht nach v. Prowazek (49) auch der Umstand, daß in den Talgdrüsenzellen, in welchen auch GK vorkommen, keine Hofbildung zu sehen ist, offenbar wegen des derb alveolären Plasmas. Auch Paschen (44) sieht den Hof als ein Kunstprodukt an, da er an den durch die Klatschmethode gewonnenen Präparaten durchaus fehlt: allerdings muß demgegenüber eingewendet werden, daß bei dieser Untersuchungsmethode nur die oberflächlichsten Zellagen zur Darstellung kommen und die Fixierung gerade hier eine viel eingreifendere Prozedur ist als bei den Zellen in situ. Hückel endlich faßt den Hof als Durchschnitt eines mit Flüssigkeit gefüllten Hohlraumes auf, der dem Plasma angehört, welcher Ansicht sich auch Süpfle anschließt. Jedenfalls hat die Erklärung des Hofes als Folge eines Schrumpfungsvorganges viel für sich; dennoch drängt sich dem unbefangenen Beobachter die Überzeugung auf, daß die Verhältnisse bei diesem so auffällig regelmäßigen Befund doch nicht so einfach liegen dürften. Schon Bosc (5) war der Ansicht, daß es sich dabei nicht um einen Hohlraum, sondern um eine homogene, stark lichtbrechende Substanz handeln dürfte, die sich schwer färbt und die Aufgabe hat, ähnlich wie die Kapseln der Bakterien, den Parasiten zu schützen und eventuell für die Umwand-



lung der notwendigen Stoffe Sorge zu tragen. Da, wie später auseinandergesetzt wird, der Nukleolus als ein wichtiges Sekretionsorgan fungiert, muß man wohl daran denken, daß der Hof vielleicht mit dieser lebhaften Sekretion in Beziehung stehen könnte. Ich wurde in dieser Vermutung durch die Tatsache bestärkt, daß man häufig in ganz normalen Kernen gut fixierter Präparate, in welchen die Zellen keinerlei Schrumpfungsvorgänge aufweisen, die Nukleolen auch innerhalb des Kernes von einer runden, hellen Zone umgeben findet, so daß erst in einiger Entfernung vom Kernkörperchen die färbbare chromatische Substanz beginnt. Solche Bilder sah ich beispielsweise auch in meinen Präparaten von Erstimpflingspusteln im gesunden Epithel. Über ähnliche Erscheinungen hat übrigens Hoffmann (23) in seinen Untersuchungen über die Eizellen von *Nassa mutabilis* (einer Meeresschnecke) berichtet; er fand dort um die in voller sekretorischer Tätigkeit befindlichen, in den Kernen liegenden Nukleolen helle Höfe, für die er die Erklärung als Kunstprodukt entschieden ablehnt. Es wäre somit gar nicht ausgeschlossen, daß auch die Hofbildung um die zu GK umgebildeten, im Plasma liegenden Nukleolen als Ausdruck gesteigerter sekretorischer Tätigkeit zu betrachten wäre.

Nach all den mitgeteilten Befunden bezüglich der Abstammung der GK von Nukleolen, die namentlich an den Hautschnitten sinnfällig ist, muß es eigentlich Befremden hervorrufen, daß dieser so klar zutage liegende Entwicklungsgang bisher ganz übersehen worden sein sollte. Zum Teil mag, wie bereits erwähnt wurde, die Ursache darin liegen, daß die erkrankte Haut recht selten der Gegenstand eingehender Untersuchungen über Einschlußkörper gewesen ist im Gegensatz zur Kornea, letztere jedoch wieder meist nur in späteren Stadien, wo die Abstammung von vornherein nicht mehr leicht zu erkennen ist, zur Untersuchung kam. Nichtsdestoweniger scheinen, wie aus einer genauen Sichtung der Literatur hervorgeht, schon verschiedene Autoren (en meinen analoge Befunde vor sich gehabt zu haben, ohne aber — offenbar unter dem Einfluß der allgemeinen Anschauungen über die Entstehung der GK — die richtigen Schlußfolgerungen zu ziehen. Abgesehen von Babes (3), sowie Copeman und Mann (7), die, wie ich bereits erwähnte, vermutungsweise eine nukleoläre Abstammung der Einschlußkörper annahmen, ohne jedoch dafür strikte Beweise zu erbringen, möchte ich zunächst Paschen (44) anführen, der bei der Beschreibung von ihm hergestellter Klatschpräparate der vakzinierten Kornea Zusammenballungen mit Giemsa rot färbbarer Substanz schildert, die zuerst im Kerne liegen, dann aus diesem austreten und dann im Plasma neben dem Kern gefunden werden können; in anderen Fällen handelte es sich um blaue (Plastin-) Substanzen, welche dieselbe Entwicklung durch

machten. Leider zieht Paschen, der auf dem Standpunkt steht, daß die GK nur Reaktionsprodukte auf die Toxine der extrazellulär vorkommenden Erreger sind, aus den erwähnten Befunden, die er nur eben registrierend erwähnt, keinerlei Schlüsse auf die uns interessierende Frage, ja es geht aus dem Zusammenhang gar nicht hervor, ob er die dann neben dem Kern liegenden Gebilde für GK hält.

Es ist das Zögern in diesem Falle erklärlich, da man ja dann zunächst das Vorkommen von Einschlußkörpern im Kern selbst zugeben müßte. Diese Frage war auch bis heute strittig. Councilman, Magrath und Brinckerhoff (8), ferner Gorini (15) und endlich Bose (5) behaupten das intranukleäre Vorkommen mit Entschiedenheit, allerdings ohne eine Beziehung zu den Nukleolen anzunehmen. Gorini, der übrigens zuerst auf die Kernveränderungen der befallenen Zellen hingewiesen hat, nimmt eine Entstehung durch den Austritt von endonukleären Gebilden an, die er aber als Chromatinzusammenballungen und nicht als Nukleolen anspricht, wobei nach ihm eine Art Knospungsprozeß des Kernes eine Rolle spiele. Auch v. Prowazek (52) erwähnt gelegentlich in einer Mitteilung, daß er — allerdings selten — auch im Kern Einschlußgebilde gesehen habe, doch konnte er sich von einer intranukleären Entwicklung des Parasiten nicht überzeugen. Interessant ist jedenfalls, daß v. Prowazek in der Erklärung der Abstammung der GK innerhalb kurzer Zeit eine entschiedene Wandlung durchgemacht hat; denn in seiner ersten einschlägigen Arbeit (Vakzinestudien I, Arb. des kais. Ges.-Amtes XXII, 1904) hält er sie für Produkte einer regressiven Metamorphose der Kernsubstanzen, die er aus dem Kern austreten sieht, worauf letzterer sich wieder teilen kann, nachdem er sich scheinbar der Noxe entledigt hat; dabei unterscheidet er eine plastinartige und eine chromatinartige Substanz, die beide sehr frühzeitig und rasch aus dem Kern austreten und im Plasma weiterwachsen. In seinen Vakzinestudien II (Arb. d. kais. Ges.-Amtes XXIII, 1906) spricht er davon, daß zwischen GK und Kern manchmal Verbindungsstücke zu sehen seien, doch sei die Annahme einer Entstehung aus dem Kern nicht einmal notwendig, da sich auch im Plasma Plastin und Chromatin findet. Schließlich (Vakzinestudien III, Arb. d. kais. Ges.-Amtes XXVI, 1907 und in den folgenden Arbeiten) steht er ganz auf dem Standpunkt einer Entstehung der Einschlüsse aus dem Plasma allein. Man kann daher annehmen, daß v. Prowazek anfangs Bilder vor sich hatte, die ihm eine Entstehung aus dem Kern wahrscheinlicher erschienen ließen. Dazu kommt noch, daß er gelegentlich aphoristisch (50) mitteilt, daß einerseits durch Verimpfung nicht mehr virulenter Vakzine an empfänglichen Tieren, andererseits mit virulenter Vakzine an für diese Krankheit nicht empfänglichen

Tieren (Beispiel: Nickhaut des Gecko) gleichsinnig in höchst auffälliger Weise eine bedeutende Vergrößerung der Plastinnukleolen der betroffenen Zellen hervorgerufen werden kann. Schließlich sei erwähnt, daß Bosc, der ganz auf dem parasitären Standpunkt steht, die Vermutung äußert, daß Babes vielleicht doch Recht haben könnte, da die Einschlußkörper zum Teil mit den Nukleolen gar zu auffallend an Form und Farbe übereinstimmen; im selben Atem weist er aber diese Annahme zurück und sucht dafür die Zellvakuolisierung und Vermehrung der Nukleolarsubstanz als Beweise für seine Hypothese zu verwerten, da ja auch sonst bei Gregarinen- und Coccidienerkrankungen ähnliche Zellveränderungen sehr häufig seien.

Alle anderen Autoren leugnen entschieden jeden Zusammenhang der GK mit dem Kern der Zelle, so daß die Akten über diese Streitfrage in der Literatur durchaus nicht geschlossen sind. Dagegen muß ich hier sehr wichtige Befunde erwähnen, die Keysselitz und Mayer (26) zwar nicht an der Haut, sondern an inneren Organen von an Pocken verstorbenen Neger in Ostafrika erheben konnten. Sie fanden vorzüglich in der Leber kleine Herde mit nekrotischem Zentrum, an deren Peripherie die Zellen neben Degenerationserscheinungen deutliche Einschlüsse aufwiesen, und zwar im Plasma und Kern. Während sie erstere gemäß der herrschenden Auffassung aus dem Plasma ableiten, nehmen sie wenigstens für einen Teil der im Kern liegenden Einschlüsse eine nukleoläre Abstammung an; in Anlehnung an die eben angeführten Bemerkungen v. Prowazeks konstatieren sie in den befallenen Kernen eine wahrscheinlich durch Giftwirkung hervorgerufene Vergrößerung der Nukleolen, die dabei Chromatinpartikel abgeben sollen. Die erwähnte Arbeit erscheint mir deshalb bedeutungsvoll, da sie zum ersten Male in den inneren Organen Vorgänge feststellt, die den Verhältnissen an der Haut analog sind, ferner aber auch darum, weil die beigefügten Abbildungen nach meiner Überzeugung viel eher für eine Abstammung der Einschlüsse aus den Nukleolen als für irgendwelche andere Genese sprechen.

Soweit reicht nach den stark divergenten Anschauungen der verschiedenen Untersucher die Rolle, welche die Nukleolen bei der Entstehung der GK spielen könnten. Präziser dagegen lauten die Angaben über den nukleären Ursprung der Einschlüsse bei einigen anderen Chlamydozoenerkrankungen, nämlich bei Geflügelpocke, Lyssa und Hundestaupe. Was zunächst die Geflügelpocke betrifft, so sind in den Krankheitsherden dreierlei Formen von Körperchen zu unterscheiden (zitiert nach Lipschütz (32)): 1. Die eigentlichen Geflügelpockenkörperchen als Reaktionsprodukte des Plasmas der Zellen angenommen, 2. die Borrelienschen Körperchen = kleinste kugelige Gebilde als angenommene Erreger der Krankheit, 3. die Benda-

schen Körperchen. Letztere sind nach Apolant (1) aus dem Kern ausgestoßene Plastinsubstanzen infolge von Degeneration der Nukleolen, deren Übertritt ins Plasma er einwandfrei feststellen konnte: damit wäre für einen Teil der pathognomischen Zellveränderungen bei der Geflügelpocke die nukleoläre Abstammung gesichert.

Bei Lyssa nimmt Lentz (31) an, daß die von ihm beschriebenen Passagewutkörperchen aus einem Degenerationsprozeß des ganzen Kernes der Ganglienzelle hervorgehen, wobei die im Einschluß vorhandenen Plastinsubstanzen dem Nukleolus, die anhaftende chromatoide Substanz dem Chromatin des Kernes ihre Entstehung verdankt, somit eine Annahme, die ebenfalls den Nukleolen einen überragenden Einfluß bei der Entstehung der Einschlußkörper sichert.

Ganz einwandfrei konnte schließlich Standfuss (58) den Zusammenhang bei der Hundestaupe konstatieren. Er fand bei Untersuchung des Gehirnes staupekranker Hunde zunächst Einschlüsse in den Ganglienzellen, die durch ihre Färbbarkeit mit der Mannschen Färbung und ihre Organisation (Besitz einer kleinen Vakuole im Zentrum) vollkommen mit den Nukleolen dieser Ganglienzellen übereinstimmen. Weiterhin konnte er aber die vollkommene Identität der beiden Bildungen dadurch beweisen, daß er in seinen Bildern, die mit den meinigen außerordentlich übereinstimmen, deutlich das Auswandern dieser Nukleolen nach allen Richtungen im Präparat sowie deren Umwandlung zu den Staupekörperchen feststellte, welcher Befund dann auch von Lentz bestätigt wurde. Es ist somit eine recht weitgehende Analogie zwischen den geschilderten Verhältnissen bei Vakzine und jenen bei den erwähnten anderen Chlamydozoonkrankheiten nicht von der Hand zu weisen.

Wir sind somit zu dem Schlusse gekommen, daß unter der Einwirkung des Vakzine- bzw. Variolaerregers oder seines Giftes auf das Epithel der Kornea und der Haut neben anderweitigen Veränderungen der Zelle in höchst auffälliger Weise eine Vermehrung der Nukleolarsubstanz zu konstatieren ist, die gänzlich oder zum Teil aus dem Kern austritt, in das Plasma zu liegen kommt und hier — entweder allein oder durch andere Substanzen aus dem Plasma bereichert — die Bildungen liefert, die als Guarnierische Körperchen für die Erkrankung spezifisch sind.

Wir konnten weiter zeigen, daß bei einer Gruppe von anderweitigen Erkrankungen, die wegen ihrer supponierten Erreger zu der von v. Prowazek aufgestellten Gruppe der Chlamydozoenerkrankungen gerechnet werden und in bezug

auf Lokalisation und Immunität ebenso wie die Vakzine eine eigenartige Affinität zu den Abkömmlingen des äußeren Keimblattes bekunden, über eine höchst auffällige Übereinstimmung berichtet wird; auch bei dieser Gruppe von Erkrankungen reagieren die betroffenen Zellen auf die Schädigung in gleicher Weise mit der Bildung von Einschlußkörpern im Plasma, welche in ihrem Ursprung auf veränderte Nukleolen zurückzuführen sind (Staupe, Lyssa, Geflügelpocke).

Es liegt nahe, sich bei diesem Stande der Erkenntnis um das Wesen der Nukleolen und ihre Bedeutung für den Haushalt der Zelle umzusehen. Ganz merkwürdigerweise finden sich nun in der medizinischen Literatur darüber nur seltene, höchst fragmentarische Angaben, während der zoologischen Arbeiten über die Frage fast Legion ist. Im allgemeinen werden die Nukleolen als im Kern liegende, scharf abgegrenzte, durch besondere Dichte ausgezeichnete Körper definiert, die vorwiegend eine sich bei Färbungen durch heterogene Gemische mit der sauren Farbe tingierende basische Substanz (meist als „Pyrenin“ bezeichnet) enthalten. Die Anzahl der Nukleolen ist eine verschiedene, bei menschlichen Zellen vorwiegend eine geringe. Die Nukleolen werden als strukturlos oder teilweise mit Vakuolen ausgestattet geschildert; ihr Verschwinden bei der Zellteilung wird angenommen. Über ihre Bedeutung finden sich in der medizinischen Literatur höchst spärliche Angaben, hie und da wird mit Berücksichtigung der von Zoologen erhobenen Befunde angenommen, daß zwischen Kernkörperchen und Chromatin irgendwelche Stoffwechselbeziehungen bestehen. Angenommen wird ferner, daß sie integrierende Bestandteile der Zelle sind, da sie in allen Zellen vorkommen außer in einigen besonders spezialisierten, wie z. B. den roten Blutkörperchen der Säugetiere.

Zahlreiche zoologische Mitteilungen über Untersuchungen, die wegen der äußerst günstigen Beobachtungsverhältnisse vorwiegend an Eizellen angestellt wurden (soweit es sich um Metazoen handelte, meist der Amphibien), haben in den letzten Jahren zu einer scharf umrissenen Auffassung der Bedeutung dieser Zellbestandteile geführt, die ich hier im Anschluß an die zusammenfassende Arbeit Moroffs (39) in ihren Hauptpunkten anführen will. Darnach muß den Nukleolen als Hauptaufgabe die Bildung des zum Haushalt der Zelle nötigen Chromatins zugeschrieben werden. Dieses Chromatin, das nach den Bedürfnissen der Zellen in größerer oder geringerer Menge gebildet wird, hat wieder verschiedene Aufgaben zu erfüllen (Bildung von Sekret, von histologischen Differenzierungen bei Muskel-, Nerven-, Bindegewebszellen und von Reservestoffen, vorzüglich von Dotter). Die Bildungsstätte all dies Chromatins ist nun in den Nu-

kleolen zu suchen, so daß der Werdegang von den Nukleolen über das Chromatin zum Zellsekret führen würde, wobei die aus den Nukleolen austretende Grundsubstanz natürlich eine Reihe von chemischen Veränderungen erfährt, wofür uns die wechselnde Färbbarkeit Zeugnis ablegt. Man muß also annehmen, daß zwischen Nukleolus-Chromatin-Zellsekret von vornherein kein allzu weitgehender Unterschied besteht, wie übrigens teilweise schon ausgeführt wurde, sondern, daß nur durch das Dazutreten anderer Substanzen aus Kern und Plasma eben jene Modifikationen hervorgehen. Daß übrigens zwischen Nukleolarverhältnissen und Intensität des Zellstoffwechsel enger Beziehungen bestehen, ist mit Wahrscheinlichkeit schon aus der auffälligen Größe der Nukleolen in embryonalen und manchen Tumorzellen zu schließen.

Für die vorstehende Auffassung müßte in zweifacher Hinsicht der Beweis erbracht werden: 1. daß Nukleolarsubstanz aus dem Kern in das Plasma austritt und 2. daß aus diesen Nukleolen die erwähnten Zellformationen (im besonderen das Zellsekret) entstehen. Ich will zu diesem Zwecke in möglichster Kürze die Ergebnisse der wichtigsten einschlägigen Arbeiten, soweit sie für unser Thema Interesse haben, wiedergeben.

Abgesehen von Gaule (14), der bereits im Jahre 1881, jedoch in sehr mangelhafter Weise, in den Blut- und Milzzellen des Frosches neben dem Kern liegende Bildungen beschrieb, die er als Ursprungstätte der im Blut vorkommenden „Cytozoen“ (zum Teil nach seinen Abbildungen als die im Froschblut häufigen Trypanosomen erkennbar) auffaßte, stammen die ersten diesbezüglichen genaueren Untersuchungen von Nussbaum (40, 41). Dieser Autor fand in den Pankreaszellen des Salamanders eigenartige Körper neben dem Kern, die einzeln oder multipel in den Zellen nach der Fütterung zu erkennen waren, während sie im Hungerzustand verschwanden. Er bezeichnete sie als „Nebenkerne“, ohne sich über ihre Entstehung und Bedeutung eine rechte Vorstellung machen zu können. Wie aus zahlreichen späteren Untersuchungen hervorgeht, ist dieser Nebenkern eine weitverbreitete Erscheinung in sezernierendem tierischen Gewebe.

Ogata (42) hat dann bei weiteren Untersuchungen am Pankreas des Hundes unzweideutig feststellen können, daß diese Nebenkerne einfach aus dem Kern ausgewanderte Nukleolen sind, die sich beide (Nukleolen und Nebenkerne) — wie ich nebenbei bemerken will — mit einer etwas komplizierten, von Ogata angewendeten Färbung fast elektiv mit dem dabei verwendeten Safranin färben. Gleich nach dem Austritt aus dem Kern sind diese Körper noch kompakt und färben sich noch intensiv, während sie dann immer mehr vakuolisiert werden und allmählich den Hämatoxylin-ton annehmen. Diese Nebenkerne finden sich aber nur in sezernierenden

Zellen, nicht in ruhenden; daraus sowie aus gewissen zeitlichen Zusammenhängen mit der Menge der in diesen Zellen vorkommenden Zymogenkörnern schließt er auf eine Abstammung der letzteren aus den Nebenkernen.

Zu ganz identischen Ergebnissen wie der vorige gelangten Melissinos und Nicolaides (37) ebenfalls am Pankreas des Hundes. Auch sie fanden Austritte von Nukleolen aus dem Kern, die dann, bereits von einer hellen Zone umgeben, im Plasma liegen und allmählich alle möglichen Formen und Vakuolen zeigen. Auch sie fanden diese Körper am reichlichsten nach guter Fütterung sowie nach Pilokarpininjektion, während im Hunger ihre Zahl abnimmt.

Ver Eecke (62) konnte weiterhin am Pankreas des Frosches Nukleolenaustritte zu Beginn der Sekretion feststellen, die zur Bildung von Nebenkernen führten. Dabei schildert er das Anschwellen des Nukleolus, der sich dicht an die Kernmembran anpreßt und diese dann passiert. Da solche Nukleolenaustritte im Ruhestadium des Kernes eben nicht zu konstatieren sind und da ferner der Austritt nach verschiedenen Richtungen erfolgt, schließt Ver Eecke auf einen intra vitam vor sich gehenden Vorgang. Übrigens konnte er am Pankreas des Hundes drei Stunden nach der Nahrungsaufnahme mit den im vorstehenden angeführten ganz analoge Befunde erheben.

Etwas abweichend faßt Platner (46, 47) ähnliche Vorgänge auf, die ihm bei seinem Untersuchungsobjekt, den Zwitterdrüsen von Lungenschnecken, begegneten; er stellte hier gleichfalls Nebekerne und deren Entstehung aus dem Kern fest, doch sollen sie hier eine bedeutende Rolle bei der Zellteilung spielen, so daß sie den Boverischen Archiplasmen in Parallele zu stellen wären. Genau konnte er ihre Bildung dann am Pankreas der Blindschleiche in Form von Veränderung der Kernkörperchen mit konsekutivem Austritt von Nukleolarsubstanz und Chromatin aus dem Kern verfolgen, so daß der Nebekern aus Teilen von Kern und Kernkörperchen besteht, somit eine Art direkte Zellteilung repräsentiert, die aber nicht zur Vermehrung, sondern zum Zerfall der abgetrennten Teile führt.

Ähnliche Ergebnisse, wie sie Platner erhob, resultieren aus den ausgedehnten Untersuchungen von Carnoy und Lebrun (6) an Eizellen von *Ascaris*, da hier die ebenfalls aus dem Kern ausgetretenen Nukleolen als wichtiges Zentrum der Kernteilung, als eine Art „Attraktionssphäre“, fungieren. Weitaus kompliziertere Verhältnisse fanden die beiden französischen Autoren in den Eizellen von Batrachiern, wo die aus Nuklein bestehenden Nukleolen einer ständigen Auflösung und Neubildung unter-

worfen sind; wichtig ist dabei, daß zeitweilig die überflüssigen Teile der sich auflösenden Nukleolen ins Zytoplasma ausgestoßen werden, das sich davon ernährt und daraus seine Dotterreserve bildet.

Dieselbe Aufgabe, als Teilungsorgan zu funktionieren, fällt nach R. Hertwig (21) den zahlreich vorhandenen Nukleolen bei dem Protozoon Actinosphaerium zu; sie dienen hier, ohne den Kern zu verlassen, zum Verkleben der Chromosomen zu größeren Klumpen; als weitere Konsequenz ergibt sich, daß wenigstens in dem in Rede stehenden Falle die Nukleolen aus den Chromosomen nach der Teilung hervorgehen, somit zwischen den beiden Kernbestandteilen (Chromatin und Nukleolin) fließende Übergänge vorkommen. Dieser Ansicht schließt sich auch R. Fick (12) nach den Befunden an Amphibieneiern an, da auch bei dieser Zellform die Chromosomen aus den Nukleolen hervorsprossen; die Nukleolen stellen dabei eine Art Nukleinspeicher dar, und zwar enthalten sie das Nuklein in Form eines Ruhestadiums, während das Nuklein in den Chromosomen eine aktive Rolle spielt.

Besonders wichtig für die Tatsache des Zusammenhanges zwischen Nukleolenveränderung und Sekretion sind die Untersuchungen Vigiers (63, 64) an den Hautdrüsen von Salamander: hier findet man im Zellplasma „Sekretropfen“, die in bezug auf Form und Färbbarkeit ganz den Nukleolen gleichen. Manchmal kann man beobachten, wie sich diese Sekretropfen vom Nukleolus abschnüren und durch die Kernmembran durchtreten. Weiter konnte Vigier am Hepatopankreas von Krustazeen die Mitteilungen Nussbaums über die Nebenkerne, die er wegen ihrer Abstammung aus den Nukleolen als „Pyrenosome“ bezeichnet, sowie die Befunde von Ogata, Platner, Melissinos und Nicolaides und Ver Eecke über die schon mehrfach geschilderte Entstehung aus den Kern verlassenden Nukleolen vollinhaltlich bestätigen. Er geht aber noch weiter, indem er die Behauptung aufstellt, daß der Nukleolus erst durch seine Auswanderung aus dem Kerne die zur kräftigen Sekretproduktion nötigen Substanzen liefern kann. Letzteres Moment ist deshalb wichtig, da von anderen Autoren wohl mit Unrecht den Nukleolen die Aufgabe einer Art Schlackenfabrik zugeschrieben wird; diesen Standpunkt vertritt besonders Häcker (18), der an Eiern von Seeigeln im Kernkörperchen ganze Vakuolensysteme beobachtet haben will, von denen sich besonders eine kontraktile Vakuole rhythmisch entleert.

Gegenüber der letztzitierten, ziemlich vereinzelt stehenden Annahme müssen hier neben verschiedenen Autoren, die nebenkernähnliche Bildungen beschrieben, ohne jedoch ihre Abstammung aus den Nukleolen mit Sicherheit beweisen zu können, noch einige erwähnt werden, die sich in ihren



Befunden enge an die vorgenannten Vigiers anschließen, es sind dies Laguesse (30) (Pankreas des Salamanders), Ferrata (10) (Darm von Triton) und Montgomery (38) (Subkutikulardrüsen des Fischegels *Piscicola*); namentlich letztere Befunde sind für unsere Verhältnisse wichtig, da sie ein ausgezeichnetes Objekt zur Beobachtung der Ausstoßung von Nukleolarsubstanz abgeben. Man findet hier zur Zeit der Geschlechtsperiode Hand in Hand mit einer Ansammlung von Sekret in diesen einzelligen Drüsen eine Vergrößerung des Kernes und eine enorme Vermehrung der Nukleolen (bis zu 300 in einem Kern!), die alle möglichen Formen annehmen. Während der Bildung des Sekretes werden sie rückgebildet, indem sie allmählich ins Plasma ausgestoßen werden, wo sie einer Auflösung entgegengehen. Es ist fast sicher, daß ihre Substanz zur Bildung des Sekretes verwendet wird.

Abweichend in bezug auf die Deutung des Vorganges, wenn auch im Tatsächlichen übereinstimmend, äußert sich Guyesse (17), der auf Grund seiner Untersuchungen am Hepatopankreas von Krustazeen zur Anschauung gelangt, daß in sezernierenden Zellen zunächst aus dem Chromatin Nukleolen entstehen, die weiterhin zur Bildung von Nebenkernen im Plasma führen; letzteres erfolge jedoch nicht in Form des einfachen Austrittes der Nukleolen durch die Kernmembran, sondern durch eine Osmose von Nukleolarsubstanzen, die nach Passieren der Kernmembran bei Berührung mit dem Plasma der Zellen anschwellen und auch ihre Färbbarkeit etwas verändern. Diese so entstandenen Nebenkern — „Parasomen“, wie sie häufig von französischen Autoren bezeichnet wurden — werden nach ihm nicht direkt zu Sekretionsprodukten umgewandelt, sondern spielen vielmehr die Rolle eines trophischen Zentrums für die Sekretion, indem sie auf das sezernierende Plasma vielleicht wie ein Katalysator wirken.

Die Wichtigkeit des Nukleolus bei der Lebenstätigkeit der Zelle veranschaulicht besonders deutlich die bereits einmal zitierte Mitteilung von Hoffmann (23) über die Ernährung der Embryonen von *Nassa mutabilis*; in den ersten Furchungsstadien findet hier die Resorption des Dotters in der Weise statt, daß in den der Dottermasse anliegenden Zellen die Kernmembran schwindet, während der Nukleolus an dieser Stelle pseudopodienartige Fortsätze gegen den Dotter hin bildet, die nach dem ganzen Bilde zweifellos mit der Dotterresorption der Zelle in Beziehung stehen. Ähnliche Beobachtungen über solche bereits in gröberen Formen erkennbare Beteiligung der Nukleolen an der Zelltätigkeit wurden bereits früher gemacht, so von Balbiani (4) an gewissen Spinneneiern, wo sich die zahlreichen Nukleolen an den Randpartien des Kernes über dessen Niveau

vorwölben und platzen, ferner bei *Geophilus*, wo der Kern eine röhrenartige Aussackung aufweist, in welche der Nukleolus einen Fortsatz hinein entsendet; kurz, es liegt eine Reihe von Beobachtungen vor, aus denen tatsächlich ein Flüssigkeitsaustritt aus den Nukleolen schon zu Lebzeiten zu erschließen ist. Wenn auch die meisten derartigen Befunde bei Eizellen erhoben wurden, so besteht doch kaum ein Zweifel, daß auch die somatischen Zellen die gleichen Veränderungen, wenn auch nicht leicht darstellbar, aufweisen, dafür spricht schon die bei somatischen Zellen weit verbreitete Vakuolisierung. Hoffmann bestätigt übrigens die ebenfalls schon von anderen Untersuchern gemachte Erfahrung, daß feine Chromatinverteilung und Vergrößerung der Nukleolen für eine gesteigerte nutritive Tätigkeit des Kernes sprechen; ich habe die gleichen Befunde bei Besprechung meiner Präparate mehrfach erwähnt.

Zusammenfassend wurden die Verhältnisse der Nukleolen und ihre Veränderungen im Leben der Zelle von Maziarski (33) behandelt. Er wählte als Untersuchungsobjekt den Darmkanal von Isopoden, der ein äußerst günstiges Objekt für das Studium des Sekretionsvorganges abgibt. Hier finden sich neben reinen Chromatinnukleolen, die teilweise ins Plasma ausgestoßen werden und dort das Material für die Sekretion liefern, echte Nukleolen aus einer zentralen azidophilen Grundsubstanz und einer Lage basophiler Substanz bestehend, die ersterer entweder außen als Ring oder zerstreut als Flecken und Körner anliegt. Zwischen diesen beiden Nukleolenformen bestehen enge Beziehungen, indem die eine aus der anderen durch morphologische und wahrscheinlich auch chemische Umwandlungen hervorgeht. Jedenfalls ist nach ihm die Entstehung des Chromatins aus den echten Nukleolen sicher. Als weiteres einschlägiges Beispiel führt Maziarski (34) die Entstehung des Sekretes der Spinndrüsen von Schmetterlingsraupen an, welches einer vorhergehenden Umwandlung der Nukleolen in eine Art „Prosekret“ und dessen Ausstoßung aus dem Kern seinen Ursprung verdankt.

Ferner wäre aus jüngster Zeit die Arbeit von Schaffer (56) zu besprechen, der bei der Untersuchung der Zungenknorpel („Subradularknorpel“) verschiedener Gastropoden in vielen Knorpelzellen neben dem Kerne homogene, runde Körper beobachtete, die nichts anderes sind als vergrößerte, aus dem Kern ausgetretene und vakuolär umgewandelte Nukleolen, die nach ihrem Austritt immer kompakter und immer mehr basophil werden. Besonders interessant ist es, daß diese Zellgebilde zum Aufbau der Knorpelgrundsubstanz verwendet werden, indem sie allmählich immer näher an die Zelloberfläche gelangen, sich der Knorpelhohlwand anlegen und endlich mit dieser verschmelzen.

Als letzte unter den einschlägigen zoologischen Arbeiten will ich die bereits zitierte von Moroff (39) hier anführen, die zwar, da sie ein protozoologisches Thema behandelt, nur in loserer Beziehung zum Vorliegenden steht, die mir aber wegen ihrer prinzipiellen Bedeutung für die Beurteilung unserer Befunde von Wert zu sein scheint. Moroff, der ausgedehnte Studien an verschiedenen Aggregataarten (im Darm von Cephalopoden parasitierenden Protozoen) angestellt hat, konnte bei diesen Tieren am Karyosom, das ja ebenfalls aus Plastin und Chromatin besteht und eine dem Nukleolus der Metazoenzelle analoge Bildung darstellt, ganz auffällige Veränderungen feststellen, indem sich das Karyosom mächtig vergrößert, vakuolisiert wird und dabei von seiner Oberfläche chromatische Partikel in den Kern abstößt, wodurch der Nukleolus von einem förmlichen Strahlenkranz aus Chromatinkörnern umgeben wird. Moroff nimmt daher ebenfalls den Nukleolus als Chromatinbildungsstätte an, in welcher die aufgenommenen Nahrungsstoffe zu Chromatin verarbeitet werden, das in weiterer Folge in den Kern austritt, sich zunächst noch nach Art der Nukleolen tingiert, um erst im weiteren Verlaufe allmählich die Eigenschaften des Chromatins anzunehmen. Moroff kommt zu dem Schlusse, daß zwischen dem Chromatin und dem Pyrenin des Nukleolus keine absolute Verschiedenheit bestehe, sondern viel eher beide Körper nur Zustände derselben Substanz seien, ähnlich den isomeren Verbindungen in der Chemie. Damit wird ein Gegensatz zu der vielfach herrschenden Auffassung R. Hertwigs (22) statuiert, welcher als erster die Auswanderung des Chromatins aus dem Kern erkannte, aber mit einer anderen Vorstellung begründete. Hertwig glaubt nämlich, daß die Kerne während des lebhaften Funktionierens auf Kosten des Plasmas wachsen, wodurch das Gleichgewicht in der Kernplasmarelation — einem ebenfalls von Hertwig aufgestellten Begriffe — gestört wird. Um dieses Gleichgewicht wieder herzustellen, müsse der Kern sein überschüssiges Chromatin ins Plasma ausstoßen, wodurch es zur bekannten Chromatinablagerung im Plasma, zur Bildung der „Chromidien“, komme.

Zu diesen vielen zoologischen Arbeiten über Bau und Lebensäußerungen der Nukleolen kommen nun auch einige, wenn auch spärliche Angaben aus der menschlichen Histologie über das gleiche Thema. So haben zunächst Apolant und Embden (2), indem sie zur Frage der sogenannten Plimmer'schen Körperchen in Karzinomzellen, denen zeitweilig eine Rolle in der Krebsätiologie zugeschrieben wurde, Stellung nahmen, festgestellt, daß diese eigentümlichen Einschlüsse in den Krebszellen zwar teilweise im Plasma durch dessen Verdichtung entstehen, überwiegend aber aus den Nukleolen der Zellkerne hervorgehen, die, wie sie lückenlos verfolgen konnten,

aus dem Kerne austreten und ins Plasma zu liegen kommen. Dabei soll auch eine chemische Umwandlung vor sich gehen, da die bisher basophilen Nukleolen azidophil geworden sind; ferner werden die ausgetretenen Nukleolen vakuolisiert und gehen allmählich zugrunde; der ganze Prozeß sei zwar kein für Karzinom spezifischer Vorgang, trete aber hier besonders auffällig in Erscheinung.

Die zweite einschlägige Literaturangabe stammt von Rössle (53), der an Melanosarkomen einwandfrei feststellen konnte, daß das überreichlich in diesen Tumoren gebildete Pigment aus den Nukleolen der Kerne seinen Ursprung nehme. In den Kernen der jungen Sarkomzellen bemerkt man einen auffällig reichlichen Gehalt an Nukleolarsubstanz, die allmählich ins Plasma austritt und sich hier zu Pigment umwandelt. So merkwürdig dieses Ergebnis im ersten Moment erscheinen mag, so ist doch zu erwähnen, daß schon seit längerer Zeit von verschiedenen Autoren eine Abstammung des Pigmentes aus dem Kerne angenommen wurde, und zoologische Untersuchungen der letzten Jahre haben für diese Annahme den Beweis erbracht; so konnte R. Hertwig (21) bei *Actinosphaerium* die Umwandlung ausgetretenen Chromatins zu einem bräunlichen Pigmente exakt feststellen, ebenso fand Staffel (57) bei Tritonen, Chanchitos usw. die Entstehung des Pigmentes aus der Nukleolarsubstanz, welches Ergebnis unabhängig davon durch Meirovsky (36) für das Oberhautpigment bestätigt werden konnte.

Noch näher unserem Thema stehen aber die Untersuchungen Meirovskys (35) über die Veränderungen der Epidermis unter der Wirkung intensiven künstlichen Lichtes wie bei der Finsenbehandlung. Hier erfolgt schon wenige Stunden nach der Bestrahlung eine auffällige Vermehrung der mit Pyronin sich rot färbenden Kernsubstanz. Diese Anreicherung des Kernes mit Nukleolarsubstanz, wobei auch die Zahl der Nukleolen deutlich vermehrt ist, „bedeutet eine durch das Licht hervorgerufene Änderung des funktionellen Zustandes des Kernes und führt zu einer Anstoßung dieser Masse in das Zytoplasma. Im weiteren Verlauf der Lichtwirkung geht, wie mit Sicherheit festgestellt werden konnte, diese pyroninrote Kernsubstanz in melanotisches Pigment über“. Diesen Austritt der nukleolären Substanz hält Meirovsky nicht für eine Degenerationserscheinung, sondern für eine vitale Funktion des Kernes. Daneben kommt es in derart bestrahlten Kutispalten zu einer reichlichen Entwicklung von Mastzellen, da das Licht auch auf die Kerne der Kutis eine ähnliche Wirkung ausübt wie auf die Epithelzellen, auch hier durch Vermehrung der Nukleolarsubstanz, deren Austritt ins Plasma und allmähliche Umwandlung dieser anfangs noch pyroninroten Granula in metachromatisch sich färbende kenntlich.

Endlich wären aus der letzten Zeit noch zwei Mitteilungen von Kreibich (27, 28) zu erwähnen, der einerseits die Entstehung von Keratohyalin sowie die der „Schweißdrüsenkörperchen“ aus den Nukleolen abzuleiten geneigt ist. Letztere wurden schon von Unna und Babes in den Schweißdrüsen lepröser Haut beschrieben; Kreibich wies nach, daß es sich dabei um normale Bildungen der Schweißdrüsen handle, die aus dem Kern entstehen. Bei der Färbung mit Methylgrün-Pyronin zeigen sie außen eine grünblaue, aus Nuklein und eine innere rote, aus Nukleolin bestehende Komponente. Aus dieser Analogie mit dem Baue der Nukleolen der Kerne schließt er, daß es auch hier zu einem Austritt von Nukleolarsubstanzen gekommen sei, was in diesem Gewebe vielleicht als physiologischer Vorgang aufzufassen ist. Aus gewissen Differenzen in der Tinktionsfähigkeit nimmt Kreibich an, daß die ausgetretenen Nukleolen in Berührung mit dem Zytoplasma physikalische und chemische Veränderungen eingegangen sind.

Daß in allerjüngster Zeit Kyrle (29) im Anschlusse an meine vorläufige Mitteilung in der Wiener klinischen Wochenschrift feststellte, daß in den jüngsten Stadien von Psoriasis Veränderungen vor sich gehen, die wenigstens in der ersten Periode mit den von mir erhobenen Befunden bei Vakzine und Variola vollkommen identisch sind (nämlich Vermehrung der Nukleolarsubstanz und Austritt der Nukleolen aus dem Kern), habe ich bereits erwähnt; allerdings scheint hier das Schicksal der ausgetretenen Nukleolen ein anderes zu sein, denn sie verschwinden spurlos, ohne wie bei Variola zur Bildung von Einschlußkörpern Anlaß zu geben.

So sehen wir eine Fülle von Detailbeobachtungen auf dem Gebiet der tierischen und menschlichen Histologie, die sämtlich darauf hinauslaufen, daß der Nukleolus im Kerne ein höchwichtiges Zellorgan darstellt, das wahrscheinlich einerseits mit der Bildung der elementarsten Zellsubstanzen in engem Zusammenhange steht, andererseits aber an der Funktion der Zelle einen hervorragenden Anteil hat. Die angeführten Untersuchungen kommen übereinstimmend zu dem Resultat, daß die Nukleolen zur Zeit der Höhe ihrer Tätigkeit schon für unsere, gewiß noch primitiven Untersuchungsmethoden auffällige Veränderungen aufweisen, daß sie an Substanz zunehmen, ihre Form verändern und ganz oder teilweise den Kern verlassen, um im Plasma einer Reihe von Veränderungen zu unterliegen, die schließlich mit ihrem Untergang enden.

Genau die gleichen auffälligen Veränderungen der Nukleolarsubstanz, die zur Bildung spezifischer Einschlußkörper in den Zellen der Haut und Kornea führt, finden wir auch bei der Vakzine und Variola. Dabei sehen wir in der Vakzine (bis auf gewisse Differenzen gilt das auch für die Variola) eine Erkrankung, bei welcher der Erreger eine derart elektive Affinität

zu dem Hautorgan zeigt, daß für ihn und eine Reihe verwandter Erreger von Lipschütz der sehr bezeichnende Name „dermotropes Virus“ geschaffen wurde. Nach den serologischen Befunden muß dabei der Ort der Antikörperbildung mit größter Wahrscheinlichkeit an der Stelle der örtlichen Infektion, also in der Hautpustel, angenommen werden; es handelt sich somit hier um eine zelluläre Immunität, die allein der Hautdecke zufällt.

Also sichtbare Veränderungen an einer Zelle, die bei einer neuerlichen Erkrankung (Revakzination) völlig fehlen — sicheres Erstehen eines immunisatorischen Effektes, der gerade von diesen Zellen ausgeht! Es ist schwer, zwischen diesen beiden Tatsachen keinen Zusammenhang anzunehmen. Ich glaube mich nicht dem Verdachte allzu spekulativer Träumereien auszusetzen — die Tatsache, daß auch v. Prowazek (51) gelegentlich die Vermutung äußerte, die Hypertrophie der Plastinsubstanzen könnte mit der Produktion von Immunkörpern in Zusammenhang gebracht werden, schützt mich davor —, wenn ich annehme, daß hier dem ins Plasma ausgetretenen Nukleolus die Aufgabe zufällt, durch Absonderung besonderer Substanzen oder durch seinen Untergang den Zellen der Epidermis die Kraft zu verleihen, dem Virus nach überstandener Krankheit durch Jahre Widerstand zu leisten. Wenn wir uns auch heute über das „Wie“ dieses Vorganges keine Vorstellung machen können, so wäre es vielleicht nicht unmöglich, auf dem Wege über die Einschlußkörper einen tieferen Blick — im wahren Sinne des Wortes — in ein dunkles Gebiet der Immunität zu tun.

Wien, im Oktober 1918.

---

### Literaturverzeichnis.

1. Apolant, *Virchows Archiv*, Bd. CLXXIV.
2. Apolant und Embden, *Diese Zeitschr.* 1903. Bd. XLII.
3. Babes, *Atti dell' XI. congresso medico internazionale. Roma* 1894. Vol. II.
4. Balbiani, *Gazette medicale de Paris*. 1865. T. XXXVI.
5. Bosc, *Zentralblatt für Bakteriologie*. 1904. Bd. XXXVII, Orig.
6. Carnoy und Lebrun, *La Cellule*. 1898. T. XIII et XIV.
7. Copeman und Mann, *The Histology of Vaccination. Annual Report of the medical Officer of the local Governement Board*. 1898—1899. London 1900.
8. Councilman, Magrath und Brinckerhoff, *Journal of medical research*. 1904. Vol. IX.
9. Ewing, *Ebenda*. 1904. Vol. XII.
10. Ferrata, *Archivio di fisiologia*. Vol. III. H. 2. Ref. *Fol. Haematol.* 1908. Bd. V.
11. Ferroni und Massari, *Riforma medica*. 1893. H. 126.
12. Fick, Verhandlungen der anatomischen Gesellschaft, Tübingen. Ref. *Anatom. Anzeiger*. 1899. Bd. XVI.
13. Fischer, A., *Fixierung, Färbung und Bau des Protoplasmas*. Jena 1899.
14. Gaule, *Zentralbl. f. d. medicin. Wissensch.* 1881.
15. Gorini, *Zentralbl. f. Bakteriologie*. 1901. Bd. XXIX.
16. Guarnieri, *Atti dell' XI. congresso internazionale. Roma* 1894. Vol. II.
17. Guyesse, *Arch. d'Anat. microsc.* 1907. Vol. IX.
18. Haecker, *Arch. f. mikrosk. Anatomie*. 1893. Bd. XLII.
19. Heidenhain, *Plasma und Zelle*.
20. Heimann, *Virchows Archiv*. 1898. Bd. CLII.
21. Hertwig, R., *Festschrift für Haeckel*. 1904.
22. Derselbe, *Sitzungsberichte der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie in München*. 1898. Bd. XIV.
23. Hoffmann, *Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie*. 1902. Bd. LXXII.
24. Hückel, *Beiträge zur pathol. Anatomie von Ziegler*. 1898. II. Supplementheft.
25. Joseph, *Archiv für Protistenkunde*. 1912. Bd. XXXVIII.
26. Keysselitz und Mayer, *Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene*. Bd. XIII. Beihefte 1909.
27. Kreibich, *Archiv für Dermatologie*.
28. Derselbe, *Ebenda*. 1918. Bd. XXIV.
29. Kyrle, *Wiener klinische Wochenschrift*. 1918. Bd. XXIX.
30. Laguesse, *XIII. Congr. intern. de medic. Paris*. 1900.
31. Lentz, *Diese Zeitschrift*. 1909. Bd. LXII.
32. Lipschütz, *Handbuch der pathogenen Protozoen*.

33. Maziarski, St., *Archiv für Zellforschung*. 1910. Bd. IV.
34. Derselbe, *Ebenda*. 1911. Bd. VI.
35. Meirowsky, *Folia haematologica*. 1908. Bd. VI.
36. Derselbe, *Monatshefte für praktische Dermatologie*. 1906 u. 1907. Bd. XLVI u. XLVII.
37. Melissinos und Nicolaides, *Archiv für Anatomie und Physiologie*. Physiol. Abt. 1890.
38. Montgomery, *Journal of morphology*. 1898. Vol. XV.
39. Moroff, *Archiv für Protistenkunde*. 1908. Bd. XI.
40. Nussbaum, *Archiv für mikroskopische Anatomie*. 1877. Bd. XIII.
41. Derselbe, *Ebenda*. 1882. Bd. XXI.
42. Ogata, *Archiv für Anatomie und Physiologie*. Physiol. Abt. 1883.
43. Pappenheim, *Folia haematologica*. 1908. Vol. VI.
44. Paschen, *Handbuch der Immunitätsforschung*. I. Ergänzungsband. 1911.
45. Paul, *Deutsche medizin. Wochenschrift*. 1917. H. 45.
46. Platner, *Archiv für mikroskopische Anatomie*. 1886. Bd. XXVI.
47. Derselbe, *Ebenda*. 1889. Bd. XXXIII.
48. v. Prowazek, *Vakzinestudien I. Arbeiten des Kaiserlichen Gesundheits Amtes*. 1904. Bd. XXII.
49. Derselbe, *Vakzinestudien II. Ebenda*. 1906. Bd. XXIII.
50. Derselbe, *Vakzinestudien III. Ebenda*. 1907. Bd. XXVI.
51. Derselbe, *Archiv für Protistenkunde*. 1907.
52. Derselbe, *Handbuch der pathogenen Protozoen*.
53. Rössle, *Zeitschrift für Krebsforschung*. 1904. Bd. II.
54. Rohde, *Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie*. 1903. Bd. LXXIII.
55. Salmon, *Annal. Institut Pasteur*. 1897. Bd. XI.
56. Schaffer, *Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie*. 1913. Bd. CV.
57. Staffel, *Zentralblatt für allgemeine Pathologie*. 1906. Bd. XVIII.
58. Standfuss, *Archiv für Tierheilkunde*. Bd. XXXIV.
59. Süpfle, *Beiträge zur Kenntnis der Vakzinekörperchen*. Heidelberg 1905.
60. Tyzzer, *Studies from the Rockefeller Institute*. 1905. Vol. III.
61. Unna, *Berliner klinische Wochenschrift*. 1913. H. 19.
62. Ver Eecke, *Archive de Biologie*. 1895. T. XIII.
63. Vigier, *Compt. rend. Soc. Biolog.* 1900.
64. Derselbe, *Compt. rend. de l'Acad. des sciences*. 1901. T. CXXXII.
65. v. Wasielewski, *Diese Zeitschrift*. 1901. Bd. XXXVIII.
66. Weigert, *Anatomische Beiträge zur Lehre von den Pocken*. Breslau 1874.
67. Zacharias, *Botanische Zeitung*. 1882 bis 1887.



## Erklärung der Abbildungen.

### Tafel I u. II.

#### Tafel I.

**Fig. 1.** Stelle aus dem Epithelwall einer Erstlingsimpfpustel (Haut eines 7jähr. Kindes). Hämalaun-Safranin.

**Fig. 2.** Stelle aus dem Epithelwall einer Revakzinationspustel (Haut eines älteren Mannes); bei *a* Nukleolarsubstanz beim Austritt aus dem Kern, bei *b* und *c* bereits ausgetretene Nukleolarsubstanz in weiterer Umwandlung. Hämalaun-Safranin.

**Fig. 3.** Stelle aus dem Epithelwall eines jungen Variolknötchens vor der Bläschenbildung; bei *a* und *b* Nukleolarsubstanz in verschiedenen Stadien des Austrittes aus dem Kern. Hämalaun-Safranin.

**Fig. 4.** Stelle aus dem Rand einer jungen Variolapustel nach Behandlung des Schnittes mit 15 Prozent Salzsäure. Während das Chromatingerüst fast völlig gelöst erscheint, werden die Nukleolen und die von ihnen abstammenden GK von der Salzsäure nicht angegriffen und treten dadurch um so deutlicher hervor. Hämalaun-Safranin.

**Fig. 5.** Stelle aus dem Epithelwall einer Erstimpflingspustel. Bei *a* zur Hälfte aus dem Kern ausgetretener Nukleolus, der sich noch rot färbt und kleine Chromatinbröckel angelagert zeigt, bei *b* vergrößerter Nukleolus im Kern mit kleiner zentraler Vakuole; bei *c*, *e*, *f* aus dem Kern ausgetretene Nukleolen, die den allmählichen Verlust der sich rot färbenden Komponente zeigen, wodurch der aus chromatischer Substanz bestehende Anteil des Nukleolus mehr hervortritt; bei *d* ausgetretener und in die Länge gezogener Nukleolus. Unnas modifizierte Methylgrün-Pyroninfärbung („Nuklein-Nukleolinmethode“).

#### Tafel II.

**Fig. 6.** Stelle aus einem Flachschnitt durch die Epithellage einer mit Variola vor etwa 30 Stunden infizierten Kaninchenkornea; man erkennt stellenweise den Austritt von Nukleolen aus dem Kern und den Übergang zu den als GK bezeichneten Gebilden in verschiedenen Stadien. Hämalaun-Safranin.

**Fig. 7.** Wie Fig. 6, doch waren in diesem Falle die Nukleolen innerhalb der Kerne durchweg deutlich zu sehen und durch die Färbung different hervorzuheben, während dies bei der Kornea, von der Fig. 6 einen Teil darstellt, nicht der Fall war. Hämalaun-Safranin.

**Fig. 8.** Sagittalschnitt durch die Epithellage einer vor 24 Stunden mit Vakzine infizierten Kaninchenkornea; bei *a*, *b*, *c* aus dem Kern ausgetretene Nukleolen, die sich noch wie die im Kern befindlichen mit Pyronin rot färben; bei *d*, *e*, *f*, *g* ausgetretene Nukleolen mit allmählichem Verlust der pyroninofilen Komponente in allen Stadien der Umfärbung. Unnas modifizierte Methylgrün-Pyroninfärbung.

**Fig. 9.** Sagittalschnitt durch die Epithellage einer vor 12 Stunden mit Vakzine infizierten Kaninchenkornea. Man erkennt die basale Lage der roten Nukleolen in den Kernen, von denen bei *a* und *b* je einer bereits teilweise seinen Austritt aus dem Kern vollzogen hat. Unnas modifizierte Methylgrün-Pyroninfärbung.

[Aus dem k. u. k. bakteriologischen Feldlaboratorium Nr. 33  
der k. u. k. Salubritätskommission Nr. 5 der Isonzoarmee.]  
(Präses: St.-A. Doz. Dr. V. Russ.)

## Über ein Verfahren der kulturellen Elektion von Paratyphus B-Bazillen auf stark alkalischem Nährboden.

Von

**Dr. Gustav Felsenreich,**

k. u. k. Oberarzt i. d. Res. (Mitglied der k. u. k. Salubritätskommission Nr. 5).

### Einleitung.

Wenn man feste Nährböden (Endo-Drigalski-Agar) stärker als gewöhnlich alkalisiert und dann z. B. Stuhlproben aufstreicht, so kann man wahrnehmen, daß das *Bacterium coli* auf solchen Platten nur ganz spärlich wächst, während verschiedene andere Keime in ihrem Wachstum nicht wesentlich durch den höheren Alkaleszenzgrad beeinflußt werden. Diese Tatsache ist bereits für Cholera-vibrionen hinlänglich bekannt und wir haben nun versucht, dieses Mittel auch zu einer elektiven Züchtung anderer pathogener Darmbakterien heranzuziehen.

Im Verlaufe dieser Versuche wurden wir auf ein ganz charakteristisches Verhalten der Paratyphus B-Bazillen aufmerksam, welches wir in der uns unter diesen Verhältnissen nur in beschränktem Maße zugänglichen Literatur nicht hervorgehoben fanden.

Mit zunehmender Alkalisierung des Drigalski-Agar beobachtet man an den Kolonien der pathogenen Vertreter der Typhus-Coli-Gruppe (*Bac. typhi abdominalis*, paratyphi A und B, giftiger und giftarmer Typus der Dysenterie), wie der gewöhnlich beobachteten Saprophyten des Darminhaltes eine allmähliche, wenn auch relativ verschieden starke Größenabnahme der Ansiedlung, während eine allfällige Schleimbildung bei bestimmten Arten dieser Gruppe auf einer solchen Platte eine ganz besonders kräftige Anregung erfährt. Die Stärke der schleimigen Wucherung

ist auch von der betreffenden Bakterienart abhängig; so ist sie auf mäßig alkalisierten Platten bei den verschiedenen, schleimig wachsenden Abarten des *Bacterium coli*<sup>1</sup> kräftiger als bei Paratyphus B, während sich dieses Verhältnis durch eine entsprechende Steigerung der Alkalimenge zugunsten dieser Bakterienart sehr ausgesprochen umkehrt. Andere nicht zu schleimiger Weiterwucherung befähigte Stämme werden bei richtig eingestelltem Nährboden in ihrem Wachstum völlig zurückgedrängt oder wachsen ausnahmsweise als spärliche kleine verkümmerte Kolonien, ohne die reichliche und kräftige Entwicklung derjenigen der Paratyphus B-Bazillen in nachteiliger Weise beeinflussen zu können.

### I. Vorversuche.

Die im folgenden ausführlicher beschriebenen Versuche geben die Grundlage für eine zweckentsprechende Zusammensetzung des Nährbodens, wie sie auch eine Stütze für die fast rein elektive Wirkung eines solchen Substrates speziell für die Paratyphus B-Bazillen bieten.

1. Versuch: Um den Einfluß verschieden alkalischer Nährmedien auf das Wachstum der pathogenen Vertreter der Typhus-Coli-Gruppe zu erkennen, wurden auf je 100 ccm Drigalski-Agar von normaler Alkaleszenz 2 bis 4 ccm 10prozentiger Natronlauge oder 2 bis 12 ccm Normalkalilauge zugesetzt. Auf solche Platten wird eine ziemlich dichte Aufschwemmung eines normalen Stuhlganges in physiologischer Kochsalzlösung verstrichen, in welcher geringen Mengen je einer Kultur von Typhus, Paratyphus A und B, Flexner- und Krusebazillen gleichmäßig enthalten waren. Von der gleichen Aufschwemmung werden Kontrollplatten mit normalem Drigalski-Agar beschickt.

Bei einem Zusatz von nur 2 ccm dieser Natronlauge entsprechen die Paratyphus B- und Flexner-Kolonien denjenigen der jeweiligen Kontrollplatten, während schon Typhus und Paratyphus A im Wachstum aber noch nicht in der Reichlichkeit des Angehens gehemmt waren; Kruse wächst nur mehr spärlich und ziemlich verkümmert. Bei 3 ccm Natronlauge findet sich Paratyphus B auf der Platte durch die Wachstumshemmung der normalen Stuhlflora fast in Reinkultur und seine Kolonien zeigen nach eintägigem Belassen bei Zimmertemperatur eine viel reichlichere Schleimbildung als gewöhnlich; Flexner, Typhus und Paratyphus A sind mäßig gehemmt, Kruse findet sich noch spärlicher und in noch kleineren Ansiedelungen. Bei einem Gehalte von 4 ccm dieses Alkali ist Paratyphus B gleichfalls fast in Reinkultur anzutreffen und die Schleimbildung bleibt

<sup>1</sup> Solche wurden unter anderem als *Coli immobilis capsulatus* (Wilde) beschrieben und dürften dem *Lactis aerogenes* nahestehen.

selbst im rasenförmigen Wachstum an der Stelle des Ösenausstriches eine sehr reichliche. Auf diesem Nährmedium sind die Kolonien der anderen pathogenen Vertreter jener Gruppe gegenüber den Kontrollplatten recht klein und nur mehr spärlich angegangen, wie auch die beigemengte normale Stuhlflora eine völlige oder fast völlige Hemmung in ihrer Entwicklung zeigt.

Ähnliche Verhältnisse beobachtet man bei Zusatz von Normalkalilauge, von welcher aber zur Erzielung ähnlicher Wirkungen naturgemäß entsprechend größere Mengen genommen werden mußten. Werden nun 2 ccm des Alkali auf 100 ccm Drigalski-Agar zugesetzt, so geht Shiga-Kruse schon spärlicher an, während die anderen pathogenen Stämme noch ebenso reichlich und nur etwas schwächer wie auf den Kontrollplatten wachsen; dagegen lassen die Paratyphus B-Bazillen schon eine reichlichere Schleimbildung bei den isolierten Kolonien erkennen. Bei Zusatz von 4 ccm erfolgt eine weitere Hemmung, nur der Flexner und Paratyphus B verhält sich wie in dem vorhergehenden Versuche; die schleimige Weiterwucherung des letzteren beginnt im Rasen erkennbar zu werden. 6 bis 8 ccm dieses Alkali hemmen schon allgemein die Ausbildung der Bakterienansiedlungen; ebenso ist auf diesem Nährboden die normale Stuhlflora sehr erheblich zurückgedrängt. Auch die während der eintägigen Bebrütung bei 37° C sich entwickelnden Paratyphus B-Kolonien sind gegenüber der Kontrolle deutlich in ihrem Größenmaße zurückgeblieben, dagegen erfolgt nach 24 stündigem Stehen bei Zimmertemperatur noch immer eine sehr kräftige Schleimwallbildung sowohl im Bereiche der isolierten Kolonien wie im Rasen. Bei 10 bis 12 ccm dieser Kalilauge gehen die Paratyphus B-Kolonien fast in Reinkultur an, und sind auch noch mit einem breiten Schleimwall versehen; die übrigen pathogenen Stämme, wie die normale Stuhlflora, wachsen als kaum erkennbare und nur sehr spärliche Ansiedlungen.

Diese beiden Versuchsreihen mit Natron- und Kalilauge wurden gleichzeitig angesetzt und unter Berücksichtigung völlig gleicher Bedingungen durchgeführt. Um zu einem ungefähr gleichartigen Resultate zu gelangen, mußte 8 bis 10 ccm Kalilauge entsprechend 4 ccm des anderen Alkali bei obiger Art des Verdünnungsmodus verwendet werden, woraus hervorgeht, daß hierbei im allgemeinen die Stärke des Alkali die wesentliche Rolle spielt und weniger die Art desselben. Immerhin zeigt ein Vergleich der Platten beider Serien eine etwas bessere Wirksamkeit der Kalilauge insofern, als der Unterschied zwischen der Hemmung pathogener Stämme, ausgenommen Paratyphus B, wie der normalen Stuhlflora und andererseits der viel geringeren Zurückdrängung der eintägigen Paratyphus B-Kolonien und ihrer besonders kräftigen Anregung zur schleimigen Weiterwucherung, bei dieser noch deutlicher hervortritt. Bei richtiger Wahl der Nährbodenzusammensetzung ist diese Schleimbildung eine so bedeutende, daß die gehemmt wachsenden Colikolonien kein Hindernis für die normale Weiterentwicklung sind, ja daß dieselben bei geringerer Isolierung von

den bei Zimmertemperatur sich stark ausbreitenden Schleimmassen einfach überwuchert werden.

II. Versuch: Hierbei wurde eine Paratyphus B-Emulsion einem normalen Stuhlgang in verschiedenen Mengenverhältnissen verrieben, so daß auf den Kontrollplatten ungefähr das Verhältnis von Paratyphus B zu Colikolonien wie 4:1, 3:1, 2:1, 1:1 und 1:2 erreicht wurde. Als Nährsubstrat ist der vorschraftsmäßige Nährboden nach Endo mit einem 1prozentigen Nutrosezusatz verwendet worden, dem Natron oder Kalilauge in steigender Konzentration zugefügt wurde. In diesem Falle gingen wir von der Lackmuslösung als Säureindikator deshalb ab, da dieselbe durch die hohen Alkaliwerte zum größeren Teil in der Siedehitze zerstört wird und sich dadurch die Colikolonien nicht mehr gut abheben. Auf je 100 ccm des Nährbodens wurde von der 10prozentigen Natronlauge 2, 4, 6, 8 und 10 ccm, von der Normalkalilauge 2, 6, 10, 12, 14, 16 und 18 ccm zugefügt.

Bei einem Zusatz von 2 ccm dieser Natronlauge ergab sich bei den Aufschwemmungen von 5 verschiedenen Paratyphus B-Stämmen kein wesentlicher Unterschied gegenüber den entsprechenden Kontrollplatten, sowohl was das Verhältnis von Paratyphus B zu Coli betrifft, als auch in bezug auf die Entwicklung der Kolonien. Bei der doppelten Menge Alkali tritt Coli schon sehr stark zurück und geht bei sämtlichen Versuchsreihen nur mehr vereinzelt an, während Paratyphus B mindestens ebenso reichlich wie auf den Kontrollplatten wächst und dessen Ansiedlungen nach 16stündiger Bebrütung bei 37° C. einen Durchmesser bis zu 2 mm erreichen. Bei weiterem Belassen dieser Platten bei Zimmertemperatur kommt es nun zu einem kräftigen Weiterwuchern unter Schleimbildung, wodurch diese Kolonien bis zu 7 mm im Durchmesser erzielen; das Wachstum im Rasen bleibt ein verhältnismäßig schwaches, 6 ccm der Natronlauge bewirken eine fast völlige Hemmung des Coli, so daß Paratyphus B fast in Reinkultur angeht; dabei sind die Kolonien des letzteren noch ebenso reichlich wie auf den Kontrollplatten vorzufinden und erreichen nach 16stündigem Wachstum bei 37° C einen Durchmesser von 1 mm; bei nachfolgendem 2 wöchentlichen Belassen der Platten bei Zimmertemperatur erfolgt nur eine ganz geringfügige Weiterwucherung in der Form eines schleimigen Walles. Eine noch stärkere Hemmung erhält man bei Zusatz von 8 bis 10 ccm dieses Alkali, wobei wohl Coli fast ausnahmslos völlig zurückgedrängt bleibt, aber auch der Paratyphus B so ungünstige Verhältnisse vorfindet, daß derselbe fast nur mehr im Rasen wächst und bei Zimmertemperatur kaum mehr zu einem schleimigen Weiterwuchern neigt.

Einen günstigeren Einfluß auf den Paratyphus B und keine so scharfe Abstufung in der Wirkung zeigt die folgende Reihe mit Zusatz von Normalkalilauge. 2 bis 6 ccm derselben bedingen ein reichlicheres Angehen des Paratyphus B als auf den betreffenden Kontrollplatten, wie eine mäßige Zurückdrängung des Coli. Nach 2wöchentlichem Aufenthalte bei Zimmertemperatur kommt es von den nach 16stündiger Bebrütung bei 37° C angewucherten Bakterienansiedlungen zu einem besonders kräftigen, schleim-

migen Wachstum, sobald 6 ccm dieses Alkali zur Verwendung gelangen. Hierbei werden die Kolonien nach 2 Wochen bis 1 cm breit; ebenso ist auch das Weiterwachsen dieser Bazillen im Rasen ein sehr kräftiges. Bei einem Zusatz von 10 ccm der Kalilauge tritt Coli fast völlig zurück, seine Kolonien stehen nur mehr ganz vereinzelt und sind stark verkümmert, dagegen wachsen die Paratyphus B-Kolonien schon nach 16 stündiger Bebrütung bis zu einer Breite von 2 mm und darüber aus und sind gegenüber der Kontrolle sehr reichlich angegangen. Ihr Zentrum ist leicht rötlich tingiert, entsprechend einem metallisch glänzenden Flecke an der Oberfläche. Auf diesen alkalisierten Platten wächst der Schleim nach 2 wöchentlichem Stehen bei Zimmertemperatur bis zu einer Breite von 7 mm aus, wie auch das scheinige Weiterwuchern im Rasen währenddessen kräftig anhält und eine Überwucherung der normalen Stuhlflora selbst an dieser Stelle bewirkt. Bei einer Steigerung auf 12 ccm sind die noch ebenso reichlich angegangenen Paratyphus B-Kolonien nach der üblichen Bebrütungszeit nur mehr etwa  $1\frac{1}{4}$  mm breit, das rötliche Zentrum ist auf eine kleine Partie beschränkt ohne gleichzeitiger Entwicklung eines entsprechenden, metallisch glänzenden Fleckes. Bei weiterem 2 wöchentlichen Aufenthalte bei Zimmertemperatur erhält man dieselben Bilder wie auf den nächst niedriger alkalisierten Platten mit gleich kräftiger Überwucherung der nur ganz vereinzelt aufgegangenen, verkümmert gebliebenen Colikolonien. Eine weitere Steigerung der Alkalisierung durch 14 und 16 ccm dieser Lauge bedeutet schon eine wesentliche Hemmung der Paratyphus B-Bazillen unter völliger Zurückdrängung der Coli; erstere sind nur mehr als kleine, wenig isolierte Ansiedlungen angegangen. 18 ccm gestatteten nur mehr ein ganz schwaches, vereinzelt Wachstum der Paratyphus B-Bazillen.

Vergleichsweise wurde je eine Platte dieser verschiedenen alkalisierten Nährsubstrate auch mit *Bac. suipestifer* beimpft, welcher gleichfalls derselben Stuhlprobe verrieben war. Dieser Stamm hatte in seinen Kolonien ebenfalls die Eigenschaft, nach einer Bebrütung bei 37° C und einem weiteren Aufenthalte bei Zimmertemperatur in der Form eines Schleimwalles weiterzuwuchern, welcher aber im Gegensatz zu demjenigen der Paratyphus B-Bazillen bloß sektorenweise auftritt und auch in diesen Abschnitten nur eine relativ geringe Ausbildung erfährt. Wahrscheinlich beruht darauf das Eintreten einer Hemmung schon auf etwas mäßiger alkalisierten Platten. Während derselbe auf einem Nährsubstrate mit 6 ccm Kalilauge eine recht gute Anreicherung und eine deutliche Anregung zur schleimigen Weiterwucherung gegenüber einem schon sichtlich gehemmten Coli erfährt, bleibt diese günstige Beeinflussung bei 4 bis 6 ccm Natronlauge oder 10 ccm des anderen Alkali auf ein ziemlich geringes Maß beschränkt.

Überblickt man die Ergebnisse dieser Versuchsreihe, so erweist es sich bei richtig dosierter Alkaleszenz des Nährbodens als irrelevant für die Reichlichkeit des Angehens von Paratyphus B-Kolonien, ob Coli in einem relativ größeren oder geringeren Verhältnis zugesetzt wurde. Dieser vermag auch bei überwiegendem Vorhandensein auf den alkalischen Platten nur mehr ganz vereinzelt und kümmerlich anzugehen, sobald auf 100 ccm

des Nährsubstrates 4 ccm der Natronlauge oder 10 ccm dieser Kalilauge zugesetzt werden, während das Optimum für den Paratyphus B erst bei 4 bis 6 ccm Natronlauge und 10 bis 12 ccm Kalilauge gefunden wurde. Immerhin liegt noch in diesem Versuche der Alkaleszenzpunkt, bei welchem der Coli gerade angeht, ganz nahe demjenigen, welcher das Wachstum des Paratyphus B am besten fördert. Ein weiteres Auseinanderschoben dieser beiden Grenzwerte bleibt einer späteren Verbesserung der Nährbodendarstellung vorbehalten.

III. Versuch: Während im vorhergehenden ein Stuhlgang mit gewöhnlicher Coliflora zur Verwendung kam, wurde in den folgenden Experimenten eine Probe benützt, welche außerdem Coli capsulatus enthielt, da nach dem vorigen angenommen werden mußte, daß durch das schleimige Wachstum desselben eine größere Anpassungsfähigkeit an ein solches Nährsubstrat bestünde. Außerdem wurde eine möglichst hohe Verdünnung des Paratyphus B in der Stuhlaufschwemmung angestrebt und dies durch den folgenden Modus zu erreichen gesucht: Der Stuhl wurde durch etwas Kochsalzlösung in eine dünnbreiige Masse verwandelt und dann in einer Menge von je 3 bis 4 ccm in 10 sterilen Petrischalen verteilt. Die erste Aufschwemmung wurde ungefähr in dem Verhältnis von 1 Paratyphus B: 2 Coli durch entsprechendes Zufügen der Emulsion dieses pathogenen Bakteriums zu dem Inhalte der ersten Petrischale bewerkstelligt. Nachdem eine gleichmäßige Verteilung hergestellt war, wurde davon eine Öse entnommen und dieses Material in der folgenden Stuhlprobe verrieben; dieser Vorgang wurde solange wiederholt, bis auf diese Art 10 Verdünnungen hergestellt waren, wobei unter den letzteren nur mehr ganz vereinzelt Paratyphus B-Bakterien vorhanden sein konnten, da jedesmal auf 3 bis 4 ccm dünnbreiiger Stuhlaufschwemmung nur eine Öse der vorangehenden Probe kam und von dieser erst nach sorgfältiger Verteilung der hineingeimpften Bakterienmenge neuerdings eine Öse für die nächst höhere Verdünnung entnommen wurde. Von jeder dieser 10 Verdünnungen sind je 2 Kontrollplatten auf gewöhnlichem Drigalski-Agar hintereinander mit einem und demselben Platinspatel gestrichen worden, um einen sicheren Überblick über die Verteilung der beiden hier hauptsächlich interessierenden Bakterienarten zu gewinnen. Hierbei ergab sich, daß auf diesen Kontrollplatten in der 1. Verdünnung 1 Paratyphus B- auf durchschnittlich 2 Coli-kolonien anging, daß auf beiden Platten der 2. im ganzen 3 und auf denjenigen der 3. und 5. Verdünnung nur je 1 Paratyphus B-Kolonie sich entwickelt hatte. Beide Kontrollplatten der 4., 6., 7., 8., 9. und 10. Verdünnung zeigen ausschließlich die Coli der Stuhlaufschwemmung und keinen Paratyphus B. Aus Gründen der Materialersparnis wurde von jeder dieser

10 Verdünnungen nur je eine der verschieden stark alkalisierten Platten beimpft, da durch die Zurückdrängung der Coli auf denselben eine genügende Gewähr für das Angehen dieser pathogenen Bakterienart schon auf je einer Platte geboten ist. Zur Verwendung gelangten 5 ungleich alkalisierte Nährsubstrate, und zwar kamen auf je 100 cm des Nährbodens, welcher wie in dem vorherigen Versuche zusammengesetzt war, 4 bis 6 ccm 10prozentiger Natronlauge und 8, 10 und 12 ccm Normalkalilauge.

Tabelle I.

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10. Verdg.
Kontrolle . . . . .	1 B : 2 C	3 B	1 B	B —	1 B	B —	B —	B —	B —	B —
4 ccm 10% NaOH .	1 B : 1 C	1 B : 10 C	2 B	2 B	1 B	—	—	—	1 B	—
6 „ „ „	3 B : 1 C	1 B : 10 C	3 B	6 B	2 B	—	—	—	—	1 B
8 „ „ n KOH	2 B : 1 C	1 B : 20 C	—	—	2 B	—	—	—	—	—
10 „ „ „	2 B : 1 C	1 B : 10 C	2 B	1 B	2 B	—	—	—	—	—
12 „ „ „	B	B	4 B	6 B	6 B	1 B	1 B	—	3 B	3 B
	fast rein	sehr reichlich								

B = Bacillus paratyphi B. C = Bacillus coli. Die arabischen Ziffern entsprechen der Anzahl der angegangenen Kolonien. — = einem völligen Fehlen von Paratyphus B-Ansiedlungen.

Wie aus dieser tabellarischen Übersicht hervorgeht, stehen bei einem Zusatz von 4 ccm dieser Natronlauge die Paratyphus B-Kolonien zu denjenigen des Coli in der 1. Verdünnung im Verhältnis von 1:1 gegenüber einem von 1:2 auf den Kontrollplatten. Der Coli capsulatus ist, selbstverständlich wie in allen anderen Paratyphus B-Verdünnungen, auf dem gleich zusammengesetzten Nährsubstrate, im Gegensatz zu den früheren Erfahrungen mit dem normalen Coli, ziemlich gut angegangen, doch vermag er keinen Schleimwall wie auf den gewöhnlichen Nährböden mehr zu bilden. Seine Kolonien zeigen starken Metallglanz, während diejenigen des Paratyphus B glatt und feucht glänzend bleiben. Letztere zeigen noch eine deutliche Hemmung in ihrem Wachstum durch die benachbarten Colikolonien, wodurch auch der Coli dieselben im Rasen völlig zu überwuchern vermag. In der zweiten Verdünnung ist ein Verhältnis von 1 Paratyphus B zu 10 Colikolonien erreicht, während auf beiden Kontrollplatten im ganzen nur 3 Kolonien der pathogenen Bakterienart angegangen sind. Bei der 3., 4., 5. und 9. Verdünnung wachsen noch vereinzelt Paratyphus B-Kolonien aus. Auf unserem Nährbodensubstrate mit 6 ccm Natronlauge ist der Coli capsulatus ziemlich stark gehemmt, so daß die Paratyphus B-Bazillen aus dem Rasenausstrich gut herauszuwuchern vermögen und ein etwas reichlicheres Angehen wie eine kräftigere Ausbildung ihrer Ansiedlungen als auf dem schwächer alkalisierten Nährboden aufweist. Bei einem Zusatz von 8 ccm Kalilauge ist der Coli noch nicht wesentlich gehemmt,



wie der Paratyphus B nur mäßig angereichert. Eine höhere Alkalisierung mit 10 ccm dieses Alkali bewirkt eine mäßige Zurückdrängung des Coli, aber schon eine ziemlich kräftige Förderung des Paratyphus B sowohl in der Reichlichkeit des Angehens wie auch in der üppigeren Ausbildung der Kolonien. Erst 12 ccm geben ein befriedigendes Resultat: Der Coli capsulatus ist stark gehemmt, so daß der Paratyphus B in der 1. und 2. Verdünnung durch ein kräftiges, schleimiges Weiterwachsen im Rasen ersteren zu überwuchern vermag und selbst noch in der höchsten Verdünnung vereinzelt nachweisbar bleibt. Ob die positiven Befunde, welche sich bei der 9. und 10. Verdünnung auf den verschiedenen alkalisierten Nährsubstraten noch hier und da einstellen, voll zu bewerten sind, erscheint fraglich. Als die wahrscheinlichste Erklärung wäre ein zufälliges Zusammentreffen mehrerer begünstigender Umstände anzunehmen, da wir glauben, einen technischen Fehler bei der Genauigkeit in der Durchführung dieser Verdünnungen ausschließen zu können. Daß aber die Abnahme der Paratyphus B-Kolonien entsprechend den Verdünnungen auf einem und demselben Substrate keine dem Verdünnungsgrade angemessene ist, darf nicht verwundern. Es muß nämlich hervorgehoben werden, daß eine der verimpften Bakterienmenge relativ entsprechende Anzahl von Kolonien im allgemeinen nicht erwartet werden darf, da bei bakterienreichem Ausgangsmaterial ein viel größerer Prozentsatz von Keimen nicht zur Weiterentwicklung gelangt als bei stärkerer Verdünnung, wobei eine relativ größere Anzahl von Bakterien zu Kolonien auswächst. Die Ursache hierfür dürfte vorwiegend in der schädlichen Beeinflussung durch die Stoffwechselprodukte benachbarter gleichartiger oder differentier Bakterienarten zu suchen sein, welcher bei höheren Verdünnungswerten eine viel geringere Bedeutung zukäme.

Zusammenfassend läßt sich aus diesen Versuchsreihen hervorheben, daß bei solcher Nährbodendarstellung der Zusatz von 12 ccm Normalkalilauge die besten Bedingungen schafft einerseits, um außer dem gewöhnlichen Coli auch Coli capsulatus zurückzudrängen, andererseits um den Paratyphus B zu reichlichem und kräftigem Angehen selbst bei einer viel spärlicheren Verteilung zu veranlassen, bei welcher derselbe auf den Kontrollplatten sicher nicht mehr anzufragen vermag.

IV. Versuch: Ein Parallelversuch zu dem vorhergehenden mit einem Nährboden, bei welchem aber der Zusatz von Fuchsinlösung, Natriumsulfit und Sodalösung weggelassen wurde, ergab ein ungünstigeres Resultat in bezug auf die Zahl der positiven Platten wahrscheinlich deshalb, weil die Paratyphus B-Kolonien bei einer geringeren Anregung zur schleimigen Weiterwucherung stark zurückgeblieben sind.

V. Versuch: Eine identische Anordnung zu Versuch Nr. III beweist, daß die Stärke der Alkalisierung bei einem Zusatz von 12 ccm Normalkalilauge zu 100 ccm dieses Nährsubstrates auch nach oben den richtigen Grenzwert darstellt.

Tabelle II.

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10. Verdg.
Kontrolle . .	B+	B+	B+	B-	B-	B-	B-	B-	B-	B-
12ccm nKOH	B+++	B++	B++	B+	3 B	2 B	1 B	-	-	-
14 „ „	B+++	B++	B++	B+	3 B	2 B	-	-	-	-

Bezeichnungen wie bei Tabelle I.

Hierfür stand ein Stuhlgang mit *Coli capsulatus* nicht zur Verfügung, weswegen in der Tabelle die Angabe des Verhältnisses zwischen *Paratyphus B* und *Coli* fehlt, da auf den alkalisierten Platten der gewöhnliche *Coli* überhaupt nicht angegangen war. Es entspricht daher B+++ einer sehr reichlichen Reinkultur und B++ wie B+ einer spärlichen Entwicklung dieser Kolonien. Dieselbe blieb auf dem stärker alkalisierten Nährboden gegenüber derjenigen auf den schwächer alkalisierten Platten mäßig zurück. Parallel zu den Plattenkulturen, auf welchen auch ganz isolierte Kolonien erzielt werden, wurde eine gleiche Materialmenge aber nur als Rasen auf ebensolchen Platten mit 12 ccm dieser Lauge ausgebreitet. Obwohl *Paratyphus B* auch darauf rein angegangen war, erwies sich die 6. und 7. Verdünnung bei dieser Methodik als negativ.

VI. Versuch: Um auch einen annäherenden zahlenmäßigen Überblick für den Wert dieser Methode einer Elektion zu gewinnen, wurde folgende Anordnung gewählt: Als Nährsubstrat kam dasselbe wie bei dem III. und V. Versuch mit einem Zusatz von 12 ccm Normalkalilauge zur Verwendung. Die fertig gegossenen Platten wurden aber noch 2 Tage lang bei Zimmertemperatur vor Licht geschützt stehen gelassen, da sich herausgestellt hatte, daß dieser Vorgang den Wert derselben noch erhöht. Als Kontrolle wurden gewöhnliche Endplatten benutzt. Bei der Herstellung der Verdünnungen wurde von der Verwendung einer Stuhlprobe Abstand genommen und auf einfache Emulsionen von Schrägagarkulturen eines *Coli* und *Paratyphus B* gegriffen, da hierdurch ein einheitlicheres Resultat und eine leichtere zahlenmäßige Darstellung desselben erzielt wird. Nachdem die beiden Aufschwemmungen 7stündiger Kulturen durch einen entsprechenden Zusatz physiologischer Kochsalzlösung makroskopisch gleich dicht gemacht waren, wurden von der *Paratyphus B*-Emulsion Verdünnungen zwischen  $\frac{1}{10}$  bis  $\frac{1}{3 \cdot 200\,000}$  und von derjenigen des *Coli* von  $\frac{1}{1\,000}$  und  $\frac{1}{10\,000}$  hergestellt. Von den verschiedenen Kombinationen dieser Aufschwemmungen, wie auch von den einfachen, unvermengten zur Kontrolle, wird nun je eine volle, gleichgroße Öse auf eine alkalische wie auch eine gewöhnliche Endplatte verstrichen und dann ein Teil des Materials mit

dem Spatel ausgebreitet. Gleichzeitig wurde von je einer abgemessenen Menge der einfachen Verdünnungen eine Schüttelkultur in Gelatineplatten angelegt, um die Keimzählung durchzuführen.

Tabelle III.

	$1/10$	$1/100$	$1/1000$	$1/10000$	$1/100000$	$1/1000000$	$1/10000000$	$1/100000000$	$1/1000000000$	$1/10000000000$	$1/100000000000$	$1/1000000000000$	$1/10000000000000$	$1/100000000000000$
A	+++	++	+	+	15	7	3	1	2	—	1	1	—	1
B	.	.	.	.	.	13	4	.	3	.	1	.	.	.
C	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	—	1	.
K <sub>1</sub>	+++	++	+	+	34	24	6	—	1	2	—	—	2	2
K <sub>2</sub>	3	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
K <sub>3</sub>	.	.	.	.	.	1	—	.	—	—	—	—	—	.

Die Bruchzahlen an der Abszisse entsprechen dem Verdünnungsgrade der Paratyphus B-Emulsion. Ausstrich der jeweiligen Verdünnung der Paratyphus B-Emulsion, vermischt mit dem gleichen Volumen der konzentrierten (A) der 1000 fach (B) oder 10 000 fach (C) verdünnten Coliemulsion auf den alkalischen Platten. K<sub>1</sub> Ausstrich der reinen Verdünnungen der Paratyphus B-Emulsion auf den alkalischen Platten. K<sub>2</sub> Ausstrich des Bakteriengemenges A auf gewöhnlichem Endoagar. K<sub>3</sub> Ausstrich des Bakteriengemenges C auf gewöhnlichem Endoagar. +++ = besonders üppiges Wachstum. ++ = sehr reichliches Wachstum. + = ziemlich reichliches Wachstum. Die arabischen Ziffern in den Rubriken entsprechen der Anzahl angegangener Paratyphus B-Kolonien. — = fehlendes Paratyphus B-Wachstum. . = nicht versuchte Kombination.

In dieser tabellarischen Übersicht brauchte man auf das Verhalten des Coli nicht einzugehen, da derselbe auf dem alkalischen Nährsubstrate, gleichgültig ob Paratyphus B reichlich vorhanden war oder fehlte, nicht anging. Dagegen wächst er bei Ausstrich der verschiedenen Bakterienmengen von K<sub>2</sub> auf gewöhnlichem Endo-Agar sehr reichlich; mäßig reichlich bleibt er in diesem Falle bei einer 2000fachen und ziemlich spärlich bei einer 20000fachen Verdünnung der Ausgangsemulsion nachweisbar.

Noch viel deutlicher als in den vorhergehenden Versuchen tritt hier die Wirksamkeit unseres Nährbodens hervor, sobald man einen Vergleich der alkalischen Platten mit den Ausstrichen der reinen Paratyphus B-Emulsionen (K<sub>1</sub>) und denjenigen nach Mischung dieser Verdünnungen mit denen des Coli (A, B und C) anstellt. Berücksichtigt man, daß durch den Zusatz einer gleichen Volummenge einer der Coliemulsionen die erstere auf die Hälfte reduziert wird, so erhält man bis zur Paratyphus B-Verdünnung von 1:50000 fast völlig entsprechende Werte, d. h., daß auf unserem Nährboden diese Bazillen auch bei sehr starkem Überwiegen der Coli im Ausgangsmaterial fast ebenso reichlich und kräftig angehen, wie aus der identischen reinen Paratyphus B-Emulsion ohne Beimengung fremder Keime. Daß bei einer weiteren Steigerung der Verdünnung — in diesem Falle von 1:50000 bis zu 1:3 200 000 — noch immer verein-

zette Paratyphus B-Kolonien wachsen können, ließe sich damit begründen, daß bei einer so starken Isolierung der Keime es mehr von dem Zufall abhängig ist, ob in der verarbeiteten, relativ sehr geringen Materialmenge ein oder mehrere Bakterien vorhanden sind, welche auf einer Platte noch angehen. Daß selbst nach längerem Stehen der Aufschwemmungen keine makroskopisch erkennbare Spontanagglutination aufgetreten war, soll besonders hervorgehoben werden. Da bei dieser Methodik die Paratyphus B-Bazillen viel weniger rasch verdünnt werden als bei den früheren Versuchen und hierdurch ein allmählicher Übergang zu den negativen Proben erzielt wird, so erweist sich der Unterschied zwischen den Ausstrichen der gemischten Emulsionen beider Bakterienarten auf gewöhnlichen Endo-Platten, obwohl sie auf denselben über eine viel größere Plattenoberfläche wie schon in den früheren Versuchen stattfanden, und denjenigen auf unseren alkalischen um so deutlicher und sinnfälliger. Im Gegensatze hierzu waren auf der Kontrolle ( $K_2$ ) von der 1. Paratyphus B-Verdünnung durch die Überzahl der Coli nur 3 Kolonien der pathogenen Bakterienart und von der 2. wie 3. nur mehr je eine nachweisbar. Die folgenden Verdünnungen blieben mit einer einzigen Ausnahme stets negativ; dieselbe läßt sich aber wohl begründen, da in diesem Falle eine Mischung der 6. Paratyphus B-Verdünnung mit der 1000 fach verdünnten Coliemulsion stattfand und infolge der viel geringeren Colimenge erstere Bazillen günstigere Wucherungsverhältnisse hatten. Doch erschöpft sich diese ohnehin nur verschwindend kleine Wirkung, eine Kolonie auf der Kontrolle gegenüber 13 bei derselben Kombination der Emulsionen auf unserem alkalischen Substrate, schon bei der darauffolgenden Verdünnung. Ein günstigeres Ergebnis bei Verwendung der 10 000 fach verdünnten Coliemulsion konnte infolge der dabei verwendeten, allzu starken Paratyphus B-Verdünnung nicht ersichtlich werden.

Um nun den Vorteil der Elektion auch zahlenmäßig darlegen zu können, wurden von jeder der beiden Emulsionen in entsprechenden Verdünnungen Gelatineschüttelplatten angelegt, wobei sich für die unverdünnte Paratyphus B-Emulsion etwa 1000 Millionen und für die entsprechende Coliaufschwemmung etwa 900 Mill. Keime im Kubikzentimeter berechnen lassen. Die positiven Resultate, wie sie in der Tabelle ersichtlich werden, lassen sich ihrer Verlässlichkeit nach unschwer in 2 Gruppen einteilen; von diesem Gesichtspunkte aus unterscheiden wir im folgenden zwischen einem sicheren und einem nur gelegentlich zu erwartenden positiven Untersuchungsergebnis und sehen in diesem Falle als Grenzwert die Paratyphus B-Verdünnung von 1:50 000 für die Elektion auf alkalischen Platten und diejenige von 1:100 für die Züchtung auf gewöhnlichem Endo-Agar an. Bei diesen Grenzwerten kann man annehmen, daß bei Einhalten derselben unter gleichen Verhältnissen noch ein verlässliches Resultat erreichbar ist. Daß ersterer nicht zu hoch gegriffen ist, ergibt sich daraus, daß bis zu demselben eine stufenweise Abnahme der Anzahl angegangener Kolonien entsprechend dem Abfall der Verdünnungen eingehalten bleibt, während von nun an nur mehr Zufallsbefunde, wie sie vereinzelt gewachsene Kolonien darstellen können, folgen. Als einen solchen rechnen wir auch die eine Paratyphus B-Kolonie, welche auf gewöhnlichem Endo-Agar bei einer Ver-

dünnung von 1:500 noch angegangen war, da der Abfall von der 1. zur 2. Verdünnung auch schon kein entsprechender ist und es sich nur um eine vereinzelt Kolonie handelt. Dagegen zählen wir diesen Fall ebenso wie die vereinzelt positiven Befunde in den höheren Verdünnungen auf den alkalischen Platten in die Gruppe der nur gelegentlich zu erwartenden positiven Ergebnisse. Zur ersteren Gruppe gehörte jedoch noch der eine positive Befund aus der 3. Kontrolluntersuchung ( $K_3$ ) bei einer Verdünnung von 1:10 000 der Paratyphus B-Emulsion, da hierbei wegen der 1000fach verdünnten Coliaufschwemmung die Relation von etwa 1 Paratyphus B zu 10 Coli besteht und deswegen aus dem vorhergehenden die Konstanz dieses Resultates aller Wahrscheinlichkeit nach zu erwarten ist. Die Bedingungen für einen sicheren positiven Ausfall der Untersuchungen auf gewöhnlichen Endo-Platten wären demnach, daß der Paratyphus B zu Coli nicht in einem viel ungünstigeren Verhältnis wie 1:100 steht, wobei aber ersterer in ziemlich starker Konzentration vorhanden sein muß; in unserem Falle etwa  $5\frac{1}{2}$  Millionen Keime im Kubikzentimeter des Untersuchungsmaterials. Letztere Zahl ließ sich nur dann wie bei  $K_3$  herunterdrücken, wenn die Relation von 1 Paratyphus B zu 10 Coli vorhanden war. Die Berechnung ergibt für diese Eventualität eine Anzahl von etwa  $56\frac{1}{2}$  Millionen Paratyphus B-Bazillen im Kubikzentimeter. Ein viel günstigeres Bild erhält man bei einem Vergleich dieser Zahlen mit denjenigen, welche sich durch die Elektion ergeben. Ein positives Resultat ist mit derselben bei einer mindest ebenso großen Sicherheit auch dann noch zu erwarten, wenn die Anzahl der Paratyphus B-Bazillen zu den Coli ungefähr in einem Verhältnis von 1:50 000 steht und im Kubikzentimeter des Impfmateri als nur mehr etwa 11 Millionen Paratyphus B-Keime vorhanden sind. Bei einer Verringerung der Colimenge (B) erhält man ein nur unwesentlich besseres Ergebnis. Gelegentlich lassen sich mit unserer Methodik die pathogenen Keime aber noch bei einer Relation derselben zu den Coli von 1:3 200 000 und einem Vorkommen von etwa 200 000 Paratyphus B-Bazillen im Kubikzentimeter nachweisen.

Zur Vervollständigung wurde in einem Parallelversuch von ebensolchen Verdünnungen einer Paratyphus B-Emulsion ohne einen Zusatz von Colibazillen auf unseren alkalischen Nährboden und auf gewöhnliche Endo-Platten ausgestrichen. Es zeigt sich hierbei, daß auf dem ersteren Substrate ungefähr  $\frac{1}{6}$  der auf den gebräuchlichen Platten angegangenen Kolonien gewachsen war. Diese hohe Alkaleszenz ist also für die ersten Stadien der Entwicklung von Paratyphus B-Kolonien kein direkter Vorteil, wenn auch nachträglich die Weiterwucherung bei Zimmertemperatur eine so kräftige Förderung erhält. Dieser relativ geringfügige Nachteil wird aber durch die völlige oder fast völlige Zurückdrängung der Stuhlflora so weit überkompensiert, daß man mit dieser Methode trotzdem ein 500- bis 6000-fach besseres Resultat als mit den gewöhnlich geübten Verfahren erzielt. Wahrscheinlich könnte ein noch besseres Ergebnis erhalten werden, wenn auf die Platten eine größere Materialmenge ausgebreitet würde, was bei der scharfen Zurückdrängung der Coli ohne weiteres durchzuführen wäre. Doch wurde im Interesse der einheitlichen Durchführung dieser Experimente davon Abstand genommen.

7\*

Ein Überblick über diese Versuchsreihe, bei welcher Coli durch eine weitere Verbesserung der alkalischen Platten völlig zurückgedrängt wird, beweist die deutliche Überlegenheit dieser Methode gegenüber den gebräuchlichen Kulturverfahren. Die Paratyphus B-Bazillen gehen selbst in sehr geringer Verteilung bei gleichzeitigem, reichlichen Vorhandensein von Coli fast ebenso gut wie ohne Beimengung fremder Keime auf unserem Nährsubstrate an. Eine Schädigung dieser Bakterien durch den stark alkalischen Nährboden ist in ganz geringfügigem Maße, und zwar nur zu Beginn der Kolonieentwicklung nachweisbar, während die Ansiedlungen im weiteren Verlaufe der Kultur eine besonders kräftige Wachstumsanregung erfahren. Dieser Umstand wie der Vorteil, den sie aus der Zurückdrängung der übrigen Stuhlflora ziehen, vermag jenen Nachteil weit zu kompensieren. Eine Verringerung der Menge zugesetzter Coli hat bei Anwendung der alkalischen Platten nur eine geringe Bedeutung, während sie bei Verwendung der üblichen scharf hervortritt. Es läßt sich mit dieser Elektionsmethode ein 500- bis 6000fach günstigeres Resultat als mit dem gebräuchlichen Verfahren erzielen. Während bei Verwendung von gewöhnlichem Endo-Agar die Paratyphus B-Bazillen ungefähr bei einem Verhältnis zu Coli von 1:100 und einer Konzentration von etwa  $5\frac{1}{2}$  Millionen Paratyphus B-Bazillen im Kubikzentimeter des Untersuchungsmaterials mit einer gewissen Sicherheit nachweisbar sind, gehen dieselben auf unseren Platten selbst bei einer Relation zu den Colibazillen von 1:50 000 und einer Keimzahl von etwa 11 000 000 Paratyphus B-Bazillen im Kubikzentimeter unter sonst gleichen Bedingungen noch verläßlich an. Gelegentlich wächst diese pathogene Bakterienart auf dem üblichen Endo-Agar bei einem Verhältnis zu Coli von 1:500 und einer Anzahl von etwa 1000 Millionen Keimen im Kubikzentimeter. Auf den alkalischen Platten können sich dagegen die Paratyphus B-Bazillen noch bei einer Relation von 1:3 200 000 Coli und einer Keimzahl von nur etwa 200 000 Paratyphus B-Bazillen im Kubikzentimeter des Untersuchungsmaterials nachweisen lassen.

## II. Darstellung des Nährbodens.

Im Verlaufe der vorher angeführten Versuche, wie während der praktischen Erprobung der Elektionsmethode an Stuhl und Urin des einlaufenden Untersuchungsmaterials bewährten sich einige Modifikationen unseres zuerst angewandten, alkalischen Nährbodens, welche im folgenden eine zusammenfassende Darstellung finden sollen.

2 kg fettfreies, gut ausgelöstes Rindfleisch wird am besten mit einer Fleischmaschine fein zerstückelt und mit Brunnenwasser gekocht; dabei ist darauf zu achten, daß das Fleischwasser nach 3stündigem Sieden, even-

tuell unter entsprechendem Auffüllen, auf 4 l eingedampft wird. Jetzt filtriert man durch ein dreifach gelegtes Filtrierpapier und läßt über Nacht stehen, um das an der Oberfläche sich noch gelegentlich ansammelnde Fett vollständig abzuschöpfen. 1 l dieser Fleischsuppe mit 30 g Stangenagar, 10 g Pepton (Witte), 10 g Nutrose und 5 g Kochsalz wird im Dampf bei 100 bis 105° C gerade bis zur Lösung des Agar-Agar erhitzt, mittels 10prozentiger Natronlauge fast bis zum Phenolphthaleinpunkt (hellrosa) neutralisiert und erhält dann noch einen Zusatz von 120 ccm Normalkalilauge. Der Nährboden kommt wieder in den Dampftopf bis zur völligen Klärung der Flüssigkeit zurück; durchschnittlich werden 1½ l durch 3 Stunden, weniger entsprechend kürzer zu erhitzen sein. Der geklärte, aber durch den Alkalizusatz bräunlichschwarz gefärbte Nährboden wird durch angefeuchtete, im Dampf vorgewärmte Watte über einem verzinnten, nicht kupfernen Drahtsieb filtriert. Der Agar läßt sich jetzt unbeschadet seiner Güte bei Zimmertemperatur sterilisiert aufbewahren oder man kann sofort zum Ausgießen der Platten schreiten. Hierzu wird der benötigten, verflüssigten Menge des Agar 1½ Prozent Milchzucker zugesetzt, dann 20 Minuten im Dampf sterilisiert, worauf weiters ½ Prozent einer 10prozentigen, alkoholischen Fuchsinlösung, 1 Prozent einer 10prozentigen Sodalösung und 4 Prozent einer 10prozentigen Natriumsulfitlösung zugefügt werden; jetzt sterilisiert man neuerdings 20 Minuten und gießt schließlich in Platten aus. Der Nährboden ist anfänglich bräunlichgelb und wird erst nach 1tägigem Stehen bei Zimmertemperatur kirschrot. Die ausgegossenen Platten sind vor Licht geschützt durch ungefähr 2 Tage bei Zimmertemperatur aufzubewahren und können dann für die Kultur benützt werden.

Durch das starke Alkali wird ähnlich wie bei dem Blutagar nach Dieudonné Ammoniak frei, und zwar weniger unmittelbar nach dem Zusatz der Lauge als bei der darauf folgenden Erhitzung. Ebenso scheint bei einem längeren Belassen der Platten bei Zimmertemperatur noch Ammoniak abzdampfen; jedenfalls bedeutet diese Maßregel eine Abschwächung der alkalischen Wirkung des Nährbodens. Dies ist von einer gewissen Bedeutung, da es sich bei der mehrfachen Verlegung des Standortes unseres Laboratoriums als vorteilhaft erwies, die Platten bald etwas längere, bald kürzere Zeit stehen zu lassen und so eine bequeme Anpassung an die bei einem solchen Wechsel immer etwas differenten Verhältnisse zu erreichen. Die Schwankungen bewegten sich zwischen 1 bis 4tägigem Belassen der Platten bei Zimmertemperatur vor der Beimpfung; diese Zeitangabe erstreckt sich aber nur auf die nötige Minimalzeit, da die Platten auch 1 oder 2 Tage länger liegen bleiben konnten und trotzdem ihr optimales Elektionsvermögen nicht verloren ging.

Einige Versuche, welche dahin zielten, den Natriumsulfit-Fuchsinzusatz nach Endo fallen zu lassen, ergaben keine günstigen Resultate, so daß davon abgesehen werden mußte.

### III. Das Wachstum auf den alkalischen Platten.

Bei richtiger Darstellung unseres Nährbodens gelingt es im allgemeinen, die normale Stuhlflora völlig zurückzudrängen. Die gewöhnlichen Typen des *Bacterium coli commune* und die auf den gebräuchlichen Substraten Milchzucker nicht zerlegenden Bakterienarten sind selbst bei dichten Ausstrichen nicht imstande, darauf Kolonien zu entwickeln; nur in dem Falle einer Ausbreitung reichlichen, sehr sauren Materials vermögen im Bereiche des Impfstriches selbst vereinzelte Colikolonien anzugehen. Auch für die verschiedenen Keime, welche ein stärkeres alkalisches Substrat, als es ein neutralisierter Agar darstellt, bevorzugen, sind diese Platten kein geeigneter Nährboden, da höchstens ganz vereinzelte Kolonien derselben aufzugehen befähigt sind. Solche meist ganz verkümmert gebliebene Ansiedlungen bedeuten aber durch ihr ganz spärliches Vorkommen keine Hemmung des Wachstums derjenigen der Paratyphus B-Bazillen und sind von diesen ohne weiteres auf der Platte durch den Mangel einer schleimigen Weiterwucherung zu differenzieren.

Ebenso gelingt es auch nicht regelmäßig, den *Coli capsulatus* völlig zurückzudrängen, so daß derselbe in vereinzeltten Ansiedlungen bei Durchuntersuchung eines größeren Materials zuweilen vorgefunden werden kann. Derselbe entwickelt sich aber auch in einem solchen Falle nur so weit, daß eine Störung in der Ausbildung der Paratyphus B-Kolonien durch sein Auftreten noch nicht wahrnehmbar wird. Seine Kolonien sind von denen des Paratyphus B auf den ersten Blick nicht so leicht wie die der alkalitoleranten Bazillenarten der Stuhlflora differenzierbar, da sich letztere ausnahmslos durch den fehlenden Übergang in schleimige Wucherung auszeichnen, doch gelingt die Unterscheidung mit Hilfe einer 6- bis 10fach vergrößernden Lupe unter Einhaltung einer entsprechenden Methodik (s. Felsenreich und Trawinski<sup>1</sup> ohne weiteres.

Der *B. coli capsulatus* zeigt nach 18stündiger Bebrütung bei 37° C und 1tägigem Belassen der Platte bei Zimmertemperatur ziemlich kräftig angegangene Kolonien, die durchweg aus einem honiggelben, fast durchscheinenden, glasigen Schleim bestehen, welcher im schräg einfallenden Lichte bei Lupenvergrößerung eine sehr deutliche, breit angelegte, radiäre Streifung in sektorenförmigen Abschnitten direkt vom Zentrum bis an die Peripherie zu ununterbrochen erkennen läßt. Manchmal kann das Zentrum rein makroskopisch sehr opak und deutlich gerötet sein und ganz

<sup>1</sup> G. Felsenreich und A. Trawinski, Über die Bedeutung des Kolonietypus für die Bestimmung und Differenzierung der Bakterienarten der Coli-Typhus-Gruppe. *Österr. Sanitätswesen*. 1916. Bd. XXVIII. Nr. 36 bis 40 oder Alfred Hölder, Wien-Leipzig.



allmählich in die peripher gelegenen, honiggelben, schleimigen Partien übergehen. Im schrägeinfallenden Lichte ergeben sich in diesem Falle keine besonders auffallenden Unterscheidungsmerkmale gegenüber der vorherbeschriebenen Form des *Coli capsulatus*. Eine erkennbare Säuerung vermögen diese Kolonien in den umgebenden Nährbodenanteilen wie schon auf viel schwächer alkalisiertem Substrate kaum hervorzubringen.

Die kleineren, feuchtglänzenden Paratyphus B-Kolonien entsprechen unter Lupenvergrößerung nach 18 stündiger Bebrütung bei 37° C einer Kuppe oder einem abgeflachten Kegel und zeigen im schrägeinfallenden Lichte eine ganz spärliche, feine und gleichmäßig angeordnete Granulierung. Erst nach 1 tägigem Stehen bei Zimmertemperatur wachsen sie kräftig aus und erreichen einen Durchmesser von 2 bis 3 mm, welcher im Verlaufe von 2 Wochen bis zu 7 mm zunimmt. Bei entsprechender Isolierung ist die 2 tägige Ansiedlung an der ganzen Oberfläche durch die emporwuchernden Schleimmassen völlig überdeckt; nur in dem weniger häufigen Falle, daß der gewöhnliche Kolonietypus nicht aufgetreten ist, findet sich bei der von uns (Felsenreich und Trawinski<sup>1</sup> als plattenförmige Abweichung des Kolonietypus aufgestellten Kolonieform ein Freibleiben des Zentrums, an welcher Stelle die schleimlos gewachsenen Bakterien frei von den schleimig weiterwuchernden Keimen vorliegen. Während man hier zwischen einem schleimigen, feuchtglänzenden Wall und einem rauhen Zentrum zu unterscheiden hat, wird man im allgemeinen eine gleichmäßig glatte, feucht glänzende Kolonie beobachten, deren Form einem mäßig stark ansteigenden Kegel mit zentraler Abflachung entspricht. Bei geringerer Isolierung bleibt das Zentrum infolge der verringerten Wachstumstendenz gleichfalls von der schleimigen Überwucherung frei und zeigt eine rauhe Oberfläche; dasselbe hat die Form eines an der Spitze abgeflachten Kegels, welcher sich durch eine ringförmige, scharf einschneidende Furche von dem peripheren Schleimwall absetzt, ein ganz ähnliches Bild, wie es bei der plattenförmigen Abweichung selbst bei guter Isolierung der Ansiedlungen auftritt. Der Unterschied beruht darauf, daß bei einem normalen Kolonietypus hauptsächlich die peripheren Anteile weiterwachsen und dieselben die zentral zurückbleibenden Partien überwuchern, während bei der plattenförmigen Abweichung ein mehr gleichmäßiges Wachstum der ganzen Kolonie besteht, wodurch die Überlagerung des Zentrums hintangehalten wird; bei den weniger isolierten Kolonien mit dem gewöhnlichen Kolonietypus verhindern dagegen die Nachbaransiedlungen eine entsprechend starke Entwicklung der in der Peripherie schleimig weiterwuchernden Keime. In jedem Falle erkennt man schon makroskopisch bei der Aufsicht gegen eine dunkle Unterlage im Koloniezentrum eine grauweiße opake Scheibe, welche von einem fast ungefärbten Ringe umgeben ist; erstere entspricht den nicht schleimig gewachsenen Bakterien, gleichgültig ob sie von Schleimmassen überwuchert sind oder nicht, letztere den rein schleimigen, peripheren Abschnitten der Kolonie. Hatten die Ansiedlungen, wie es auf diesem Nährboden ausnahmsweise nur vorkommt, eine unregelmäßige Kontur (verkrüppelte Abweichung), so bleibt diese Form

<sup>1</sup> Siehe oben.

der zentralen, opaken Stelle unverändert erhalten, während der überwuchernde Schleim wieder einen völlig gleichmäßig ausgebildeten Kegel darstellt. Im schräg einfallenden Lichte erscheint das opake Zentrum bei Lupenvergrößerung fast völlig durchscheinend, da nur spärliche, gleichmäßig verteilte, feinste Granula ganz schwach aufleuchten; diese Partie kann wohl bei Überlagerung durch die stark aufleuchtenden Schleimmassen gegenüber der Ausdehnung, wie sie im auffallenden Lichte gefunden wird, etwas eingeengt erscheinen, sie erhält sich aber selbst bei den bestisolierten Ansiedlungen, bei welchen eine völlige Überlagerung durch die schleimig weiterwuchernden Keime besteht. Von diesem Zentrum scharf abgesetzt leuchten dann die peripheren Anteile bei ebensolcher Betrachtungsart stark weißlich auf und die mäßig feinen, ziemlich kräftig aufleuchtenden, nicht irisierenden Granula stehen dicht nebeneinander und zeigen eine sehr zarte, gleichmäßige, radiäre Anordnung.

Differentialdiagnostisch ist für die Paratyphus B-Kolonien die völlige Farblosigkeit des Schleimes gegenüber der honiggelben Farbe von *Coli capsulatus*-Ansiedlungen wie das scharf abgesetzte, weißliche Zentrum besonders hervorzuheben, welchem in gewissen Fällen ein rauher, von der glatten Peripherie gut abgesetzter Kegel entspricht. Diese zentrale Partie fehlt bei diesem Saprophyten entweder völlig oder sie ist sehr opak und rotbraun gefärbt. Ebenso wäre die typische, gleichmäßig radiär angeordnete Granulierung des Schleimes hervorzuheben, welche im Gegensatz hierzu bei *Coli capsulatus* nur sektorenweise radiär aufleuchtet, während zwischen solchen aufleuchtenden Sektoren ebenso breite Partien dunkel und granulararm erscheinen.

Nachdem diese Methode hauptsächlich für schon konstatierte Paratyphus B-Fälle oder bei größeren, speziell auf diese Bakterienart gerichteten Durchuntersuchungen allgemeine Anwendung finden dürfte, so erscheint ein möglichst rasch erzielt Resultat nicht mehr so wichtig, sobald die Exaktheit darunter leidet. Man verfährt daher am besten so, daß die Platten nach 18stündiger Bebrütung bei 37° C noch ungefähr 1 Tag lang bei Zimmertemperatur belassen werden, da zu diesem Zeitpunkte die Kolonien sehr kräftig gewuchert sind und daher gegenüber allfällig angegangenen Saprophyten selbst bei ganz geringer Übung eine Vermutungsdiagnose schon gestellt werden kann, welche sich nun in kürzester Frist auf weiterem kulturellem und agglutinatorischem Wege erhärten läßt. Dieser Vorteil bestünde am ersten Tage nicht und man wäre daher in jedem Falle gezwungen, sobald Ansiedlungen auftreten, mehrfach abzuimpfen, ohne hiermit die Gewähr zu besitzen, Paratyphus B-Kolonien nicht übersehen zu haben; außerdem pflegen vereinzelte Ansiedlungen dieser pathogenen Bakterienart etwas häufiger als auf den gebräuchlichen Nährböden erst am 2. Tage kräftig anzugehen, welche Fälle übersehen würden, sobald man an einer Abimpfung am 1. Tage nach der Beimpfung festhalten würde. Da in diesem Falle die Ansiedlungen nur bei Zimmertemperatur makro-

skopisch weitergewachsen sind, kann selbstverständlich nicht das opake Zentrum auftreten, sondern es entsprechen diese deutlich zurückgebliebenen Ansiedlungen einem abgeflachten, völlig schleimigen Kegel, dessen Granulierung vom Zentrum bis zur Peripherie ausschließlich derjenigen der rein schleimig gewachsenen, peripheren Anteile der Paratyphus B-Kolonien entspricht.

Wie schon oben erwähnt, wurden nur in ganz vereinzelt Fällen die Abweichungen vom gewöhnlichen Kolonietypus festgestellt, während sie sonst bei Stuhl- und Urinuntersuchungen relativ häufig auftreten. Es ließen sich daher ältere Laboratoriumstämmen durch Passage auf 2 bis 3 alkalischen Platten in ganz normalwachsende mehrfach ganz leicht überführen, sobald man von den rein schleimigen Anteilen der Kolonien abimpfte.

#### IV. Praktische Erprobung.

Diese Versuche ließen sich aus äußeren Gründen nicht systematisch durchführen, sondern es mußte mit einer ziemlich wahllosen Einsendung des Untersuchungsmaterials von Stuhl und Urin vorlieb genommen werden. Im allgemeinen wurden Proben von sicheren Paratyphus B-Fällen aus der Zeit ihrer Rekonvaleszenz wie von Rekonvaleszenten nach anderen Infektionen ohne bakteriologischem Paratyphus B-Befund auf unserem Nährboden wie auf Kontrollplatten verarbeitet. Immerhin war das Resultat für den Wert dieser Methode beweisend genug, da sich trotz der Verschiebung der Zahlen zuungunsten der Elektion infolge der ziemlich großen Menge eingeschalteter Fälle, bei welchen kein Verdacht auf eine paratyphöse Erkrankung bestand, noch jemals ein positiver Befund erzielt worden war, doch ein günstiges Bild darbietet.

Durch die Verwendung dieser alkalischen Platten ist es bei einer Gesamtzahl von 308 untersuchten Fällen, unter welchen sich nach der gewöhnlichen Methodik 110 als positiv erwiesen, gelungen, noch in weiteren 58 Proben Paratyphus B-Bazillen nachzuweisen, d. h., daß fast  $\frac{1}{4}$  der negativen Fälle sich noch als positiv erkennen ließ. Seitdem der Nährboden in der zuletzt beschriebenen Weise dargestellt wurde, ist es niemals vorgekommen, daß ein Fall, welcher auf den üblichen Nährsubstraten (Endo- oder Drigalski-Agar) als positiv erkannt wurde, nicht auch durch diese Methode sich als ein solcher nachweisen ließ. Selbst vorher, als unser Nährboden noch keine so elektive Wirkung besaß und Coli, wie einige andere Saprophyten, häufiger und reichlicher anzugehen vermochten, kam es bei einer Gesamtzahl von 138 untersuchten Fällen<sup>1</sup>, von denen 49 nach

<sup>1</sup> Dieselben sind in der oben angegebenen Reihe von 308 Fällen nicht inbegriffen.

der üblichen Methodik und 63 durch die Elek tion sich als positiv erwiesen, nur ein einziges Mal vor, daß auf den alkalischen Platten gegenüber den gewöhnlichen keine Paratyphus B-Bazillen festzustellen waren. Durch das relativ starke Auftreten von Coli wie Milchzucker nicht sauer zerlegenden Bakterienarten ist dieser vereinzelt gebliebene Ausfall ohne weiteres erklärbar, insbesondere als auf den korrespondierenden alkalischen Platten, auf welchen ein Wachstum dieser pathogenen Keime doch stattgefunden hatte, die Paratyphus B-Kolonien in ihrer Entwicklung durch die nebenbei aufgehenden andersartigen Bakterienansiedlungen so weit gehemmt waren, daß sie nur verkümmert und fast ohne schleimiger Weiterwucherung gewachsen waren.

Ein Überblick über eine Reihe von 12 Paratyphus B-Bazillenträger, deren Exkreme nte in kurzen Intervallen (1 bis 2, ausnahmsweise 3 Tage) geprüft wurden, zeigt, daß im allgemeinen zu Beginn und am Ende der Ausscheidungszeit, welche nach den Ergebnissen auf den gebräuchlichen Nährböden festgestellt war, kein so plötzliches, massenhaftes Auftreten dieser Bazillen bzw. ein völliges Verschwinden derselben aus den Entleerungen anzunehmen ist. Vielmehr ließ sich bis zum 8. Tage vor dem Einsetzen einer stärkeren neuerlichen Ausscheidung auf den alkalischen Platten schon ein positives Resultat feststellen, wie auch ein langsames Abklingen der Ausscheidung. Auch während einer durch mehrere Tage scheinbar unterbrochenen Bazillenentleerung konnte mit Hilfe dieses exakteren Verfahrens eine ständige, wenn auch geringere Anzahl von Keimen nachgewiesen werden. Ebenso wurde bei einem Paratyphus B-Rekonvaleszenten, der nach der üblichen Methodik schon als negativ erschien, doch noch durch eine Reihe von Tagen nach einem freien Intervalle eine geringe Bazillenausscheidung festgestellt. Nur ausnahmsweise beobachteten wir, daß während einer Zeit konstanten und auch reichlicheren Bazillennachweises 1 oder 2 Tagesproben völlig negativ ausfielen; ob hierfür aber nicht äußeren Verhältnissen die Schuld zuzumessen wäre, muß dahingestellt bleiben.

Bei 8 Fällen wurde der Urin schon nachgewiesener Paratyphus B-Fälle durch längere Zeit auch mittels dieser Methode geprüft. Während bei 6 Rekonvaleszenten sich keine Differenz gegenüber dem nach dem gewöhnlichen Verfahren erzielten Resultate ergab, war in 2 Fällen eine wesentlich größere Anzahl von Proben innerhalb eines längeren Zeitraumes durch dieses elektive Verfahren als positiv nachzuweisen. Es wird sich daher auch die Verarbeitung des Urins auf unseren Platten empfehlen, falls sich nicht durch die Gallenanreicherung nach A. Trawinski<sup>1</sup> ein noch besseres Ergebnis erreichen ließe.

<sup>1</sup> A. Trawinski, Über Gallenanreicherung von Urin. *Wiener klin. Wochenschr.* 1916. Bd. XXIX. Nr. 48.

Infolge des nicht voll verwertbaren Untersuchungsmaterials konnte über die Erfolge an demselben nur ein summarischer Überblick gegeben werden. Immerhin geht daraus soviel hervor, daß in einer sehr beträchtlichen Anzahl von Proben, welche nach der gewöhnlich geübten Untersuchungsmethodik als negativ ausgeschieden worden wären, dennoch die Paratyphus B-Bazillen nachweisbar wurden. Bei richtiger Darstellung des Nährsubstrates ist es bei über 300 Fällen niemals vorgekommen, daß die alkalische gegenüber der normalen Endo-Platte versagt hätte. Auch für das Studium des Ausscheidungsmodus dieser Bazillen erscheint diese Methode von besonderem Werte.

### Zusammenfassung.

1. Der Paratyphus B-Bacillus erträgt hinsichtlich seines Wachstums eine relativ sehr hohe Alkaleszenz des Nährsubstrates und wächst auch auf stark alkalischen Nährböden in recht typischer Form.

2. Auf den stark alkalischen Platten wird das Wachstum der Begleitbakterien (Bac. coli und andere Saprophyten des Darminhaltes) völlig oder fast völlig gehemmt, so daß der Nährboden als ein für Paratyphus B Bazillen elektiver bezeichnet werden kann.

3. Die Wahl von Kalilauge zur Alkalisierung des Nährsubstrates gibt günstigere Resultate als die von Natronlauge, weil einerseits das Wachstum des Paratyphus B-Bacillus dort günstigere Verhältnisse findet, andererseits die Zurückdrängung der Begleitbakterien eine besonders intensive ist.

4. Durch die hemmende Wirkung des alkalischen Nährbodens auf die Begleitbakterien spielt deren Menge in einem Untersuchungsmateriale keine Rolle hinsichtlich des Angehens der Paratyphus B-Bazillen, deren Kolonienzahl auf den Ausstrichplatten lediglich von dem Gehalte des Untersuchungsmaterials an dieser pathogenen Keimspezies abhängt.

5. Ältere, nicht mehr typisch auf gewöhnlichen Nährsubstraten wachsende Laboratoriumstämme von Paratyphus B lassen sich durch Passage auf den alkalischen Platten in normal wachsende (nach Felsenreich und Trawinski) leicht überführen.

6. Für die praktische Verwendung bietet der stark alkalische Nährboden folgende Vorteile:

a) Durch die Hemmung der Begleitbakterien und die kräftige Wachstumsanregung der Paratyphus B-Bazillen werden bei Untersuchungen von Stuhl und Urin auf den alkalischen Platten viel mehr positive Resultate

gewonnen als nach den bisher üblichen Methoden (500- bis 6000 fach bessere Resultate im Experimente).

b) Die für die Verarbeitung des erwähnten Untersuchungsmaterials notwendige Arbeitszeit wird bei Verwendung der stark alkalischen Nährböden auf ein Minimum herabgedrückt.

c) Das Kulturverfahren auf den alkalischen Platten eignet sich in erster Linie für die Eruierung der Ausscheidungsdauer der Paratyphus B-Dauerausscheider und -Bazillenträger, da hier ein Ausstrich auf dem Nährsubstrat sofort anzeigt, ob man es noch mit einer Ausscheidung zu tun hat oder nicht. Dann kann die Methode auch in jenen Fällen mit Vorteil angewendet werden, wo man umfangreichere Durchuntersuchungen auf Paratyphus B-Träger auszuführen hat.

[Aus dem Hygienischen Institut der Universität Kiel.]

Die Sterblichkeit in Königsberg i. Pr.,  
insbesondere an Ruhr und pandemischer Influenza,  
in den Jahren 1781 bis 1783.

Von

Prof. Dr. Karl Kiskalt.

Die Kriegszeit hat das Kulturniveau in jeder Beziehung auf einen niedrigeren Stand gebracht. Es traten Krankheiten im Lande auf, mit denen man bei uns seit langem nicht mehr zu rechnen brauchte, wie Ruhr, Fleckfieber, Hungerödem, und es ist wahrscheinlich, daß ihre Rolle mit dem Friedensschlusse noch nicht ausgespielt sein wird. Es wird sich dadurch Gelegenheit ergeben, ihre Erforschung epidemiologisch und statistisch genauer vorzunehmen als es bisher möglich war; denn wie bei den Hungersnöten, deren Zusammenhang mit Seuchen ich früher klarzustellen suchte (1), ist es auch bei diesen Krankheiten meist so, daß sie da kaum vorkommen, wo eine gute Statistik existiert und daß da, wo sie auftreten, die Statistik erst in den Anfängen ist.

Eine der wichtigsten Grundlagen der Epidemiologie ist die Seuchengeschichte. In einer Beziehung aber versagt sie fast vollständig. Wir besitzen zwar glänzende Schilderungen der Ausbreitung einzelner Krankheiten, z. B. von Pest und Ruhr; eine ziffernmäßige Forschung der Krankheits- und Todesfälle jedoch, eine Zerlegung nach Alter, Geschlecht usw. ist in den wenigsten Fällen versucht worden; meist wird nur von vielen Verstorbenen gesprochen, was ein sehr subjektiver Begriff ist.

Ich habe nun seit längerer Zeit die Sterblichkeit von Königsberg i. Pr. im letzten Drittel des 18. Jahrhunderts bearbeiten lassen, da im dortigen Staatsarchiv die sämtlichen Todesfallmeldungen von 1770 bis 1803 erhalten sind (2). In diese Periode fällt das Auftreten einer Ruhr- und Influenza-

epidemie, 1781 bzw. 1782, die im folgenden untersucht werden sollen. Das nächste Jahr 1783 wurde mit einbezogen, um etwaige Nachwirkungen festzustellen. Die Ruhrepidemie ist ein Abschnitt aus dem Seuchenzug, von dem Hirsch (3) schreibt, daß er 1779 bis 1783 Frankreich, die Niederlande, England, Deutschland und Skandinavien befiel und in Deutschland aus Sonderschriften in Württemberg, Baden, den Rheingegenden, Westphalen, Hessen, Hannover, Braunschweig, der Mark, Preußen, Niederösterreich nachweisbar ist.

Die Influenzaepidemie zeigt nach Hirsch und nach den gleichzeitigen Schilderungen ein absolut typisches Auftreten wie in den Jahren 1889/90 und 1918.

### 1. Das Jahr 1781 und die Ruhrepidemie.

Ein allgemeiner Überblick über die Krankheiten dieses Jahres findet sich in einem Buche des Königsberger Professors Metzger (4). Er schreibt:

„Desto fruchtbarer an Epidemien war das für Preußen sehr traurige 1781ste Jahr. Der Winter von 1780/81 war sehr veränderlich gewesen, Thauwetter und Frost hatten seit der Mitte Decembers sehr oft miteinander abgewechselt, und der Frost ging sehr zeitig ab, worauf ein feuchtes Frühjahr erfolgte. May hingegen und Junius zeichneten sich ihrer Wärme und Trockenheit wegen aus, einige wenige kühle Tage des ersteren dieser Monate ausgenommen. Julius fing mit Regen an, endigte sich aber mit Sonnenschein und Wärme, welche den ganzen August hindurch fort dauerten. September und das ganze übrige Spätjahr war wieder abwechselnd, selten warm, mehrenteils kühl und regnerisch.

„Von May bis zu Ende des Julius regierten Masern und Pocken wechselweise. Ich hatte verschiedene Kranke, die nach überstandenen Pocken in die Masern verfielen, oder aus diesen in jene. Auch gab es erwachsene sowohl Pocken- als Masernkranke.

„Die Masern waren von zweyerley Art; die eine konnte man unächt nennen. Das Fieber stellte sich mit den gewöhnlichen katharrhalischen Zufällen ein, welche oft ziemlich hartnäckig waren; der Ausbruch geschah bald, aber es erfolgte kein Abschuppen, und die ganze Krankheit endigte sich mit dem sechsten oder achten Tag.

„Einige genasen ohne weitere Folgen. Nur ist zu vermuthen, daß bey diesen das eigentliche Maserngift nicht ausgebrochen, folglich zweyte und ächte Masern noch zu erwarten stehen. Bey vielen aber stellten sich nach den unächtigen Masern sogleich darauf die ächten ein; auch nahm die Krankheit bey anderen sogleich den Charakter dieser letzteren an. Durch-



gehends aber waren auch diese gutartig, und ich habe von keinen schlimmen Folgen gehöret, die sich darauf ereignet hätten.

„Die Pocken waren auch nicht von einerlei Art. Viele waren discret, aber auch die zusammenfließenden fanden sich häufig ein. Das Ausbruchsfieber war bei diesen letztern heftig, der Ausbruch schwierig; die Pusteln erschienen wohl eben sobald auf der Brust und dem Rücken, als im Gesicht; sie erhoben sich zwar allmählich mit einem roten Band umgeben, wurden aber nicht weiß, sondern füllten sich mit einer wässerigen Jauche an, deren fressende Schärfe bey vielen langwierige Geschwüre an den Füßen verursachten. Bey einem Erwachsenen fand sich den ganzen Lauf der Krankheit hindurch eine heftige Bräune ein, die sich erst nach der Abschuppung völlig legte: zum Speichelfluß kam es nicht. Auch die übrigen Perioden der Krankheit überstanden die Kranken langsam und mit Mühe; wiewohl ohne anderweitige schlimme Vorbedeutungszeichen.

„Die Eyterung besserte sich bei diesen Pocken augenscheinlich durch einen Aufguß der Rinde: Sie wurden weiß und trockneten desto leichter. Die Geschwüre an den Füßen schlossen sich erst einige Wochen nach überstandener Krankheit.

„Vorzüglich aber zeichneten sich der Sommer und das Spätjahr bis in den November durch eine in Königsberg sowohl als im ganzen Lande herrschende sehr tödtliche rothe Ruhr aus. Sie war faulungsartig, wie diejenige, welche Zimmermann in seinem ersten unsterblichen Werke von der Ruhr so meisterhaft beschrieben hat. In Königsberg waren bey dem Beschluß des Kirchenjahres zu Ende Oktobers beynahe 500, im ganzen Lande aber, Litthauen mit einbegriffen, mehr als 30 000 Menschen daran gestorben.

„Selle Med. Clin. p. 131. giebt ein Miasma epidemicum als die Ursache der Ruhr an, welches in den Gedärmen eine Art von Catarrh veranlaßt. Ob sich schon wider die Allgemeinheit dieses Satzes verschiedenes erinnern ließe, so bin ich doch geneigt, einem solchen Miasma die Entstehung unserer Ruhr zuzuschreiben, indem keine andere Ursache so allgemein durch ein ganzes Reich hätte wirken können. Unterdessen ist nicht zu zweifeln, daß die ungewöhnliche Sommerhitze, der Mangel an frischem und gutem Wasser und besonders die bey der Erndte so schwer zu verhütende Erhitzung und Verkältung bey den Landleuten, die Säfte zur Fäulung disponiert und sie zur Empfänglichkeit des Krankheitsstoffes zubereitet habe; denn nach der Ernte fing die Krankheit erst recht an zu wüthen, ob sie schon vorher angefangen hatte: Und so wie bey Zimmermann die fäulungsartige Ruhr auf die Faulfieber folgte, so habe ich in einem District des Samländschen Kreises die Faulfieber auf die Ruhr folgen gesehen.

„Bey den Einwohnern der Stadt war die Erkältung allein Veranlassung genug zur Entstehung der Ruhr, denn es erkrankten verschiedene Personen vom Stande, bey welchen man die vorhin erwähnten disponirenden Ursachen nicht voraus setzen konnte; also ein neuer Beweis für die Existenz des Miasma.

„Man würde sich aber sehr irren, wenn man die Tödtlichkeit dieser Epidemie aus der Anzahl der daraus Verstorbenen beurteilen wollte. Ich läugne nicht, daß viele Kranken unter der besten Behandlung starben; allein die größte Menge erwürgte das Vorurteil für die stopfende und hitzige Methode, welches in unserer Ruhr in den Händen der Afterärzte eben denselben Schaden tat, wie in der von Zimmermann beschriebenen Epidemie. Umsonst wurden den Kranken auf königliche und obrigkeitliche Kosten die Arzneyen durch die Ärzte, ununterrichtete Wundärzte und vernünftige Vorgesetzte angeboten und dargereicht. Kein Zureden, keine Drohungen vermochten oft die unglücklichen Verblendeten von dem Zutrauen auf den mit Ziegelerde oder mit Siegellack vermischten Brandtwein oder rothen Wein oder auch ähnliche Dinge abwendig zu machen, und so fielen in manchen Dörfern, deren Einwohner sich durch besondere Hartnäckigkeit auszeichneten, die Kranken wie Fliegen dahin.

„Viele Folgsame aber wurden vom Tode errettet. Die Mittel, die ich selbst verordnete, die ich denen unter meiner Aufsicht stehenden Wundärzten fleißig zu brauchen empfahl, und die ich auf höhern Befehl den Beamten, nebst einer kurzen Instruktion, zur Verteilung übersandte, waren simpel und dem Charakter der Krankheit angemessen. Den besten Nutzen leistete, nebst der Ipecacoanha in kleinen Dosen, der Weinsteinrahm in warmem Wasser aufgelöst zum Getränke gegeben, welcher reichlich unter die Kranken vertheilt, und dessen gute Wirkung mir von allen Seiten her bestätigt wurde.

„Schleimige Mittel und schleimige Diät vollendeten allein die Genesung, welche der Crémor Tartari nicht ganz zu Stande gebracht hatte. Ich habe nur in einigen wenigen besonderen Fällen Rhabarber gebraucht.

„Die sogenannte weiße Ruhr entstand oft aus der rothen, besonders wann diese unrecht behandelt war. Sie wich eben denselben Mitteln, welche wider die rothe dienlich waren; nur mußte bisweilen auf die natürlichen Kräfte mehr Rücksicht genommen werden.

„Die Anstalten und Vorkehrungen, welche wider die Verbreitung und die Tödtlichkeit dieser Epidemie gemacht wurden, waren so, wie man sie von einer Landeshoheit, die den Wert der Untertanen zu schätzen weiß, erwarten konnte. Auf die Verfügung E. Erl. Regierung übernahmen die hiesigen Ärzte die armen Kranken, ein jeder in einem besondern ihm an-

gewiesenen Quartier, nebst einem ihm zugeordneten Wundarzte, zu besorgen und die Stadt Cämmerey erbot sich zur Bezahlung der Arzneimittel für die Armen. Auf dem Lande wurde die Vorsorge für die Kranken nicht allein den Physikern und denen unter ihnen stehenden Wundärzten empfohlen, welche in denen ihnen angewiesenen Distrikten die Kranken besuchen und mit Arzneimittel auf Königl. Rechnung versorgen mußten, sondern es befahl noch überdas E. K. K. und Domänen-Kammer, daß in den Ämtern, wo der Kranken zuviel wären, als daß sie alle von den Wundärzten besucht werden könnten, die Beamten sich an mich wenden und Arzneien mit der zu ihrem Gebrauch nöthigen Instruktion von mir eirholen sollten.

„Diese väterliche Fürsorge ist doch von so vielen verkannt und mißverstanden worden. Es ist nicht zuviel gesagt, wann ich behaupte, daß zwei Drittheile der Verstorbenen noch am Leben wären, wann der Starrsinn sie nicht wider die Vernunft empört hätte. Kinder und Greise machen ohnehin bey dieser Epidemie die größte Anzahl aus. Die Ursache ist natürlich. Jene sind zum Gebrauch der Mittel nicht wohl zu bereden. Diese sind schon zu sehr geschwächt, als daß ihre Lebenskräfte einen so starken Angriff aushalten könnten.

„So verderblich ist also ein einzelnes Vorurtheil für ein ganzes Land. Wie wäre aber diesem Übel abzuhelfen; und fürs künftige dem daraus zu entstehenden Unheil vorzubeugen? Welcher Weg wäre vorzüglich zu wählen, Zwang oder Überzeugung?

„Zwangmittel sind hier unausführbar und gehäßig. Sie erregen allezeit in dem Gemüthe des Menschen, in welchem das Gefühl natürlicher Freyheit nicht gänzlich erloschen ist, Widerwillen und Haß gegen den Mächtigern, der sich ihrer bedient. Noch mehr würden sie diese Wirkungen bey dem Landmanne hervorbringen, wann ihm in einer Sache Zwang angethan würde, in welcher jeder glaubt, seiner bessern Überzeugung folgen zu dürfen.

„Dieser Überzeugung also müßte man sich durch alle mögliche Mittel zu bemächtigen und sie umzuschaffen suchen, und unumstößlich wahr ist es, was der berühmte Zimmermann in dem angeführten Buch S. 201 sagt: ‚ dem Geist des Bauren kann man nur durch zween Wege beykommen, durch die Kalender und durch die Pfarrer‘.“

Die Ausführungen geben einen guten Überblick über die Seuchen und die angewandten Bekämpfungsmethoden, die den auch in anderen Teilen Deutschlands (5) in der Zeit des aufgeklärten Absolutismus angewandten entsprechen.

Eine Darstellung der in einem Ruhrjahre sehr wichtigen Witterungsverhältnisse findet sich bei Bock (6):

„1781 war ein mit öfterm Thauwetter abwechselnder, für die wirthschaftlichen Verrichtungen kaum hinlänglicher Winter. Den 24. Jan. sah man ein starkes Nordlicht, und der März zeichnete sich auch diesmal durch heftige und lange Stürme aus. Bis zum 10ten Apr. war bey und die Witterung durch scharfe Nord- und Ostwinde kalt und kaum konnten wir bis dahin mehr als 3 mittelmässig warme Frühlingstage zählen; denn so fing die Luft an bey einem Südwestwinde lau zu werden und den folgenden Tag fiel ein sanfter Regen. Den 13. war die Luft schwül, und eine Stunde nach Untergang der Sonnen sahe man in Nordwest ein so starkes Wetterleuchten, als man sonst hier so früh nicht gewohnt ist. An der Seeküste hörte man auch, doch in einer Entfernung, den Donner. Noch in derselben Nacht fiel ein warmer sanfter Landregen. Nach diesem war bis zum 14ten May sehr trockne Luft, und wiewol der Gesichtskreis mit Wolken verdeckt war, so fiel doch kein Regen. Viele Tage waren kalt und zweymal hatte es des Nachts Eis gefroren. Vom 21 bis 25 May herrschte ein gewaltiger Nordostwind, welcher die schon dürrer Felder noch mehr austrocknete. Der Regen blieb noch immer aus, auch bey bewölcktem Himmel, bis zum 8 Jun. da er in Königsb. drey Stunden lang sehr mässig fiel, dass er noch nicht einen Zoll in die Erde dringen und die Gewächse nur von oben befeuchten konnte. Hierauf folgte wieder grosse Hitze und Dürre bis zum 19, da es nach Mittage bey einem Gewitter aus Südwest  $\frac{1}{2}$  Stunde und so wenig regnete, dass kaum die Strassen angefeuchtet wurden. Dürre und Hitze hielten noch immer bis zum 7 Jul. an, da sich bey einem südlichen Gewitter ein fruchtbarer Regen einstellte, auch bis zum 28 fast täglich kleine Staubregen wechselten, die aber in das harte Erdreich nicht eindringen konnten. Hierauf fand sich die Hitze abermal ein, die bis in die Mitte des Sept. anhielt, dass die Brunnen und grosse Mühlenteiche, welchen niemals Wasser gefehlet hatte, austrockneten und die mehresten Mühlen stehen mussten. Das Wasser, so noch vorhanden, selbst im Pregel, war dicke wie Lauge und grün, davon die Fische starben, dass die königsb. Fischer grossen Schaden litten. Die Erndte im Lande war höchstens nur mittelmässig, an einigen Orten auch Misswachs. Die grauen Erbsen waren fast überall fehlgeschlagen und man bezahlete den Scheffel mit 5 bis 6 Gulden. Viele tausend Menschen wurden von der rothen Ruhr überfallen und unter die Erde gebracht, doch nicht allenthalben in gleicher Menge, indem die hochgelegene Ländereyen und unter andern Preuscholland von diesem Übel frey blieben. Die Aerzte leiteten die Krankheit von der üblen Beschaffenheit des Wassers her, vielleicht haben die nächtlichen Verkältungen

nach der großen Tageshitze eben so viel beygetragen. Der nachfolgende Herbst war gewöhnlich mit angenehmen Tagen vermischt. Der Sept. und Okt. brachten zwischen heitern und warmen Tagen so viel Regen, als in andern gewöhnlichen Jahrgängen genüchlich gewesen wäre; da aber die Erde tief ausgedörret, auch Teiche und Brunnen ohne Wasser waren, so wünschte man mehreren. Von 12 bis 15 fand sich Reif, auch in einigen Gegenden bey Nachtfrösten dünnes Eis ein. Worauf abermal bey kühler Luft Regen eintraf, der im Nov. und Dec. noch häufiger fiel, und mit Schnee wechselte. Im Dec. hatte man einige gewöhnliche Wintertage mit kurzem aber heftigem Frost, dass alle Gewässer standen, jedoch ohne Dauer. Es erfolgte bald darauf nasser Schnee und Regen, bis es gegen Ende des Monats wieder zu frieren anfieng, und den 1 Janner des folgenden Jahres eine so grimmige Kälte bey einem schneidenden Nordwinde eintrat, dass 4 wandernde Handwerksesellen auf der Curischen Nehrung ihr Leben einbüssten.“

Es handelte sich also, wie bei der Ruhr von 1917, um einen ausnehmend trockenen und heißen Sommer. Anscheinend sind schon in früheren Jahren aus den Teilen Deutschlands, wo Ruhr herrschte, Fälle eingeschleppt worden (2 Gerhardt), konnten sich aber nicht zu einer Epidemie entwickeln.

Die Einwohnerzahl Königsbergs betrug bei den im Oktober oder November vorgenommenen Volkszählungen:

Jahr	Wirt inkl. der Eximierten		Kinder		Gesinde				Summe	Hospitaliten	zusammen
	Männer	Frauen	Söhne	Töchter	Gesellen	Diener, Knechte	Jungen	Mägde			
1781	10285	15917	8794	9991	1256	923	1865	4618	53649	719	54868
1782	10277	15801	8620	9974	1282	866	1945	4649	53414	734	54148
1783	10263	15866	8632	9902	1331	891	1971	4617	53473	788	54261

Dazu kommen noch die „in Reih und Glied stehenden Soldaten“, für die wir (2 Becker) 8536 zu rechnen haben. Es ergeben sich daraus folgende Einwohnerzahlen:

1781: 62904; 1782: 62684; 1783: 62797.

Nach den Tabellen starben (ausschließlich Totgeborenen) 2380, was eine Mortalität von 37·8 Prozent ergibt. Diese ist auch für die damalige Zeit hoch; von 1773 bis 1785 wird sie nur zweimal übertroffen; nämlich in den Seuchenjahren 1775 und 1776. Metzger hat also recht, wenn er von dem für Preußen sehr traurigen Jahre 1781 spricht, um so mehr, als er erst 1777 dorthin kam und daher jene beiden Jahre nicht miterlebt hatte.

Tabelle I.

Periode 1781	Tageborene		0-1 J.		1-4 J.		5-9 J.		10-14 J.		15-19 J.		20-29 J.		30-39 J.		40-49 J.		50-59 J.		60-69 J.		70-79 J.		80 J. und darüber		ohne Altersangaben		zusammen	auf 1000 Lebende
	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.		
5. Januar . . .	6	20	19	8	10	3	6					2	2	4	2	5	4	5	3	4	2	12	4	8	2			125	1.99	
2. Februar . . .	4	14	11	8	5	1	5				1	2	3	2	5	2	8	7	1	3	4	8	2	5	2	8		107	1.70	
2. März . . . . .	9	25	22	14	7	3	3	1	1				3	4	1	8	4	8	5	4	5	9	3	6	2	3		141	2.24	
30. März . . . . .	4	28	13	9	11	6	4	1	1				2	9	3	13	9	13	1	6	4	4	4	4	4	1	3		135	2.15
27. April . . . . .	8	30	14	21	20	5	3	6	2	1			4	4	3	5	7	4	9	5	8	9	2	8	2	4		176	2.80	
25. Mai . . . . .	6	19	18	20	16	5	5	1					6	1	3	5	9	5	4	8	4	8	3	3	2			145	2.30	
22. Juni . . . . .	4	26	14	25	30	7	7	4	2	2	7	7	7		2	4	6	10	4	8	4	7	2	3	1	4		186	2.96	
20. Juli . . . . .	5	48	43	47	30	11	3	7	3	4	2	4	5	4	1	7	4	6	3	12	3	6	3	5	4			261	4.15	
17. August . . . . .	6	55	48	57	49	15	8	9	3	8	4	4	12	4	8	11	14	11	7	7	4	13	3	8	2	4	2	1	360	5.73
14. September . . . . .	4	35	28	35	44	7	7	3	2	1	3	2	4	8	3	5	5	5	6	7	9	10	4	12	5			245	3.89	
12. Oktober . . . . .	6	14	13	28	22	5	13	3	4	4			8	3	6	5	8	5	8	14	1	13	1	9	4			191	3.03	
9. November . . . . .	5	15	14	14	13	3	4	1	1	1	4	3	2	1	4	7	4	4	3	11	7	5	1	5	1	2		129	2.05	
7. Dezember . . . . .	12	26	20	17	24	8	1	3	1	3	1	2	4	7	3	2	4	8	8	8	6	10	2	5	1	7		179	2.85	
	79	355	277	303	281	78	69	38	21	29	24	48	48	51	64	87	90	62	97	61	114	34	81	16	48	2	2	2380		
		632		584		147		59		53		96		115		177		159		185		115		64		4				

Männer starben 1164, Frauen 1216; die Berechnung auf 1000 ist nicht möglich; die größere Sterblichkeit der Frauen vom 30. Lebensjahre an ist jedoch auffallend und erklärt sich vielleicht, wie heutzutage die größere Scharlachmortalität des weiblichen Geschlechtes, mit der Krankenpflege.

Die monatliche Sterblichkeit (Tabelle I), genauer die Sterblichkeit nach vierwöchigen Perioden ist bis Juni normal, steigt dann an und ist in der zweiten August- und ersten Septemberhälfte so hoch, wie seit der schweren Seuchenzeit 1775 nicht mehr; seit 1777 hatte sie 3,53 auf 1000 Lebende nicht überschritten, nun stieg sie bis 5,73.

Die Alterssterblichkeit ist für alle Lebensjahre erhöht, insbesondere für die Kinder bis zu 5 Jahren.

Für die späteren Altersklassen lassen sich nur die absoluten Zahlen vergleichen; die Säuglingssterblichkeit dagegen kann auf die im Kirchenjahre 1780 bis 1781 geborenen, das sich mit dem Kalenderjahr einigermaßen deckt, berechnet werden. Es wurden geboren 1184 Knaben und 1033 Mädchen, insgesamt 2181; es starben 355 Knaben (29.98 Prozent), 277 Mädchen (26.82 Prozent), 632 insgesamt (28.98 Prozent). Die Sterblichkeit der Knaben ist also, wie schon Süssmilch wußte, höher.

In anderen Jahren betrug die Säuglingssterblichkeit:

	Prozent		Prozent
1773 . . . . .	16.6	1779 . . . . .	20.5
1774 . . . . .	20.0	1780 . . . . .	18.0
1775 . . . . .	30.2	1781 . . . . .	29.0
1776 . . . . .	26.2	1782 . . . . .	19.7
1777 . . . . .	22.8	1783 . . . . .	20.4
1778 . . . . .	19.9		

Sie war also abnorm hoch. Wie auch heutzutage starben in den ersten Lebenswochen mehr als in den späteren; ferner sind, wie folgende Aufstellung ebenfalls zeigt, von den Verstorbenen fast die Hälfte zwischen 20. Juli und 11. Oktober erlegen. Dasselbe gilt für die Kinder von 1 bis 5 Jahren.

verstorben	A l t e r :				
	0, 1, 2, 3 Wochen	4, 5, 6, 7 Wochen	8, 9, 10, 11 Wochen	zusammen bis 1 Jahr	1—5 Jahre
Insgesamt . . . . .	135	85	56	632	584
v. 20.VII.—11. X. . .	72	33	20	284	262
Prozent d. Gesamten	53.3	38.8	35.7	45.0	44.8

**Tabelle II.**  
Säuglingssterblichkeit 1781.

4 wöchige Periode beginnend mit	Alter:										zusammen
	unter 1 Woche	0, 1, 2, 3 Wochen	4, 5, 6, 7 Wochen	8, 9, 10, 11 Wochen	12 Wochen	13 Wochen bis 1/2 Jahr (exkl.)	1/2 Jahr (exkl.)	3/4 Jahr (exkl.)	3/4—1 Jahr (exkl.)		
5. Januar . . . . .	2	7	6	6	2	10	5	4	32		
2. Februar . . . . .	1	7	6	2	1	1	5	3	25		
2. März . . . . .	2	13	6	6	1	7	14	0	47		
30. März . . . . .	2	10	6	2	0	11	1	11	41		
27. April . . . . .	2	7	5	4	0	11	16	1	44		
25. Mai . . . . .	1	12	6	3	0	4	3	8	36		
22. Juni . . . . .	1	6	4	6	1	5	8	11	41		
20. Juli . . . . .	8	20	8	9	0	15	17	22	91		
17. August . . . . .	4	34	15	9	0	6	23	17	104		
24. September . . . . .	2	10	6	0	1	7	16	22	62		
12. Oktober . . . . .	3	8	4	3	0	3	4	5	27		
9. November . . . . .	2	6	8	3	0	7	2	3	29		
7. Dezember . . . . .	4	11	5	5	2	11	4	9	46		



Die Sterblichkeit vom 50. Lebensjahr an ist vom 20. Juli an gering, aber deutlich, später noch deutlicher erhöht, vom 12. Oktober an wieder normal.

Totgeburten waren es 79; auf 100 Geburten insgesamt also 3·5, was als normal anzusehen ist, da das Mittel der Jahre 1773 bis 1780: 3·57 beträgt.

Die Sterblichkeit der Übereinjährigen nach der Prinzingschen Formel berechnet, beträgt 28·5 Promille, und ist sehr hoch.

Über die Sterblichkeit an einzelnen Krankheiten ergibt sich aus Tabelle III und IV kurz folgendes:

Die Sterblichkeit im Wochenbett beträgt auf 100 Geburten 0·885 und ist für diese Zeit normal.

Die Masernepidemie, die Metzger erwähnt, und die nach seiner Schilderung eine Epidemie von Masern und Scharlach gewesen sein muß, forderte 125 Opfer oder 2 Promille der Bevölkerung, meist vom April bis August. Die Zahl ist so hoch, wie seit 1775 nicht mehr, da einige seuchenfreie Jahre vorangegangen waren.

Die gleichfalls von Metzger erwähnten Pocken hatten 165 Todesfälle, = 2·62 Promille, zur Folge; die Mortalität kann etwa eine mittlere genannt werden. Die meisten Verstorbenen waren unter 5, sämtliche unter 10 Jahre alt.

Diese und andere Krankheiten sollen an anderer Stelle noch eingehender behandelt werden, wenn erst die sämtlichen Jahre bis 1803 bearbeitet sind.

Die rote Ruhr tritt vom 18. Juli an epidemisch auf. Gleichzeitig nehmen die Todesfälle an Durchfall und Durchlauf zu. Im ganzen sind es 243 Todesfälle an roter Ruhr, 2 an weißer, 97 an Durchfall und 25 an Durchlauf; insgesamt 367, also 5·83 Promille der Bevölkerung. In den Vorjahren waren es niemals über 3·5 (1775), meist weit weniger, und dabei spielte die Ruhr stets gegenüber dem Durchfall eine untergeordnete Rolle. Metzger zählt in seinen Tabellen noch die Verstopfung hinzu, womit man allerdings für das Kalenderjahr auch nur auf 412 Todesfälle kommt.

Neben der jahreszeitlichen bietet die Altersverteilung großes Interesse. Schon die hohe Gesamtsterblichkeit der Säuglinge und Kleinkinder deutet darauf hin, daß unter ihnen die Seuche besonders stark gewütet haben muß. Dies findet man bestätigt durch die folgende Tabelle:

Tabelle III.

1781	3. Januar	31. Januar	28. Februar	28. März	25. April	23. Mai	20. Juni	18. Juli	15. August	12. Sept.	10. Oktober	7. November	5. Dezember	Zusammen	Auf 1000 Einwohner	auf 100 im gleichen Jahre Gestorbene
Ausschlag . . . . .	12	12	13	9	14	15	14	15	1	31	24	10	2	3	0.06	0.13
Auszehrung . . . . .						1	1	16	26			14		209	3.32	8.78
Blutfluß . . . . .			1	1		1			1		1			2	0.03	0.08
Blutstürzung . . . . .	2	2			1	2			3	1	1	2	3	5	0.08	0.21
Brand, kalter . . . . .		1												1	0.02	0.76
„ innerlich . . . . .												1		1	0.02	0.04
Bruchfieber . . . . .	2	1	2	1	4	1	3	2	1		8	2		26	0.41	1.09
Brustfieber . . . . .														1	0.02	0.04
Schl. Br. . . . .	1	1	1	1	4	4			1	1	1	2	1	16	0.25	0.67
Brustkrampf . . . . .														1	0.02	0.04
Brustwassersucht . . . . .		1	2		1		2	1	1	2	1	1	3	9	0.14	0.38
Colique . . . . .				2	3								4	17	0.27	0.71
Dörre Sucht . . . . .								1	1		1	1		1	0.02	0.04
Schwarze Sucht . . . . .					1			18	31	24	7	5	3	97	1.54	4.08
Durehfall . . . . .	1				1		7	11	8	2	2			25	0.40	1.05
Durehlauf . . . . .	1				1		2							10	0.16	0.4
Engbrüstigkeit . . . . .	2	1	2	1	1		2	9	8	9	8	4	10	92	1.46	3.9
Entkräftung . . . . .	9	9	6	5	5	2	8	3	4	4	1	1	1	16	0.25	0.67
ertrunken . . . . .		1			1		1	3		1				8	0.13	0.34
Entzündung . . . . .	1	1												1	0.02	0.04
Entzündung, innerl. Fieber							1	57	34	43	26	28	40	449	7.14	18.8
Epilepsie . . . . .	34	22	37	33	37	27	31	1	1					2	0.03	0.08
Erbrechen . . . . .									1		1			1	0.02	0.04
erschossen . . . . .													1	1	0.02	0.04
Fall . . . . .														1	0.02	0.04
Faulfieber . . . . .									1		1			1	0.02	0.04
Fieber . . . . .	8	5	6	10	6	12	10	6	6	3	13	9	5	99	1.57	4.16
„ hitziges . . . . .		1	1	1	1	1	1			2	1			4	0.06	0.17
„ kaltes . . . . .		1	6		1	1	1			3	13	9		2	0.03	0.08
Fleckfieber . . . . .											1			2	0.03	0.08
Flußfieber . . . . .													1	2	0.03	0.08
Friesel, roter . . . . .										2				2	0.03	0.08
„ weißer . . . . .										1				1	0.02	0.04



Tabelle IV.

1781	Tabelle IV.											Summe		
	0-4 J.	1-4 J.	5-9 J.	10-14 J.	15-19 J.	20-29 J.	30-39 J.	40-49 J.	50-59 J.	60-69 J.	70-79 J.		80 J. und darüber	ohne Altersangaben
Ausschlag . . . . .	2		1	5	5	9	9	9	33	22	24	13	2	3
Auszebrung . . . . .	18	57	12	1	5	9	2	2	6	1	1	1		209
Blutfluß . . . . .		1	2	1										2
Blutstürzung . . . . .	1	2	2	1										5
Brand . . . . .														18
innerlicher Brand. . . . .														1
Bruchfieber . . . . .		1	1	4	1					7	4	3		1
Brustfieber . . . . .		5	1	1										1
schlimme Brust . . . . .		3	1	1		1					3	2		26
Brustkrampf . . . . .														1
Brustwassersucht . . . . .														16
Colique . . . . .														1
Dörre Sucht . . . . .	2	5	2											9
Durchfall . . . . .	18	34	10	6	2	2								17
Durchlauf . . . . .	4	6	3	1										97
Engbrüstigkeit . . . . .		1												10
Entkräftung . . . . .		2												92
ertrunken . . . . .			1	3	1	3							35	16
Entzündung . . . . .				2		2								8
" innerlich . . . . .														1
Entzündungsfieber . . . . .		1												1
Epilepsie . . . . .	370	58	7	5	1	3					2			449
Erbrechen . . . . .	2													2
erschossen . . . . .														1
Fall . . . . .						1								1
Faulfieber . . . . .				1										1
Fieber . . . . .		6	5	3	7	17	19	19	16	14	8	4		99
" hitziges . . . . .		1												4
" kaltes . . . . .		1												2
Fleckfieber . . . . .	1													2
Flußfieber . . . . .		2											1	2
Friesel, rotes . . . . .														1
" weißes . . . . .		6	1	1										1
Friesel . . . . .	1													16
Fuß, schlimmer . . . . .														1
Fieber . . . . .	2	1												9



Lebensjahr	Es starben an:			
	Ruhr, Durchfall, Durchlauf		roter Ruhr allein	
	insgesamt	pro Lebensjahr	insgesamt	pro Lebensjahr
0—1.	56	56.0	33	33.0
1.—4.	97	24.25	55	13.8
5.—9.	42	8.4	28	5.6
10.—14.	21	4.2	14	2.8
15.—19.	15	3.0	13	2.6
20.—29.	14	1.4	12	1.2
30.—39.	16	1.6	14	1.4
40.—49.	27	2.7	17	1.7
50.—59.	22	2.2	13	1.3
60.—69.	31	3.1	18	1.8
70.—79.	20	2.0	16	1.6
80. u. mehr	6	—	4	—

Wenn auch die Altersverteilung der Lebenden nicht bekannt ist, so ergibt sich doch aus der Tabelle ohne weiteres, daß der Epidemie relativ am meisten Säuglinge und Kleinkinder zum Opfer gefallen sind; daß dann die Sterblichkeit geringer ist und erst in fortgeschrittenerem Lebensalter sich wieder stark erhöht, was sicher bei Kenntnis der relativen Zahlen noch schärfer hervortreten müßte. Vielleicht war die Sterblichkeit der Säuglinge daran noch beträchtlich höher, nur dürften viele Todesfälle unter anderen Krankheitsnamen verzeichnet sein, z. B. unter „Epilepsie“, ein Name, der damals die gleiche Rolle spielte wie später und noch heutzutage „Krämpfe“.

Die große Sterblichkeit der Kinder an Ruhr ist sehr bemerkenswert. Sie stimmt überein mit den Befunden von Kriege (7) in Barmen, der fand, daß in den Jahren 1899 bis 1901 dort auf 1000 Lebende im Alter von 0 bis 1 Jahren 5.2, von 1 bis 5 Jahren 5.4, von 5 bis 10 Jahren 3.9, von 10 bis 15 Jahren 3.0, dann ansteigend bis auf 3.8 im Alter von 40 bis 50 Jahren, ferner im Alter von 50 bis 60 Jahren 3.4, über 60 Jahren 4.3 erkrankten. Auf 100 Erkrankte starben im Alter von 0 bis 5 Jahren 25.3, 5 bis 10 Jahren 12.2, 10 bis 50 Jahren 4.1, über 50 Jahren 20.0.

Ähnliche Zahlen ergaben sich mir bei der Untersuchung einer schweren, durch Shiga-Krusebazillen hervorgerufenen Ruhrepidemie, die vom 25. Mai bis etwa 29. Juni 1917 in Schleswig herrschte. Von den Erkrankten waren alt (in Klammern: pro Lebensjahr):

0 bis 5 Jahre	33 (5·5)	26 bis 40 Jahre	16 (1·1)
6 „ 10 „	17 (3·4)	41 „ 60 „	11 (0·6)
11 „ 15 „	24 (4·8)	über 60 „	
16 „ 25 „	17 (1·7)		

Diese Epidemie hatte die Besonderheit, daß etwa alle 6 Tage ein Nachschub auftrat (10 S. 61). Ob dies dadurch zustande kam, daß ein infiziertes Nahrungsmittel (Wurst) periodisch verteilt wurde, oder durch den periodischen Besuch etwa eines Vergnügungslokales, oder dadurch, daß von den erstmalig Infizierten Bazillen nur einen Tag ausgeschieden wurden, die nach 6tägiger Inkubationszeit Neuinfektionen hervorriefen, auf die dann neue folgten usw., ließ sich nicht entscheiden. Jedenfalls ließ sich die 6tägige Inkubationszeit an 2 Personen nachweisen, die nur einen Tag in Schleswig gewesen und dann anderswo erkrankt waren. Auf diese Inkubationszeit hinzuweisen ist um so wichtiger, als Laien und auch Ärzte oft nicht daran denken und ein am Tage vor der Erkrankung genossenes Nahrungsmittel zu beschuldigen pflegen.

## 2. Das Jahr 1782 und die Influenzaepidemie.

Über die Witterung dieses Jahres findet sich bei Bock (6) verzeichnet: Im Winter wechselten warme und kalte Tage schnell ab; Mitte Februar war eine abnorme Kälte. Der März war anfänglich warm, Mitte März stellte sich Frost ein und am 20. war überall Schlittenbahn. Gegen Ende trat Tauwetter ein; die folgende Zeit war meist kalt, doch fiel die Ernte schließlich vorzüglich aus. Von Krankheiten erwähnt Metzger (4, Bd. III), daß er epidemische Gelbsucht kurz vor Ausbruch der Influenza beobachtet habe; Gelbsuchten kämen übrigens häufig sporadisch vor.

Die Gesamtsterblichkeit betrug 1876, also 29·9 Prozent, war demnach mittel. Vom 28. Februar bis 24. April ist sie (Tabelle V) wesentlich erhöht, und zwar bei Säuglingen und Kindern nicht mehr, als es der Jahreszeit entspricht, bei Erwachsenen vom 20. und besonders vom 30. Jahre an viel auffallender.

Die Säuglingssterblichkeit ist mit 19·68 Prozent (Knaben 20·46, Mädchen 18·89 Prozent) niedrig; in den ersten 4 Lebenswochen starben 101, in den zweiten 46, in den dritten 51; rund die Hälfte der Verstorbenen stand also im ersten Vierteljahr.

Auf 100 Geboerene kommen 3·43 Totgeborene.

Die Sterblichkeit der Übereinjährigen beträgt 24·3 Promille, ist also geringer als im Vorjahr.

Tabelle V.

Periode 1782	0-1 J.		1-4 J.		5-9 J.		10-14 J.		15-19 J.		20-29 J.		30-39 J.		40-49 J.		50-59 J.		60-69 J.		70-79 J.		80 J. und darüber		ohne Altersangabe		zusammen		Tot-geboren	
	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.
3. Januar . . . . .	10	10	14	16	4	2	4	1	1	1	7	6	3	5	6	7	11	7	4	8	6	3	3	1			140	2	5	
31. Januar . . . . .	13	12	20	16	5	3			1	3	3	2	8	9	3	3	6	5	3	5	3	6	1	3		130	2	4		
28. Februar . . . . .	20	21	23	17	5	7	1	4	3	2	6	6	16	10	8	7	8	4	8	12	3	10	1	3		205	2	1		
28. März . . . . .	17	13	10	20	6	3			3	3	9	8	15	6	10	16	17	17	10	29	8	25	4	10		259	4	2		
25. April . . . . .	15	17	12	10	8	3	4	3	1	3	5	1	6	5	7	9	10	7	6	10	9	5	2	6		164	6	2		
23. Mai . . . . .	20	15	11	13	4	8	1	1	2	9	3	8	7	6	4	10	8	2	5	3	8	4	2		154	2	1			
20. Juni . . . . .	12	15	13	14	3	2	3	1	1	1	3	4	3	2	6	5	7	6	8	8	3	5	2	1		128				
18. Juli . . . . .	17	14	11	10	3	9	1	1	4	3	1	4	3	8	1	3	5	2	4	3	3	5	2	2		110	2			
15. August . . . . .	17	14	13	15	5	4	1	1	1	3	1	1	3	5	2	4	1	3	7	4	3	3	1	1		111	4	1		
12. September . . . . .	18	15	13	9	2	4	1	1	4	3	1	4	3	4	5	4	6	1	3	3	5	1	3	1	3		110	5	6	
10. Oktober . . . . .	13	10	10	9	3	2	4		4	4	4	7	3	7	3	7	5	8	7	5	3	2	4	4		114	1	2		
7. November . . . . .	13	11	19	6	3	2	1	3	1	4	1	4	2	4	2	3	5	1	3	5	3	2	2	3	1		101	3	4	
5. Dezember . . . . .	19	21	15	12	2	5		1	3	4	3	4	3	5	6	3	8	7	5	14	7	7	1	1		150	2	4		
	204	188	184	167	53	54	21	16	14	16	62	47	82	64	77	79	90	81	69	109	51	86	21	40	1		1876	35	2	34



DIE STERBLICHKEIT IN KÖNIGSBERG I. PR.

Tabelle VI.  
Säuglingssterblichkeit 1782.

4 wöchige Periode beginnend mit	Alter:								zusammen
	unter 1 Woche	0, 1, 2, 3 Wochen	4, 5, 6, 7 Wochen	8, 9, 10, 11 Wochen	12 Wochen	13 Wochen bis 1 1/4 Jahr (exkl.)	1 1/2 - 3/4 Jahr (exkl.)	3/4 - 1 Jahr (exkl.)	
4. Januar . . . . .	2	3	1	6	2	6	2	2	20
31. Januar . . . . .	1	10	3	2	0	6	2	1	24
28. Februar . . . . .	4	9	5	3	0	7	10	6	40
28. März . . . . .	1	4	2	5	0	9	5	5	30
25. April . . . . .	0	9	6	4	0	5	5	3	32
23. Mai . . . . .	2	4	4	5	1	9	9	3	35
20. Juni . . . . .	1	5	3	4	1	7	3	5	28
18. Juli . . . . .	1	9	2	3	0	10	4	2	30
15. August . . . . .	2	10	5	4	0	6	4	3	32
12. September . . . . .	1	7	5	5	0	5	4	6	32
10. Oktober . . . . .	3	8	3	1	2	2	4	4	24
7. November . . . . .	0	8	2	4	0	3	2	5	24
5. Dezember . . . . .	5	15	5	5	1	5	5	5	41

Von den Todesursachen erregt das größte Interesse die Influenza. Es handelt sich um eine echte Pandemie, die ganz Europa heimsuchte; über ihr Auftreten in Königsberg hat Metzger (8) eine kleine Arbeit hinterlassen. Darnach kamen am 15. März die ersten Fälle vor; sofort gab es täglich einige Tausend Kranke. Auch die meisten Ärzte erkrankten, doch starben nur wenige. Rezidive kamen vor. Bei Genesenden zeigte sich oft ein Ausschlag. Die Seuche trat zuerst (4. März) in Memel auf, dann in Tilsit, wo vom Bürgerstand 200, von der Garnison (1. Dragonerregiment) etwa 100 erkrankten; am 13. März in Neidenburg und schnell in allen anderen ostpreußischen Städten.

Die Todesfälle sind in Tabelle VII und VIII leicht zu erkennen; in vermehrter Zahl gemeldet in der betreffenden Zeit sind besonders Brustfieber und Brustkrankheit, doch sind auch Entkräftung (= Altersschwäche) und hitziges Fieber vermehrt. An Brustfieber plus Brustkrankheit starben in den drei vorangehenden und den drei nachfolgenden Perioden durchschnittlich 2·25, in der Hauptperiode 46, von denen also 41 auf die Influenzaepidemie entfallen dürften. Dazu kommen 23 in gleicher Weise aus den für Entkräftung gemeldeten Zahlen berechnete und 18 dürften bei „hitziges Fieber“ stehen. Dies ergibt im ganzen 82 Todesfälle an der pandemischen Influenza, d. h. 1·3 Promille der Bevölkerung. Über die Sterblichkeit in anderen Orten im gleichen Jahre sind keine zuverlässigen Zahlen zu finden. Auch die Londoner Statistik (9) versagt; im Jahre 1782 war die Sterblichkeit geringer als in den vorangehenden und nachfolgenden, und von einzelnen Todesursachen zeigt nur „fever“ eine geringe Erhöhung, indem als daran verstorben gemeldet wurden: 1779: 2336, 1780: 2316, 1781: 2249, 1782: 2552, 1783: 2313, 1784: 1973, 1785: 2310. Die Königsberger Statistik mit ihrer genauen Differenzierung dürfte also die einzige sein, die über die Sterblichkeit bei der damaligen Influenzaepidemie Auskunft geben kann. Zum Vergleich sei angeführt, daß die Sterblichkeit an Influenza in den deutschen Städten 1889 bis 1890 etwa 1·2 Promille betragen haben dürfte. Die Mortalität war also gleich und wird namentlich weit von der bei der Pandemie des Jahres 1918 übertroffen, die z. B. in Kiel in der Zivilbevölkerung über 2 Promille betrug.

Was die Alterssterblichkeit an Influenza im Jahre 1782 anbelangt, so ergibt sich aus Tabelle VIII, daß kaum Säuglinge, dagegen meist Personen im Alter von über 30 Jahren ihr erlegen sind.

Von anderen Krankheiten spielen Fieber und hitzige Krankheit wieder eine sehr geringe Rolle. An Masern wurden 6 Todesfälle, an Scharlach einer, an Friesel 8 gemeldet. Für diese Krankheiten trifft zu, was Metzger (4, Bd. III) schreibt: „Pocken und Masern haben seit 1781 nicht mehr

Tabelle VII.

1782	4. Januar	1. Februar	1. März	29. März	20. April	24. Mai	21. Juni	19. Juli	16. August	13. Septbr.	11. Oktober	8. Novbr.	6. Dezbr.	zusammen	auf 1000 Einwohner	auf 100 Todesfälle
	Auszehrung . . . . .	18	11	29	29	24	25	17	12	8	14	12	9	17	225	3.59
Alter . . . . .				1										1	0.02	0.05
Blut . . . . .		1												1	0.02	0.05
Blutstürzung . . . . .		1					2	1	1					5	0.08	0.27
Brand, kalter . . . . .	1	1	3	1			3	2		2	1		1	15	0.24	0.80
„ innerlich . . . . .											1			1	0.02	0.05
Bruchschaden . . . . .									1				1	2	0.03	0.11
Brustfieber . . . . .	3	1	3	33	4	2	5				1	2	3	57	0.10	3.04
Brustkrankheit . . . . .	1	5		13	1	2			1	1	2	2		28	0.45	1.44
Brustwassersucht . . . . .				1		1		1						3	0.05	0.16
Colique . . . . .								1						1	0.02	0.05
Dörre Sucht . . . . .	4	1	2	1									1	9	0.14	0.48
Durchfall . . . . .	2	2	2		1	2	1		2	3		1	1	17	0.27	0.91
Erstickung . . . . .														1	0.02	0.05
Engbrüstigkeit . . . . .		1		2	1			1					2	7	0.11	0.37
entleibt, hat sich . . . . .												1		1	0.02	0.05
Ertränkung . . . . .	4	6	8	29	9	5	4	3	6	5	2	11	11	103	1.64	5.49
ertrunken . . . . .				1	1	3	1	1			3			9	0.14	0.48
Erkältung . . . . .		1		1	1	1	1	3		2	2	1	1	2	0.03	0.11
Entzündung . . . . .	3			3	1	1	1							18	0.29	0.96
„ innerl. . . . .																
„ Fieber . . . . .				5			1					1		7	0.11	0.37
Entbindung . . . . .														1	0.02	0.05
Seitenbetrag:	36	31	50	117	43	41	34	25	19	27	24	28	39	514		

Zeltschr. f. Hygiene. LXXXIX

∞

Tabelle VII. (Fortsetzung.)

	3. Januar	31. Januar	28. Februar	28. März	26. April	23. Mai	20. Juni	18. Juli	15. August	12. Septbr.	10. Oktober	7. Novbr.	5. Dezbr.	zusammen	auf 1000 Einwohner	auf 100 Todesfälle
1782																
Übertrag:	36	31	50	117	43	41	34	25	19	27	24	28	39	514	5.27	17.60
Epilepsie . . . . .	21	25	32	29	28	23	23	21	26	25	20	21	36	330	5.27	17.60
erhängt, hat sich			1				1		1					1	0.09	0.11
Erbrechen . . . . .			1											2	0.02	0.06
ersäuft, hat sich			1											2	0.03	0.11
erschlagen b. Bau.			1											2	0.03	0.11
Fall, ungl. . . . .		3	1	1	7	3				1	1	1		21	0.34	1.12
Fieber . . . . .	8	8	8	26	10	6	8	3	9	7	7	2	4	106	1.69	5.65
" hitziges . . . . .																
" Schleim- . . . . .																
Fleckfieber . . . . .	1		1	4										2	0.03	0.11
Fußfieber . . . . .				1										4	0.06	0.21
Friesel, roter . . . . .				2	1									1	0.02	0.05
" weißer . . . . .				2	1			1	1			1	1	7	0.11	0.37
Friesel . . . . .																
Fuß, schlimmer . . . . .																
Fieber, 3tägig . . . . .			1										3	4	0.06	0.21
Gallenfieber . . . . .			2	1	2		3		1		1		1	10	0.16	0.53
gelbe Sucht . . . . .							1							2	0.03	0.11
gefallen (zu Tode) . . . . .						1			1					1	0.02	0.05
getötet . . . . .														4	0.06	0.21
Geschwüre . . . . .		1	1	1				1						1	0.02	0.05
Gicht . . . . .										1				15	0.24	0.80
Hals, schlimmer . . . . .	2	1	3	2							4	2	1	1	0.02	0.05
" böser . . . . .			1											1	0.02	0.05
Hectique . . . . .	1		1	1	1			1		1	2		1	10	0.16	0.53
Husten . . . . .			1	2	3	1		1		1				12	0.19	0.64
Stichkusten . . . . .		1	1	1			1							1	0.02	0.05
Kindbett . . . . .			1	1										2	0.03	0.11
Kopfschmerz . . . . .			1											1	0.02	0.05
Krampf . . . . .			1											1	0.02	0.05
Krampfcolique . . . . .					1								1	1	0.02	0.05
Krankheit, hitzige . . . . .			1			1								1	0.02	0.05
Krebs (u. -schaden)								1				1		4	0.08	0.21
									2					5	0.08	0.27

1	1	1	1	1	17	17	22	19	13	19	21	236	3.77	12.58
1	1	1	1	1	19	19	19	3	19	19	21	3	0.05	0.16
1	1	1	1	1	1	1	2	2	19	19	21	3	0.05	0.16
1	1	1	1	1	1	1	2	2	19	19	21	5	0.08	0.27
1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	7	0.11	0.37
1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1	0.02	0.05
1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	2	0.03	0.11
1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	6	26	0.41	1.39
1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	6	62	0.99	3.31
1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	5	154	2.46	8.20
1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	11	1	2	0.03	0.11
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.02	0.05
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.02	0.05
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	8	0.13	0.43
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.02	0.05
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	0.06	0.21
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.02	0.05
13	12	12	1	1	17	10	6	4	8	4	11	3	0.05	0.16
1	4	2	1	1	3	3	2	1	3	1	1	142	2.27	7.56
5	5	7	1	1	14	9	9	4	7	4	5	21	0.34	1.12
5	5	5	5	5	14	9	9	4	7	4	5	3	0.05	0.16
140	130	205	259	164	154	128	110	101	114	150	1876	2	0.03	0.11
												6	0.068	0.32
												1	0.02	0.05
												236	3.77	12.58
												3	0.05	0.16
												3	0.05	0.16
												5	0.08	0.27
												7	0.11	0.37
												1	0.02	0.05
												2	0.03	0.11
												26	0.41	1.39
												62	0.99	3.31
												154	2.46	8.20
												2	0.03	0.11
												1	0.02	0.05
												1	0.02	0.05
												8	0.13	0.43
												1	0.02	0.05
												4	0.06	0.21
												1	0.02	0.05
												3	0.05	0.16
												142	2.27	7.56
												21	0.34	1.12
												3	0.05	0.16
												2	0.03	0.11
												7	0.11	0.37
												100	1.70	5.33
												1	0.02	0.05

Tabelle VIII.

1782	0-1 J.	1-4 J.	5-9 J.	10-14 J.	15-19 J.	20-29 J.	30-39 J.	40-49 J.	50-59 J.	60-69 J.	70-79 J.	80 J. und darüber	ohne Altersangabe	zusammen
	Ausschlag . . . . .	19	48	15	6	5	14	24	19	34	36	13	2	
Auszehrung . . . . .												1		1
Altersh. . . . .												1		5
Blutfluß . . . . .								1	1					15
Blutgeschwür . . . . .														1
Blutspseiten . . . . .														5
Blutstürzung . . . . .								2	5					15
Brand, kalter . . . . .														1
„ innerlich . . . . .														1
Brandschaden . . . . .														2
Bräune . . . . .														2
Bruchschaden . . . . .														57
Bruchfieber . . . . .														28
Brustfieber . . . . .														3
sehl. Br. . . . .														1
Brustkrampf . . . . .														9
Brustkrankheit . . . . .														17
Brustwassersucht . . . . .														7
Colique . . . . .														1
Dörre Sucht . . . . .														113
Durchfall . . . . .														2
Durchlauf . . . . .														9
Engbrüstigkeit . . . . .														17
Erstickung . . . . .														7
Entkräftung . . . . .														1
erschlagen . . . . .														113
ertrunken . . . . .														2
ersäuft, hat sich . . . . .														9
Entzündung . . . . .														1
„ innerlich . . . . .														18
„ Fieber . . . . .														7
Entbindung . . . . .														1
Epilepsie . . . . .														330
Erkältung . . . . .														2
Erbrechen . . . . .														2
erschossen . . . . .														2



Tabelle VIII. (Fortsetzung.)

1782	0-1 J.	1-4 J.	5-9 J.	10-14 J.	15-19 J.	20-29 J.	30-39 J.	40-49 J.	50-59 J.	60-69 J.	70-79 J.	80 J. und darüber	ohne Altersangabe	zusammen
Übertrag:	306	118	31	20	23	59	75	78	104	115	98	43	1	1085
Masern . . . . .	2	1	3			1								6
Melancholie . . . . .														1
Nervenfieber . . . . .														
Nesselfieber . . . . .	43	152	37	4			1	1	1		2			236
Pocken . . . . .														3
Quartarauf . . . . .														3
Ruhr . . . . .														
" weiße . . . . .	1		2			1		1						5
" rote . . . . .						4	2							7
Schaden . . . . .			1											1
" äußerlicher . . . . .														1
Scharlachfieber . . . . .		1	1											2
Schwulst u. Ge- . . . . .	1		1	1	1	1	5	2	5	1	4	2		26
Schlag . . . . .	2	2	2	2	1	5	4	9	8	17	5	5		62
Schlagfluß . . . . .	2	13	9	1	2	18	25	26	23	22	13			154
Schwindsucht . . . . .	2										1			1
schwarze Sucht . . . . .							1		1					2
Seitenstiche . . . . .											1			1
Salzfluß . . . . .									1					1
Steinbruch . . . . .										1				1
Steinschmerz . . . . .														1
Steckfluß . . . . .	1		1			1		4	1	1	2			8
Stiche . . . . .														4
Stichfluß . . . . .														
Verstopfung . . . . .		9	5	5	3	10	21	1	24	1	19	5		3
Wassersucht . . . . .					4	14	2	24	24	17				142
Wochen, in den . . . . .		1		1					1					21
Wundfieber . . . . .		2												3
Wurmfieber (Würmer) . . . . .						1	1	4	2					2
Zustand, im gestörten . . . . .	44	54				1	1	1	2					7
Zähnen, a. d. . . . . ?						1								100
	402	353	95	35	34	116	137	151	171	179	145	55	1	1888



epidemisch geherrscht, wiewohl die ersteren immerfort einzeln fort dauern und beinahe zu allen Zeiten im Jahre Pockenranke hier zu finden sind: doch sind sie selten bösartig.“ Anders für die Pocken; nach unseren Zahlen muß man sogar ein Ansteigen dieser feststellen; die Zahl (236 Fälle, 3·77 Promille der Bevölkerung) wird seit 1773 nur durch die des Jahres 1776 übertroffen.

Die Ruhr hat auf dieses Jahr nicht übergegriffen; offenbar war die Jahreszeit dafür nicht günstig; die Sterblichkeit daran ist niedriger als in den meisten Jahren vor 1781.

Die Sterblichkeit im Wochenbett beträgt 24 auf 2063 Geburten oder 1·16 Prozent.

### 3. Das Jahr 1783.

Über die Witterung ist bei Bock folgendes zu finden: Der Winter war unbeständig doch dauerte die Kälte im Lande immerhin solange an, daß die Wege in gutem Zustande blieben, was für die Nahrungsmittelversorgung von großer Wichtigkeit war: in der Tat kam in diesem Jahre so viel Getreide in die Stadt, die ein großes Handelszentrum dafür war, wie noch niemals vorher. — Auch im März und April wechselten warme und sehr kalte Tage ab. Für Ende Mai und Anfang Juni wird über große Hitze berichtet, die jedoch nur am Tage andauerte; bis Mitte Juli war es meist auffallend neblig, dann gewitterreich. Im September begann in Memel die rote Ruhr sich zu äußern. Der Herbst war anhaltend schön; der richtige Winter stellte sich Mitte Dezember ein. — Die trockne Zeit des ganzen Jahres, vornehmlich des Herbstes, verursachte in vielen Gegenden platten Landes einen ungewöhnlichen Wassermangel, der sich auch bey den Mühlen in Königsberg äußerte. Auch über zahlreiche auffallende Himmelserscheinungen wird berichtet.

Nach Metzger (4, Bd. III) herrschten im Frühjahr Petetschen, mit Faulfieber verbunden, in der Stadt, Ende Juli und im August Ruhr oder vielmehr Faulfieber mit Diarrhöen, doch weniger als 1781.

Die Gesamtsterblichkeit betrug 1765, also 28·1 Prozent, war demnach niedrig. Die Verteilung auf die Monate zeigt nichts auffallendes, ebensowenig die auf die Altersklassen (Tabelle IX).

Die Säuglingssterblichkeit betrug 20·36 Prozent der im Kirchenjahr Geborenen (Knaben 18·96, Mädchen 21·76 Prozent), ist also niedrig. In den ersten 4 Lebenswochen starben 114, in den zweiten 56, in den dritten 42; in der ersten allein 35; auch diesmal stand also rund die Hälfte der Verstorbenen im ersten Vierteljahr.

Tabelle IX.

Periode 1783	Tot-geburten		0-1 J.		1-4 J.		5-9 J.		10-14 J.		15-19 J.		20-29 J.		30-39 J.		40-49 J.		50-59 J.		60-69 J.		70-79 J.		80 J. und darüber		ohne Alters-angabe	zusammen ohne Tot-geburten	Promille der Bevölkerung
	m. w.	w.	m. w.	w.	m. w.	w.	m. w.	w.	m. w.	w.	m. w.	w.	m. w.	w.	m. w.	w.	m. w.	w.	m. w.	w.	m. w.	w.	m. w.	w.	m. w.	w.			
1. 3. Januar . . .	4	1	18	12	12	10	9	4	2	1	1	3	7	4	4	7	4	4	3	7	6	10	4	11	0	2	145	2-31	
2. 31. Januar . . .	1	4	13	21	16	15	8	6	1	1	2	1	4	3	7	5	4	4	2	10	5	3	6	4	4	148	2-36		
3. 28. Februar . . .	3	3	19	15	11	10	5	2	1	0	1	0	3	2	5	2	10	2	5	4	3	6	5	11	1	0	124	1-97	
4. 28. März . . .	5	3	12	9	17	9	2	1	1	0	4	1	1	7	6	9	6	9	8	6	8	5	7	1	5	139	2-21		
5. 25. April . . .	6	3	14	8	7	5	3	1	2	1	1	1	8	3	6	7	8	4	5	5	7	8	4	9	1	3	122	1-94	
6. 23. Mai . . .	1	3	16	19	8	5	4	2	1	0	0	1	7	6	4	13	10	3	9	6	4	10	2	6	1	1	138	2-20	
7. 20. Juni . . .	4	3	17	17	11	8	7	5	1	2	1	0	4	4	6	10	11	5	5	9	9	5	3	6	1	3	150	2-39	
8. 18. Juli . . .	2	1	28	22	16	10	2	3	1	2	1	1	2	1	6	4	8	9	4	4	6	3	1	2	4	4	144	2-29	
9. 15. August . . .	6	3	21	19	20	12	2	3	4	0	1	3	5	1	5	4	1	5	12	5	3	9	2	3	1	4	145	2-31	
10. 12. September . . .	4	2	16	24	13	15	4	4	1	2	0	0	3	2	4	5	3	5	7	4	5	7	2	4	0	1	131	2-09	
11. 10. Oktober . . .	0	2	19	14	15	16	5	2	1	0	1	2	4	4	7	5	4	5	5	4	5	8	5	6	1	3	141	2-25	
12. 7. November . . .	5	4	23	11	9	11	6	3	0	0	0	1	3	6	9	3	6	6	2	6	3	6	1	7	3	1	126	2-01	
13. 5. Dezember . . .	4	3	14	9	8	17	3	4	1	2	1	0	3	2	5	7	6	4	8	1	4	3	2	2	5	1	112	1-78	
	45	35	200	230	163	143	60	40	17	11	14	14	54	45	74	81	81	65	75	71	68	83	42	78	25	33	7	1765	
	80		430		306		100		28		28	99			155		146		146		151		120		58				

**Tabelle X.**  
Säuglingssterblichkeit 1783.

4wöchige Periode beginnend mit	Alter:								zusammen
	unter 1 Woche	0, 1, 2, 3 Wochen	4, 5, 6, 7 Wochen	8, 9, 10, 11 Wochen	12 Wochen bis 1 1/4 Jahr (exkl.)	13 Wochen bis 1 1/2 Jahr (exkl.)	1 1/2 - 3/4 Jahr (exkl.)	3/4 - 1 Jahr (exkl.)	
3. Januar . . . . .	2	6	1	7	2	5	3	5	29
31. Januar . . . . .	2	8	6	2	2	6	5	5	34
28. Februar . . . . .	5	11	1	2	0	12	2	5	33
26. März . . . . .	1	7	4	1	0	4	2	4	22
25. April . . . . .	1	6	2	3	1	2	6	3	23
23. Mai . . . . .	2	8	6	3	1	9	3	5	35
20. Juni . . . . .	2	8	5	6	1	6	5	2	33
18. Juli . . . . .	5	10	8	8	1	6	11	6	50
15. August . . . . .	4	13	4	3	0	7	7	7	41
12. September . . . . .	3	13	7	5	0	4	2	9	40
10. Oktober . . . . .	3	11	5	3	0	3	7	4	33
7. November . . . . .	3	8	4	3	0	7	5	7	34
5. Dezember . . . . .	2	5	3	5	0	3	5	2	23

Tabelle XI.

	3. Januar	31. Januar	28. Februar	28. März	25. April	23. Mai	20. Juni	18. Juli	15. August	12. Septbr.	10. Oktober	7. Novbr.	5. Dezbr.	Summa	Promille	Prozent der Verstorbenen
1783	20	17	19	20	21	22	22	16	16	12	15	14	15	1	0.02	0.06
Ausschlag . . . . .														229	3.65	12.43
Anzehrung . . . . .																
Blutgeschwür . . . . .																
Blutfl. ? . . . . .			1	2	1		1		2		1	3	3	1	0.02	0.06
Blutstürzung . . . . .	1	1	1											13	0.21	0.74
Brand . . . . .	1	2	3			1	2		2		1			18	0.29	1.02
an Blessuren . . . . .														1	0.02	0.06
Brandschaden . . . . .																
Bräune, a. d. . . . .																
Bruchschaden . . . . .																
Brustfieber . . . . .		2	1	3	4	1			2		3	1		23	0.37	1.30
Brustgeschwür . . . . .	4													1	0.02	0.06
Brustwassersucht . . . . .																
Brustkrankheit . . . . .	1	1	1	1	1		1		1			2	3	11	0.18	0.62
Brustkrampf . . . . .														1	0.02	0.06
Colique . . . . .		1					4	3	1	1	1	2	3	4	0.06	0.23
Dörre Sucht. . . . .				1	1				2	1	1	2		17	0.27	0.96
Durchfall . . . . .	1				1	3	3	2	10	4	3	2		29	0.46	1.64
Durchlauf . . . . .																
Durst, erstickt am enthaupet . . . . .	6	10	7	8	8	4	5	3	7	6	8	8	5	85	1.36	4.82
Entkräftung . . . . .		1	1		3	2		1	2		3	1		14	0.22	0.79
Entzündung . . . . .				28	19	34	31	39	27	30	27	23	22	364	5.79	20.6
Epilepsie . . . . .	28	31	25							1				1	0.02	0.06
erstickt . . . . .						1	1	1						3	0.05	0.17
erkennt, hat sich erschlagen d. Holzst. ermordet . . . . .					2	1			1					1	0.02	0.06
erschossen im Duell erschossen, hat sich erfroren . . . . .	1													3	0.05	0.17
ertrunken . . . . .	1													1	0.02	0.06
Engbrüstigkeit . . . . .				1	1	4	4	3	2	1			1	18	0.29	1.02
Fall, am . . . . .				1							1			2	0.03	0.11
„ am ungl. . . . .				1			1							1	0.02	0.06

Paulfieber . . . . .	2	1	1												1	1	0-02	0-06
Faulnis . . . . .				1												1	0-14	0-51
Fieber . . . . .		1	1						1									
" auszehrendes . . . . .																		
" entzündl. . . . .	10	4	1	7	13	16	10	3	3	10	8	1	4		103	1	0-02	0-06
" hitziges . . . . .																	1-64	9-30
" kaltes . . . . .																	0-02	0-06
" Schleim- . . . . .																		
Fleckfieber . . . . .	1	1	1				1		1						3	3	0-05	0-17
Flußfieber . . . . .				1		1		1							2	2	0-03	0-13
Friesel . . . . .	1	1				1									7	7	0-11	0-40
" roter . . . . .	1														1	1	0-02	0-06
Fuß, am schlimmen . . . . .					2			3							8	8	0-13	0-45
Gallenfieber . . . . .	1		1															
Geburt, gest. n. d. . . . .																		
gefallen, zu Tode . . . . .	1														2	2	0-03	0-13
" i. Koch. Bier . . . . .															1	1	0-02	0-06
gelbe Sucht . . . . .		1													3	3	0-05	0-17
Geschwüre . . . . .							1											
Geschwulst . . . . .	1					1		1							8	8	0-13	0-45
Gicht . . . . .	1					1	1								3	3	0-05	0-17
" fliegende . . . . .																		
Hals, schlimmer . . . . .	1	2	1			1					1	1	10		17	17	0-27	0-96
Hectique . . . . .	2	1	1			1				1					7	7	0-11	0-40
Husten . . . . .		2	1	2		1	3	1		1	2				14	14	0-22	0-29
" bösen . . . . .															1	1	0-02	0-06
" Keuch- . . . . .																		
" Steck- . . . . .									1						1	1	0-02	0-06
Kindbett, im . . . . .	1														3	3	0-05	0-17
Kopfschmerz . . . . .									1						1	1	0-02	0-06
Krämpfe . . . . .															4	4	0-06	0-23
Krankheit, hitzige . . . . .					1			1							1	1	0-02	0-06
Krebschaden . . . . .	1	1				1	1								6	6	0-10	0-34
Leibschmerzen . . . . .	1	1				1									4	4	0-06	0-23
Lungenfieber . . . . .																		
Lungenkrankheit . . . . .																		
Lungensucht . . . . .											1				1	1	0-02	0-06
Magenkrampf . . . . .															1	1	0-02	0-06
Masern . . . . .															5	5	0-08	0-28
Nervenfieber . . . . .																		
Neusselbfieber . . . . .																		
Seitenbetrag:	86	81	73	83	77	100	86	84	70	86	77	75	1072					

Tabelle XI. (Fortsetzung.)

1783	3. Januar	31. Januar	28. Februar	28. März	25. April	23. Mai	20. Juni	18. Juli	15. August	12. Septbr.	10. Oktober	7. Novbr.	5. Dezbr.	Summa	Promille Lebende	Prozent der Verstorbenen
Übertag:	86	81	73	83	77	96	100	86	84	70	86	77	75	1072	2.53	9.07
Pocken . . . . .	22	16	17	9	4	2	6	14	15	17	12	6	6	160	2.53	9.07
Pleurchie . . . . .			1					2	11	6	1			1	0.02	0.06
Rad, erschl. durch . . . . .			1	1		1		2	1					24	0.38	1.36
Ruhr, rote . . . . .	1	1						2	1				1	8	0.13	0.45
Schaden, äußerer . . . . .	1							2	1					1	0.02	0.06
„ innerlicher . . . . .														1	0.02	0.06
Scharlachfieber . . . . .	1					1		2		1	1	3	1	12	0.19	0.68
Schlag . . . . .	6	8	4	6	4	5	2	4	8	3	7	5	3	65	1.04	3.69
Schlagfluß . . . . .	7	12	8	9	10	7	14	6	4	11	7	5	8	108	1.72	6.12
Schwindsucht . . . . .				1										1	0.02	0.06
Schwämme . . . . .	1			1							1			3	0.05	0.17
Seitenstiche . . . . .														1	0.02	0.06
Stein . . . . .	1	1												1	0.02	0.06
Steinschmerz . . . . .	1	1												2	0.03	0.13
Steckfluß . . . . .	1		3	1	3	1		1					3	13	0.21	0.74
Stichfluß . . . . .	1	1		3	3				1					3	0.05	0.17
Stiche . . . . .	1	1		3	3				1					9	0.14	0.5
Turm, verst. im . . . . .		2												3	0.05	0.17
übergelassen . . . . .					1											
Verlähmung . . . . .	1		1						1					4	0.06	0.23
Verstopfung . . . . .					1									1	0.02	0.06
Verschleimung . . . . .	10	14	8	12	13	13	10	12	6	10	11	8	7	134	2.13	1.08
Wassersucht . . . . .	1	3	1	2	1	2	3	1		2	1		2	19	0.30	1.08
Wochen, in den . . . . .														1	0.02	0.06
Wunden, äußerl. . . . .																
Warmfieber . . . . .																
Würmer . . . . .	3	8		7	7	10	10	11	16	10	11	7	6	113	1.80	6.40
Zähnen, an den . . . . .	2				1			1						4	0.06	0.23
Zustand, i. gestörten . . . . .								1		1				2	0.03	0.13
	145	148	124	139	122	138	150	144	145	131	141	126	112	1765		

Auf 2192 Geburten trafen 80 Totgeburten oder 3·65 Prozent.

Die Sterblichkeit der Übereinjährigen betrug 21,9 Promille.

Von Todesursachen spielen Fieber, Masern, Friesel eine geringe Rolle. Die von Metzger berichteten Petetschen lassen sich statistisch an den Todesfällen nicht nachweisen. Die Sterblichkeit an Pocken ist noch hoch (160 Fälle, 2·53 Promille); sie zeigt Abnahme im zweiten Quartal, dann wieder Zunahme. Todesfälle im Wochenbett kamen 22 vor, also auf 100 Geburten 0·95.

Von Interesse sind besonders die Todesfälle an Ruhr. Es starben daran 24 Personen (einschließlich Durchfall und Durchlauf 53 Personen), also 0·38 (0·84) Promille. Diese Zahl ist wiederum niedrig und insbesondere nicht höher als in den Jahren vor der großen Epidemie.

Die Ruhr, die also mehrfach während des großen europäischen Seuchenzuges nach Königsberg hätte eingeschleppt werden können und sicher auch 1779 eingeschleppt worden war, deren Erreger wohl auch nach 1781 noch in der Stadt vorhanden waren und die überhaupt auch in allen früheren Jahren eine beschränkte Anzahl von Todesfällen hervorgerufen hatte, konnte sich in der damaligen Zeit nur in einem einzigen, abnorm heißen und trockenen Jahre in Königsberg ausbreiten. Dies ist offenbar charakteristisch für alle Ruhrepidemien; aus dem gleichen Grunde dürfte sie auch 1917 in Deutschland viel heftiger aufgetreten sein als 1918. Wo überhaupt eine stärkere Disposition zu Darmkrankheiten vorhanden ist, tritt sie viel heftiger auf, und dies scheint, neben der größeren Neigung zu Schmutzinfektionen, die Ursache zu sein, warum Kinder viel mehr dadurch gefährdet sind als Erwachsene, wie in dieser Arbeit gleichfalls nachgewiesen werden konnte.

Tabelle XII.

	Alter in Jahren											ohne Altersangabe	zusammen										
	0-1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79			80 u. darüb.									
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1			1									
Ausschlag	1																						1
Auszebrung	12																						229
Blutfluß																							1
Blutstürzung																							13
Brand, kalter																							18
an Blessuren																							1
Bruchschaden																							1
Brustfieber																							23
Brustwassersucht																							3
Brustkrankheit																							11
Brustkrampf																							1
Colique																							1
Dörre Sucht																							4
Durchfall																							17
Entkräftung																							29
Entzündung																							86
Epilepsie																							14
erstickt	302																						364
erkennt, hat sich																							1
erschlagen von Holzstück																							3
ermordet																							1
erschossen im Duell																							3
erfrenen																							1
ertrunken																							1
Engbrüstigkeit																							1
Fall, am																							1
" am unglücklichen																							1
Faulfieber																							18
Fäulnis																							2
Fieber																							1
" entzündlicher																							9
" hitziges																							1
" kaltes																							013
Fleckfieber																							1
Flußfieber																							3
Friesel																							2
" roter																							7
Gallenfieber																							1
... ..																							1
... ..																							1
... ..																							1
... ..																							1
... ..																							1
... ..																							1
... ..																							1
... ..																							1
... ..																							1
... ..																							1
... ..																							1
... ..																							1



Elbe Sucht . . . . .																									3	
Geschwüre . . . . .								1	1	1															3	
Geschwulst . . . . .															1	1									3	
Gicht . . . . .								1						2											8	
Hals, schlimmer . . . . .																									3	
Hectique . . . . .																	2								17	
Husten . . . . .													1												7	
bösen . . . . .																									14	
Steck- . . . . .																									1	
Kindbett, im . . . . .																									1	
Kopfschmerz . . . . .																									3	
Krämpfe . . . . .																									1	
Krankheit, hitzige . . . . .																									6	
Krebsgeschden. . . . .																									6	
Langensucht . . . . .																									4	
Magenkrampf . . . . .																									1	
Masern . . . . .																									1	
Pocken . . . . .																									160	
Pleurachie . . . . .																									1	
Ruhr, rote . . . . .																									24	
Schaden, äußer- . . . . .																									8	
innerlicher . . . . .																									1	
Scharlachfieber . . . . .																									1	
Schlag . . . . .																									12	
Schlagfluß . . . . .																									65	
Schwindsucht . . . . .																									108	
Schwämme . . . . .																									1	
Saitenstiche . . . . .																									3	
Stein . . . . .																									1	
Steinschmerz . . . . .																									3	
Steckfluß . . . . .																									1	
Stichfluß . . . . .																									2	
Stiche . . . . .																									3	
Turm, verst. im . . . . .																									9	
übergefahren . . . . .																									3	
Verstopfung . . . . .																									4	
Verschleimung . . . . .																									1	
Wassersucht . . . . .																									134	
Wochen, in . . . . .																									19	
Wunden, äußerlich . . . . .																									1	
Zähnen, an den . . . . .																									113	
Zustand, im gestörten . . . . .																									4	
? . . . . .																									2	
	432	195	102	26	28	97	165	147	146	150	120	50	7	1765												

Tabelle XIII.  
Pockentodesfälle nach dem Alter.

	1781		1782		1783	
	männl.	weibl.	männl.	weibl.	männl.	weibl.
0 bis 3 Wochen . . . . .	1	0	0	0	0	0
4 „ 7 „ . . . . .	2	0	1	2	0	1
8 „ 11 „ . . . . .	0	1	2	1	0	0
12 „ . . . . .	0	0	0	0	0	0
$\frac{1}{4}$ Jahr . . . . .	4	0	5	5	3	1
$\frac{1}{2}$ „ . . . . .	3	4	5	8	4	7
$\frac{3}{4}$ „ . . . . .	7	2	5	9	8	9
zusammen . . . . .	17	7	18	25	15	18
1 Jahr . . . . .	23	16	29	19	13	24
2 Jahre . . . . .	16	13	16	31	9	7
3 „ . . . . .	9	15	9	18	11	11
4 „ . . . . .	16	9	18	12	7	7
5 „ . . . . .	1	4	7	8	7	4
6 „ . . . . .	3	2	4	4	8	7
7 „ . . . . .	1	3	5	4	3	1
8 „ . . . . .	3	2	1	2	5	0
9 „ . . . . .	3	1	1	1	0	0
10 „ . . . . .	1	0	2	1	0	0
11 „ . . . . .	0	0	0	0	1	0
12 „ . . . . .	0	0	0	0	0	0
13 „ . . . . .	0	0	1	0	0	0
22 „ . . . . .	0	0	0	0	0	1
45 „ . . . . .	0	0	0	0	1	0
zusammen . . . . .	93	72	111	125	80	80
	165		236		160	

### Literaturverzeichnis.

---

1. Kiskkalt, Hungersnöte und Seuchen. *Diese Zeitschr.* 1914. Bd. LXXVIII. S. 524.
2. Derselbe, Die Einführung der Meldepflicht für Sterbefälle und die älteste Sterbefallstatistik in Königsberg i. Pr. *Hygien. Rundschau.* 1917. S. 141. — Döhring, Die Sterblichkeit in Königsberg i. Pr. in den Jahren 1770—72. *Diss.* Königsberg 1917. — Niendorf, Desgl. 1773—74. *Diss.* Kiel 1918. — Becker, Desgl. 1775—76. *Diss.* Königsberg 1917. — Wegener, Desgl. 1777—78. *Diss.* Kiel 1918. — Gerhardt, Desgl. 1779—80. *Diss.* Kiel 1918. — Walter, Desgl. 1790—91. *Diss.* Kiel 1917. — Böllert, Desgl. 1792—93. *Diss.* Kiel 1918. — In Bearbeitung: v. Pieverling, Desgl. 1784—85. — Roser, Desgl. 1786—87. *Diss.* Kiel 1919. — Stutzmann, Desgl. 1788—89. *Diss.* Kiel 1919. — Strasser, Desgl. 1794—95. *Diss.* Kiel 1919.
3. Hirsch, *Handbuch der historisch-geographischen Pathologie.* Stuttgart 1881.
4. Metzger, *Vermischte Medizinische Schriften.* Königsberg 1784 f.
5. Rabinowitsch, Die Medizinalerlasse im Fürstbistum Würzburg vom 16. bis zum 18. Jahrhundert. *Diss.* Königsberg 1914.
6. Bock, *Versuch einer wirtschaftlichen Naturgeschichte von dem Königreich Ost- und Westpreußen.* Dessau 1782 ff.
7. Kriege, Über drei Ruhrepidemien in Barmen in den Jahren 1899—1901. *Deutsches Archiv f. klin. Medizin.* 1902. Bd. LXXIII. S. 175.
8. Metzger, *Beytrag zur Geschichte der Frühlingsepidemie i. J. 1782.* Königsberg 1782.
9. Marshall, *A statistical view of the number of persons etc.* London 1832.
10. Kiskkalt, *Einführung in die Medizinalstatistik.* Leipzig 1919. Thieme.

[Aus dem Emma-Kinderkrankenhaus zu Amsterdam.]  
(Vorstand: Privatdozent Dr. med. J. C. Schippers.)  
und dem  
[Hygienisch-Bakteriologischen Institut der Universität Amsterdam.]  
(Direktor: Prof. Dr. R. H. Saltet.)

## Der *Micrococcus tetragenus albus* als Erreger einer Meningitis cerebrospinalis.

Von

**M. van Riemsdyk,**

Assistentin am Hygienisch-Bakteriologischen Institut der Universität Amsterdam.

Die primäre Meningitis, durch einen Tetragenuscoccus verursacht, gehört zu den Seltenheiten; deswegen und auch noch aus anderen Gründen scheint es mir von Interesse zu sein, einen von mir beobachteten Fall hier zu beschreiben.

Der zweijährige kleine Kranke wurde im Emma-Kinderkrankenhaus zu Amsterdam gepflegt, die Krankengeschichte und das Sektionsprotokoll, welche hier folgen, verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Privatdozenten Dr. med. Schippers, Direktor des Kinderkrankenhauses zu Amsterdam, wofür ich hier meinen herzlichen Dank ausspreche.

### Krankengeschichte:

Pat. X, geb. am 30. Oktober 1916, erkrankte am 3. Nov. 1918 sehr plötzlich mit Konvulsionen und Schlaflosigkeit. Am 5. Nov. erbrach das Kind zum ersten Male, hatte gar keinen Appetit, trank nur verdünnte Milch und hatte keinen Stuhl. Bisweilen schrie es laut auf und zeigte Farbenwechsel.

In der Familienanamnese keine Besonderheiten.

Das Kind wurde am 6. November ins Krankenhaus aufgenommen, war halb bewußtlos, sehr unruhig, schrie ab und zu und zeigte leichte Konvulsionen in den Extremitäten. Die große Fontanelle wölbte sich stark vor, die Schädelnähte waren überall erweitert. In den Organen wurden keine weiteren abnorme Symptome gefunden.

Temp.: 39·3° C per Rektum, Puls 140, regelmäßig und gleichmäßig.  
Im Harn etwas Eiweiß, kein Zucker, einige Leukozyten.

Am 8. Nov.: Deutliche Nackenstarre.

Am 12. Nov.: Allgemeiner Zustand hat sich etwas gebessert, das Sensorium weniger getrübt, etwas mehr Appetit, das Kind hustet ein wenig.  
Etwas Infiltrat l. h. u. Puls unregelmäßig.

Am 13. Nov.: Augenspiegeluntersuchung: Überfüllte Venen.

Am 17. Nov.: Die meningitischen Symptome sind aufs neue aufgetreten und nehmen an Stärke zu.

Am 18. Nov.: Patient stirbt, nachdem die Temperatur auf 40·7° C gestiegen war.

Sektionsprotokoll:

17 Stunden post mortem wurde die Sektion vorgenommen, es zeigte sich folgendes:

Mediastinale Lymphdrüsen etwas vergrößert, leichte Dilatatio cordis. Herzmuskel bleich. Lungen, kleine pneumonische Herde im l. Unterlappen und r. Oberlappen; Bronchitis, etwas Hypostase, leichtes lokales Emphysem. In der Milz Vermehrung des Bindegewebes, Follikel sehr deutlich. Parenchymatöse Degeneration der Leber.

Gehirn: Starke Hyperämie der Pia mater und des Gehirns. Die Sulzi sind fast verschwunden, die Gyri stark verbreitert. Starker Hydrocephalus internus. Starke Erweiterung an der Basis cerebri. Das frontale und parietale Gehirn, sowie die Basis sind ziemlich gleichmäßig, mit einer purulenten Exsudatmasse bedeckt.

Die Untersuchung der Lumbalflüssigkeit während des Lebens des Kindes ergab folgenden auffälligen Befund:

6. Nov. 1917 Punktion: Die Flüssigkeit steht unter 360 mm Wasserdruck, ist trübe und enthält viel Eiweiß; Reaktion von Nägeli positiv. Mikroskopisch lassen sich Gram-Positive, diplo-ähnliche Coccaceae nachweisen, welche weder intrazellulär, noch intrakapsulär angeordnet sind, und keine Kapsel zeigen.

Sehr viel polynukleäre Leukozyten, diese überwiegend, wenig Lymphozyten. Die Untersuchung auf Tuberkelbazillen (Ziehl-Neelsen'sche Färbung) fiel negativ aus.

Von der Lumbalflüssigkeit wurde auf Loeffler-Serumagar geimpft, und nach 24 Stunden zeigte sich ein weißlich-schleimiger Belag, welcher mikroskopisch aus denselben Gr + Diplococcaceae bestand, welche ziemlich groß sind, und untereinander auffallend in Größe schwanken.

8. Nov. 1917 Punktion: Zerebrospinalflüssigkeit weniger trübe, 300 mm Wasserdruck. Weiter genau dieselben Ergebnisse wie am 6. Nov.

13. Nov. 1917 Punktion: Lumbalflüssigkeit trübe, Druck 140 mm Wasser; mikroskopisch dieselben Gram-positiven Diplococcaceae, diese sind jetzt deutlich intrazellulär und intrakapsulär in den neutrophilen Leukozyten gelagert, welche sich in überwiegender Zahl im Präparat finden.

Zwei weiße Mäuse wurden subkutan mit der soeben vom Kinde entnommenen Lumbalflüssigkeit geimpft, pro Maus 1/2 ccm.

15. Nov. 1917: Da die Mäuse keinerlei Krankheitszeichen boten, vielmehr nach  $2 \times 24$  Stunden noch ganz munter waren, wurden sie getötet und das Herzblut mikroskopisch untersucht. Wieder derselbe Befund. Spärliche Gr + Diplokokken; auf Serumagar, wahrscheinlich wegen ihrer geringen Zahl, waren sie jetzt nicht zu züchten.

Das Kind erlag am 18. November der Krankheit, und weil der bakteriologische Befund keineswegs klar war und Zweifel bestand, ob hier eine Pneumokokkenmeningitis vorlag oder die Infektion einer anderen Kokkenart zuzuschreiben war, wurde die Lumbalflüssigkeit und ein Gehirnstückchen mir zur Untersuchung übergeben.

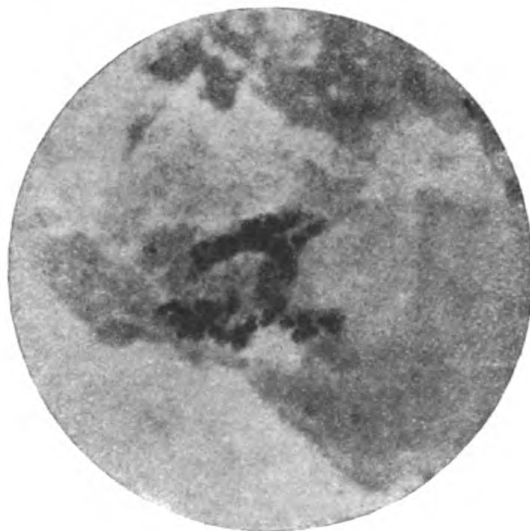


Fig. 1.

*Micrococcus tetragenus albus* aus Lumbalpunktat. Färbung nach Gram.  
(Objekt.: Zeiß. Homog.: Imm.  $\frac{1}{12}$ . Ok. 4 vergr. 1400 mal.)

Im Gehirn konnten weder mikroskopisch noch kulturell Mikroorganismen nachgewiesen werden.

Die Lumbalflüssigkeit, welche sehr trübe und sanguinös aussah, ergab im mikroskopischen Präparat, welche mit Loefflerschem Methylenblau gefärbt wurde, nur Diplokokken, intrazellulär gelagert, dem Meningococcus sehr ähnlich. Weiter sehr viel polynukleäre Leukozyten, wenig Lymphozyten, ziemlich viel Erythrozyten. Sofort wurde nun die Flüssigkeit auf Bordet-Agar geimpft und bei  $37^{\circ}$  C bebrütet. Die Flüssigkeit selbst wurde zur weiteren Anreicherung im Brutschrank hingestellt.

Am nächsten Tag, also 24 Stunden später, wurde von dem Lumbalpunktat ein Gram-Präparat hergestellt und deutliche Gram-Positive, runde Kokken, zeigten sich unregelmäßig gelagert. Fig. 1 gibt davon ein

schönes Bild. Da die Leukozyten durch die Bebrütung ziemlich stark zerstört waren (vermutlich durch Fermente zum größten Teile aufgelöst), konnte die wahrscheinliche intrazelluläre Lagerung nicht gut beobachtet werden. Das Präparat vom vorigen Tage machte es aber sehr wahrscheinlich, daß bei intakten Leukozyten die Lagerung auch hier intrazellulär sein würde.

Der Bordet-Agar zeigte nach 24 Stunden ein sehr auffallendes Bild: Statt der kleinen weichen, grau-weißen Kolonien, welche man bei einer meningalen Kokkeninfektion, wenn es eben kein Staphylococcus ist, zu erwarten hat, trat eine große schokoladefarbige (Methaemoglobin?) Kolonie zutage, von  $\pm 1$  cm Durchmesser, ein wenig gefaltet. Das mikroskopische Präparat, nach Loeffler gefärbt, ergab wunderschöne, zu Tetraden angeordnete Kokken, nicht kreisrund, aber an einer Seite abgeplattet, wie der Meningo- und der Gonococcus. Diese Tetradenlagerung war sehr regelmäßig und fehlte in keinem Falle.

Ein zweites Präparat, nach Gram gefärbt, ergab viel größere (wohl 2 bis 3mal so große) Kokken, in Paketen geordnet, wo die Tetradenform gar nicht so schön ausgesprochen war, die Diplo-Anordnung dominierte (Fig. 2). Der einzelne Coccus, verglichen mit dem Methylenblaupräparat, sah wie aufgeblasen aus.

Von dem Bordet-Agar wurde um 12 Uhr mittags auf gewöhnlichen Nähr-Agar geimpft; schon um 5 Uhr nachmittags, also 5 Stunden später, ergab sich als überraschendes Resultat ein dicker schleimiger, weißer Belag, vielleicht mit einem Stich ins Gelbliche, von einer Üppigkeit, welche man noch nicht einmal bei einem gemeinen Saprophyten erwarten dürfte.

Mikroskopische Präparate ergaben wieder deutlich den Tetragenuscoccus.

Eine Agglutinationsprobe, unternommen mit diesem Coccus und der Lumbalflüssigkeit, um eine eventuelle Antikörperbildung nachzuweisen, fiel negativ aus.

Das Tierexperiment zeigte aber noch weitere Eigentümlichkeiten:

3. Dez. 1917: Eine weiße Maus (die für eine Tetragenusinfektion empfindlichste Tierart) wurde mit  $\frac{1}{2}$  ccm einer sehr trüben Suspension (3 u. 4 Ösen pro ccm, stammend von einer 24stündigen Schrägagarkultur) subkutan eingespritzt.

Das Tier ist über Wochen hinaus völlig gesund geblieben, keine Spur von irgendwelchen vorübergehenden Symptomen.

Ein Meerschweinchen, von mittlerem Gewicht, erhielt subkutan  $1\frac{1}{2}$  ccm von derselben trüben Suspension.

Auch dieses Tier hat keine Spur von Krankheitssymptomen gezeigt, obwohl es über Wochen hinaus beobachtet wurde.

Der intraperitoneale Versuch bei einer weißen Maus und einem Meerschweinchen, etwa  $\frac{1}{2}$  ccm und 1 ccm Suspension. waren auch völlig erfolglos.

Wir haben es also mit einem Tetragenuscoccus zu tun, welcher für die empfindlichsten Tierarten eben völlig avirulent ist.

Eine Meningitis cerebrospinalis mit einem *Micrococcus tetragenus* als Erreger gehört ja zu den Seltenheiten, bei der Literaturbesprechung wird das noch weiter erläutert werden. Es ist deshalb von großem Interesse zu wissen, welche Art von Tetragenuscoccus hier die tödliche meningeale Infektion zur Folge hatte. Morphologisch und kulturell erwies sich jetzt folgendes:

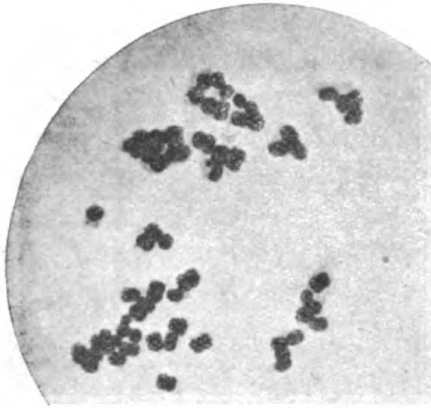


Fig. 2.  
*Micrococcus tetragenus albus*  
von Bordet-Agar.  
Färbung nach Gram.  
(Objekt.: Zeiß. Homog.: Imm.  $\frac{1}{12}$ .  
Ok. 4 vergr. 1400 mal.)

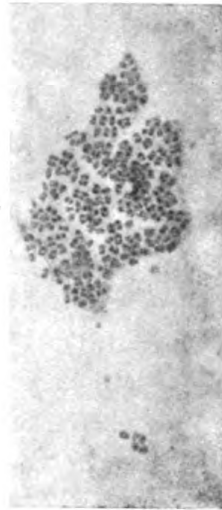


Fig. 3.  
*Micrococcus tetragenus albus*  
von Bordet-Agar.  
Färbg. mit Löffler'schem Methylenblau.)  
(Objekt.: Zeiß. Homog.: Imm.  $\frac{1}{12}$ .  
Ok. 4 vergr. 1400 mal.)

#### Morphologie:

Der Coccus ist typisch in Tetraden angeordnet, ist nicht kreisrund, aber an einer Seite abgeplattet, so daß er den Eindruck macht, von vier zusammengelagerten Gono- oder Meningokokken. Die Teilung findet hier also in zwei Richtungen statt gegenüber den Sarzinen, wo in drei Richtungen die Teilung sich zeigt. Präparate von flüssigen Kulturen (Bouillon-Heudecoet usw.), um eine eventuelle Sarzinen-Anordnung zum Vorschein zu bringen, ergaben auch immer eine ideal schöne Tetradenlagerung — noch schöner als vom festen Nährboden.



Wenn die Kultur etwas älter wie 24 Stunden ist, erblickt man hier und da isolierte kreisrunde, etwas aufgeschwollene Exemplare; wahrscheinlich sind das, wie Biondi später gezeigt hat, noch in Teilung begriffene Exemplare, wobei die Kokken zu zwei auseinander getrieben werden, anschwellen, sich teilen und dann wieder ihre natürliche Form und Lagerung annehmen.

Über die Größe dieser Coccus ist eigentlich schwer etwas bestimmtes zu sagen; je nach Art der Färbung und von welchem Nährboden stammend, schwanken die Dimensionen erheblich. Die Photogramme Fig. 2 und Fig. 3 geben dafür Beweis. Fig. 2, eine Gram-Färbung von der Bordet-Kultur, Fig. 3 eine Loefflersche Methylenblaufärbung von derselben Bordet-Kultur. Mit der Gramschen Färbung findet also eine Art Anschwellung statt, welche den Coccus so enorm groß erscheinen läßt, daß man kaum glauben konnte, es mit demselben Coccus zu tun zu haben, welcher die Methylenblaufärbung uns zeigt. Eine Färbung mit wäßriger Fuchsinlösung ergab dieselbe Anschwellung, nur nicht so stark als mit Carbol Gen'iana-violett und Lugolscher Lösung (Gram). Mit dieser Anschwellung tritt selbstverständlich auch eine Vermischung der Tetradenform auf, so daß die Kokken vielmehr in Diploform erscheinen, was eben, wenn man sich die Photogramme gut ansieht, sehr begreiflich ist; die ganz engen Zwischen-spalten werden durch die Aufblähung sich verwischen müssen, vier Kokken also zu zwei sich vereinigen werden.

Die Färbung mit dem metachromatischen Loefflerschen Farbstoff, welcher für Bakterienfärbung unübertroffen ist, weil er eben die feinsten Strukturen und Formanomalien so schön zum Vorschein bringt, bringt hier die engen Spalten zutage; hier findet keine so ausgesprochene Quellung statt, was den Unterschied mit der Gramschen Färbung ebenso enorm macht. Wir glauben annehmen zu dürfen, daß diese wenig schädigende Färbung den Coccus in seiner natürlichen Größe (verglichen mit dem hängenden Tropfen) uns zeigt, er ist also ziemlich klein, etwa  $0.35 \mu$ .

Die außerordentliche Quellung brachte uns auf den Gedanken, ob vielleicht die Mitfärbung einer Kapsel zu diesem befremdenden Resultat Anlaß gab, denn der Tetragenuscoccus bildet in den meisten Fällen eine Kapsel.

Zwei verschiedene Kapselfärbungen wurden für diesen Zweck herangezogen:

1. Eine langwierige Färbung mit polychromem Loefflerschen Methylenblau, die Kapsel erscheint hier rot.
2. Methode von Huntoon, wo Nutrose als Ausstrichflüssigkeit benutzt und für die eigentliche Färbung eine saure Fuchsinlösung herangezogen wird.

Beide Methoden fielen völlig negativ aus.

## Beweglichkeit:

Der hängende Tropfen, angestellt mit einer 24 Stunden alten Schrägagarkultur, ergab eine deutliche Brownsche molekulare Bewegung.

Die kulturellen Beobachtungen geschahen nach 24 Stunden, weil die Kulturen dieses schnellwachsenden Coccus dann genügend üppig gewachsen waren.

Agar-Agar (Schräggkultur): Außerordentlich üppiges voluminöses Wachstum; der Belag weißlich, etwas schleimig und feucht.

Gelatine (Stich): Gutes Wachstum bis unten im Stichkanal, am üppigsten an den oberen Partien, weißliche Farbe. Konsistenz schleimig-feucht. Keine Verflüssigung.

Gelatine (Schräg): Dünnes gleichmäßiges Wachstum, weißlich-gelb.

Bouillon: Deutliche homogene Trübung, ziemlich dicker Bodensatz. Die Tetradenform hier besonders schön ausgeprägt, keine Sarzinenlagerung. Mit Loefflerschem Blau trat hier eine auffallende unregelmäßige Färbung auf, z. B. von einem Tetradenhaufen zwei tiefblau gefärbte, zwei ganz blaß und verwischt.

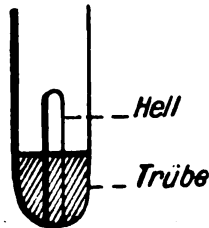


Fig. 4.

1 Prozent. Glycose-Bouillon (als Gas-Rezeptaculum wurde ein kleines Reagenzrohr im großen Rohr umgekehrt in die Flüssigkeit getaucht): Homogene Trübung, kein Gas, eigenartig, daß die Trübung nur bis an das Bouillonniveau reicht, nicht darüber, so daß das geschlossene Ende des kleinen Rohres ganz hell bleibt. Die Verhältnisse hier sind wohl zu anaërobiontisch für diesen O-bedürftigen Coccus.

1 Prozent Lactose-Bouillon: Dasselbe wie oben; kein Gas.

Kartoffel: Feuchter, weißlicher Belag, vielleicht mit einem Stich ins Gelbliche. Nach  $2 \times 24$  Stunden starker üppiger Belag, feucht weißlich-gelb.

Peptonwasser (1 Prozent Pepton Witte,  $\frac{1}{2}$  Prozent NaCl): Geringe Trübung. Indolreaktion negativ nach einer Woche. Die Ehrlichsche Indolprobe wurde für die Reaktion herangezogen.

Milch: Nach 11 Tagen keine Spur von Koagulation oder Verfärbung.

Milchagarplatte (Eykmannsche Platte): Strichkultur: Dicker, feuchter Belag, ohne irgendwelche Aufhellung oder Hofbildung. Beobachtung nach mehreren Tagen.

Lakmusmolke (Petruschky): Starke Trübung, hellrote Verfärbung (stark sauer).

Rindergalle: Keine Auflösung.

Vergärung von verschiedenen Zuckerarten: Als Nährflüssigkeit wurde benutzt eine wäßrige Auflösung von 1 Prozent Pepton Witte,  $\frac{1}{2}$  Prozent NaCl, 1 Prozent der betreffenden Zuckerart und als Indikator 6 Prozent Lackmustinktur (Kahlbaum).

	Nach:	Glykose	Laktose	Saccharose	Maltose	Mannit
<b>Micrococcus tetragenus albus</b>	24 Std.	(+)	—	—	—	—
	2 × 24 Std.	+++	(+)	—	—	—
	7 × 24 Std.	+++	+++	+++	—	—

Erklärung der Zeichen: (+) = schwach.  
+++ = sehr stark.  
— = negativ.

Aus dieser Tabelle ist zu ersehen, daß die Glykose am leichtesten ergriffen wird, Maltose und Mannit völlig versagen.

Ziegenblutagarplatte (Strichkultur): Dieser Nährboden wurde angewandt, weil der Bordet-Agar eine so typische methämoglobinartige Verfärbung zeigte. Nach 24 Stunden = weißer Belag ohne jedwelche Blutfarbstoffänderung. Nach 2 × 24 Stunden = bräunlicher Belag mit in der Umgebung etwas bräunlicher Verfärbung; spektroskopisch war das Hämoglobin dort nicht mehr nachzuweisen.

Daß die braune Verfärbung bei dem Bordet-Agar so unendlich mehr ausgesprochen war, ist wahrscheinlich dem Kartoffelzusatz zuzuschreiben, woraus dieser Tetragenus sich wohl eine Säure herausgebildet hat, welche den Blutfarbstoff verändert. Spektroskopisch ließ sich nur Häma'in in dem braunverfärbten Teil nachweisen.

Ziegenblut-Bouillon (gewöhnliche Nährbouillon mit Zusatz von einigen Tropfen Ziegenblut): Nach 24 Stunden eine ganz leichte Hämolyse: über dem Bodensatz von Blutkörperchen, rötliche emporsteigende Verfärbung, welche der Kontrolle ganz fehlte.

Nach 3 × 24 Stunden: Keine Zunahme; weil das Resultat gleich daselbe geblieben ist, ist es natürlich fraglich, ob dies eine wirkliche Hämolyse gewesen ist.

Anaërobes Wachstum: Die Methode von Hesse-Liborius wurde angewandt. Das geimpfte Schrägagarrohr wurde mit Pyrogallussäure und Kalilauge behandelt und hermetisch zugeschlossen.

Nach 14 Tagen keine Spur von Wachstum.

Dieser Coccus gehört also zu den Obligat-Aëroben.

Kolonie auf Agar-Agar: Auf die Oberfläche einer Agarplatte wurde etwas sehr verdünntes Material strichartig geimpft.

Nach 24 Stunden erwiesen sich ziemlich große Kolonien von 2 mm Durchmesser, gelblicher weißer Farbe; mikroskopisch sahen sie fein granuliert aus mit wellenförmigem Rande und zentral etwas hervorgewölbt (Fig. 5).

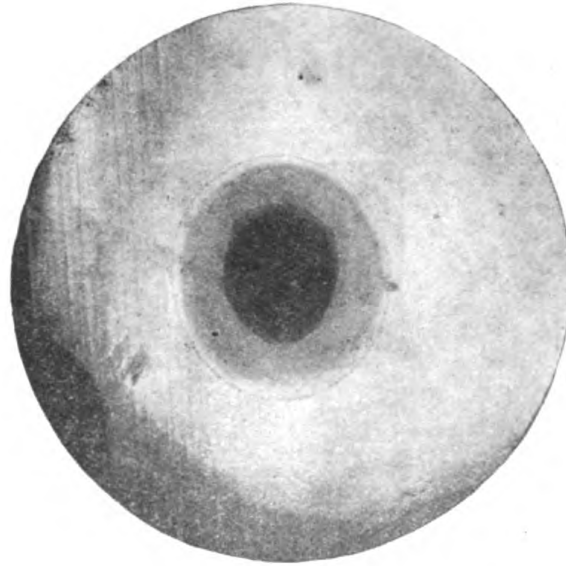


Fig. 5.

Oberflächliche Kolonie des *Micrococcus tetragenus albus* auf Nähragar.  
(Objekt.: Zeiß A. Comp.: Ok. 3 vergr. 30 mal.)

Kolonie in Gelatine (Gießplattenmethode): Auffallend war die viel kleinere Dimension dieser Kolonien, welche viel langsamer wuchsen und fein granuliert aussahen, mit scharf konturierterm Rande und gelblich gefärbt (Fig. 6).

Eigentümlich war eine sanft grünliche, weiche Konturierung, welche alle Kolonien ausnahmslos zeigten. Der erste Gedanke, daß es sich hier um einen optischen Fehler handelte, ist nicht wahrscheinlich, weil alle Coccaceae, groß und klein, diese Merkwürdigkeit zeigten.

Hier sind also die wichtigsten kulturellen und morphologischen Eigenschaften dieser *Tetragenuscoccus* zusammengefaßt. Wie aus der unten angeführten Literatur hervorgeht, ist dieser Coccus eine Abart des gewöhnlichen *Tetragenuscoccus*, und wohl der *Micrococcus tetragenus albus*.

Der Coccus wurde jetzt monatlich auf Agar übergeimpft; seine Wachstumenergie ist groß geblieben, denn sehr ausgetrocknete Kulturen erwiesen sich noch völlig lebendig.

Wenn man sich jetzt nach 6 Monaten, wo die Kultur fast monatlich auf Agar übergeimpft wurde, von einer jungen Agarkultur ein Präparat anfertigt, so ist es erstaunlich, wie das Aussehen dieses Coccus sich geändert hat; eine Tetradenbildung hat völlig aufgehört, die Kokken sind klein-rund, liegen in unregelmäßigen Haufen zusammen, sind viel mehr Staphylokokken ähnlich geworden. Die Gramsche Färbung, wobei die

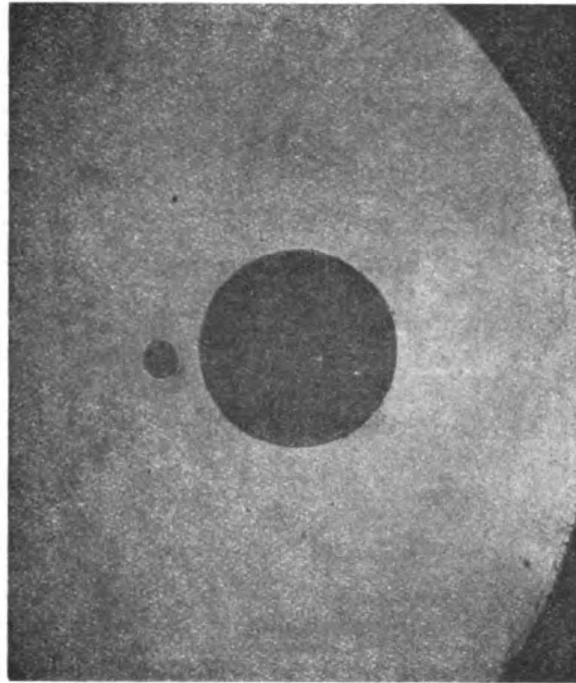


Fig. 6.  
Kolonien des *Micrococcus tetragenus albus* in Nährgelatine.  
(Objekt.: Zeiß A. Ok.: 4 vergr. 800 mal.)  
Photogramme von M. van Riemsdyk.

Kokken doch wieder 2 und 3 mal größer erschienen als mit dem Loeffler-  
schen Blau, war nicht ohne Bedenken; sehr viel Gram-negative Exemplare  
zeigten sich dazwischen. Sehr merkwürdig ist aber, daß, wenn man eine  
derartige Kultur auf frische Nährbouillon impft, diese schon nach 24 Stunden  
eine auffallende Umwandlung zeigt: die Tetradenanordnung ist sehr schön  
wieder hergestellt, der einzelne Coccus ist nicht nur rund, sondern an einer  
Seite abgeplattet. Ein neuer Beweis dafür, daß eine Bouillonkultur, wie  
schon frühere Erfahrungen gelehrt haben, nicht nur für diesen Coccus,  
sondern auch fast für alle Nachzüchtung die Form, Lagerung und weitere  
Strukturanomalien am schönsten und typischsten hervorbringt. Die

Gramsche Färbung war von der Bouillonkultur wieder tadellos, wohl zeigte sich wieder die Aufquellung, aber keine Gram-negativen Exemplare mehr.

Man bekommt den Eindruck, daß dieser Coccus sehr polymorph ist, daß Nährböden, Färbung usw. großen Einfluß auf seine Gestalt und Lagerung ausüben können, was eben die Ursache gewesen ist, daß dieser Coccus nicht sofort erkannt wurde. Bosc und Galavielle geben schöne Abbildungen von dieser hochgradigen Polymorphie, sowohl im Körper als in der Kultur.

Was ist nun aus der Literatur über diesen Coccus bekannt?

Robert Koch (1890) war der erste, der den *Tetragenus*coccus in einer Caverne einer Lungenkranken gesehen hat, sein Schüler Gaffky hat dieselbe später genau untersucht. Die einzigsten Merkmale, wodurch dieser Coccus sich von den unsrigen unterscheidet, ist: 1. die deutliche Kapselbildung, sowohl im Körper als in der Kultur; 2. die große Pathogenität für weiße Mäuse, welche in 3—6 Tagen der subkutanen Injektion ausnahmslos erliegen.

Bei der Sektion wurden im Herzblut relativ wenig, im Blute deutlich Kokken gesehen, im Milzsaft besonders reichlich, weiter in den Lungen, in den Glomeruli der Nieren, in der Leber usw. Meerschweinchen reagieren mit lokalem Abszesse oder auch mit Sepsis. Bei intraperitonealer Injektion zeigt sich eine ausgesprochene eitrige Peritonitis, wo ungeheure Mengen von Kapselkokken im Exsudat nachgewiesen werden konnten. Kaninchen und Hunde sind refraktär. Teissier fand, daß weiße Mäuse und Meerschweinchen durch Fütterungsversuche mit dem *Microc. tetragenus* an Diarrhöe, Prostration und Somnolenz sterben. Allmählich sind aber, nachdem die technischen Methoden zu größerer Entwicklung gekommen waren, mehrere von dieser virulenten Art abweichende Formen, beobachtet.

Boutron gibt eine sehr gute Beschreibung von diesen neuen Arten. Aus der Milch einer Wöchnerin, welche an einer Mastitis litt, und aus dem Eiter eines kalten Abszesses, züchtete er einen *Microc. tetragenus*, welcher dem Kochschen identisch ist, nur mit dem Unterschiede, daß er in Kulturen keine Kapsel bildet und für die empfindlichsten Tierarten völlig avirulent ist und bleibt. Aus dem Mastitiseiter züchtete er aber noch eine zweite Tetradenart, welche sich von der ersten nur unterschied durch ein goldgelbes Pigment in der Kultur. Boutron gibt jetzt diesen beiden Kokkenarten den Namen von *Micrococcus tetragenus albus* und *aureus*, nach ihrer Kulturfarbe gegenüber dem Kochschen *Tetragenus*, welchen er wegen des typischen, septischen Krankheitsbildes, das er verursacht, und der große Pathogenität für Versuchstiere, den Namen *Microc. tetragenus septicus* gibt. Er meint, daß der *Septicus* hauptsächlich bei tuberkulösem

Prozesse gefunden wird, die anderen Arten bei nicht tuberkulösen Entzündungen. Mäuse, welche von ihm mit dem *Tetragenus albus* erfolglos geimpft wurden, gingen doch ein, als sie nachher mit dem *Septicus* behandelt wurden, nur mit einiger Verzögerung des Krankheitsverlaufes.

Eine typische Eigenschaft des Kochschen *Tetragenus* ist ferner, daß er über Jahre hinaus die Virulenz unveränderlich beibehält, selbst ausgetrocknete Kulturen.

Nebst diesen 3 Hauptgruppen wurden noch folgende Varietäten isoliert:

*Mendoza* aus Mageninhalt ein beweglicher *Tetragenus*, welchen er *Micrococcus tetragenus mobilis ventriculi* nannte.

Schenk aus diarrhäischen Fäzes von Kranken, welche an Magenkatarrh litten, ein *Micr. tetr. concentricus*.

Altana aus Blut und Leber bei einer Meerschweinchen-Epidemie, wo die Tiere unter starker Abmagerung starben, ein kleiner *Tetragenus-coccus*, den er wegen kümmerlichen und langsamen Wachstums auf künstlichen Nährboden *Microc. tetragenus tardissimus* nannte. Dieser reingezüchtete Coccus konnte experimentell die Krankheit nicht wieder bei Meerschweinchen hervorrufen.

Roger und Tremolières aus dem Venenblut eines Falles von *Purpura rheumatoida*, einen *Tetragenus-coccus*, den er wegen der hellroten Farbe auf der Kartoffelkultur *Micr. tetragenus Ruber* nannte.

Das Serum eines gewöhnlichen *Tetragenus*stammes aus dem Laboratorium agglutinierte dieser 1:500.

Die morphologischen und kulturellen Eigenschaften, die Pathogenität dieser verschiedenen Abarten, soweit die Untersucher sie veröffentlicht haben, werden für eine gute Vergleichung in umstehender Tabelle zusammengefaßt.

Wenn man jetzt diese verschiedenen *Tetragenus*abarten miteinander vergleicht, so ist der meist auffallende Unterschied: 1. daß die eine Gruppe hoch pathogen ist, die anderen Arten völlig avirulent sind für die empfindlichsten Versuchstiere; 2. einige Gruppen kapseltragend sind, anderen diese gänzlich und unter allen Umständen fehlen.

Sauerbeck meint eben, daß die Tierpathogenität Hand in Hand geht mit der Kapsel.

Diese *Tetragenus*gruppe zeigt meines Erachtens die gleichen Verhältnisse wie bei der *Staphylokokkengruppe*: eine Versammlung von individuell verschiedenen Arten, welche doch eine derartige große Verwandtschaft zeigen, daß man sie zu einer Gruppe zusammenfassen muß.

Wo ist jetzt der natürliche Fundort dieses Organismus und hat er krankmachende Eigenschaften?

Tabelle I.

	Morphologie	Gram	Kapsel	Eigenbewegung	Agar (Wachstum)	Gelatine (Verflüssigung)	Milch (Koagulation)	Bordet-Agar	Pathogenität für weiße Mäuse	Fundorte
<i>Micrococcus tetragenus septicus</i> Koch 1890	in Tetraden gelagerte sphärischen Coccaceae	+	+	—	weißlich- schleimiger Belag	—	—	—	+	Lungenkavernen: eitrige u. septische Prozesse.
<i>Micrococcus tetragenus albus</i> Boutron 1893	desgl.	+	—	—	desgl.	—	?	dicker, chokoladefarbig. Belag (Hämatin)	—	normale Mundhöhle und Vulva: septische Prozesse. id.
<i>Micrococcus tetragenus aureus</i> Boutron 1893	—	+	—	—	goldgelber, schleimiger Belag	—	—?	—	—	Mageninhalt.
<i>Micrococcus tetragenus mobilis</i> ventriculi Mendoza 1889	—	+	+	+	äußerst kümmerliches, langsames Wachstum	—	—	—	—	—
<i>Micrococcus tetrag. concentricus</i> Schenk 1892	—	+	+	+	konzentrische Ringe auf der Kultur	—	—	—	—	diarrhöische Fäzes von Magenkranken.
<i>Micrococcus tetrag. tardissimus</i> Altano 1909	—	+	+	—	äußerst kümmerliches, langsames Wachstum	—	—	—	—	septische Krankheit bei Meerschweinchen.
<i>Micrococcus tetragenus Ruber</i> Roger et Tremolères . 1906	—	+	+	—	hellrotes Pigment	—	—	—	—	aus dem Blut bei einer Sepsis.



Der *Micrococcus tetragenus* ist öfters zu züchten aus dem normalen Speichel, aus Zahnfleisch und kariösen Zähnen. Auch zeigt er sich im Vulvasekret, gehört also zu den normalen Bewohnern dieser beiden Schleimhäute, wo er ein saprophytisches Leben führt.

Von da aus wandert er in den Körper hinein und kann an den verschiedensten pathologischen Prozessen teilnehmen, Angina, Katarrh, Schnupfen usw. (Lartigau, Apert, Carrière usw.). Am meisten wird er aber da gefunden, wo tuberkulöse Entzündungen der Lunge zu finden sind. Man stellt es sich so vor, daß in einer von Tuberkulose ergriffenen Schleimhaut die Verhältnisse sich so geändert haben, daß ein Einwandern von fremden Schmarotzern sehr bevorzugt wird. Der *Tetragenus* wandert jetzt vom Munde aus dem Lungengewebe zu; durch die Herabsetzung der natürlichen Wehrkräfte der in Entzündung begriffenen Schleimhaut werden ihr gute Nährverhältnisse geboten, was ein üppiges Gedeihen zur Folge hat. Diese sog. „Halbparasiten“ unterhalten also nicht wenig die Entzündung, sind also als echte Mischinfektionserreger zu betrachten. Wie schon oben gesagt, ist die *Tetragenus*art, welche man in Lungenkavernen findet, fast immer der *Tetragenus septicus*. Man kann hier den *Tetragenus* zusammen mit anderen ähnlichen Schmarotzern finden (Staphylokokken, Streptokokken) oder er kann dort ganz allein die Mischinfektion unterhalten (Shabad, Artault). Daß er von da aus an den verschiedensten Lungenaffektionen teilnehmen kann, ist deutlich. So fanden Josuè und Lian ihn im Exsudat einer doppelseitigen Pleuritis; Cannata bei 5 Bronchopneumonien nach Masern. Deléarde bei einer langsam verlaufenden, mit wenig subjektiven Beschwerden bestehenden Bronchopneumonie usw.

Von der Vulva aus kann dieser Coccus auch an den verschiedensten gynäkologischen Krankheiten teilnehmen; so haben Bosse und Baumgarten ihn bei einer Pyämie nach einem Abortus in den pyämischen Herden in Reinkultur gefunden. Looten und Qui bei einer 44 Tage dauernden puerperalen Sepsis, wo der *Tetragenus* aus dem Blute isoliert wurde. Die Ursache dieser Septikämie waren wahrscheinlich schwere Eiterungen an der Dammgegend. Durch Retention der Eihüllen war eine instrumentelle Reinigung des Uterus notwendig, das Curettement gab wahrscheinlich Anlaß zu der Blutinfektion von den Dammwunden aus.

Als Eiterungserreger tritt der *Mic. tetragenus* ebenfalls öfters auf. So fand Müller ihn bei perityphlitischen Abszessen.

Boni bei multiplen subkutanen Abszessen, welche nach einer Verwundung am Arm auftraten, und wo ein *Tetragenus aureus* isoliert wurde. Eine Osteomyelitis, welche sich jetzt am linken Femur zeigte, ergab aus Blut und Mark des Femurs auch *Tetragenus albus*. Das Serum des

Patienten agglutinierte beide Arten in gleich hohem Titer 1:600. Ein Meerschweinchenserum, das mit einem von beiden Stämmen immunisiert wurde, agglutinierte beide Stämme 1:2000. Wenn nach einer Injektion mit diesem Aureus das Meerschweinchen schnell stirbt, bleibt der aus dem Blute des Tieres gezüchtete Coccus goldgelb; erfolgt der Tod aber langsam, so verliert dieser Aureus sein Pigment und bekommt es erst zurück nach einem Aufenthalt von verschiedenen Tagen im Brutschrank. Boni glaubt deswegen, daß der *Tetr. aureus* mit der Abnahme der Virulenz auch seine chromogenen Eigenschaften einbüßt; der weiße Tetragenus wird aber unter keinen Umständen goldgelb. Boschi und Bellei beobachteten derartige Befunde. Die Verhältnisse werden hier wohl dieselben sein wie bei der Staphylokokkengruppe, wo die Pigmentbildung sich als eine sehr labile Eigenschaft erwiesen hat und welche beeinflußt wird von noch völlig unbekanntem Faktoren. Karlinsky fand bei einer Menge von Eiteruntersuchungen den Tetragenus 3mal bei Zahnfleischabszessen, 1mal bei einem Furunkel und 2mal bei subkutanen Abszessen. Viquerat war eben imstande, experimentell die pyogenen Eigenschaften des Tetragenus nachzuweisen; ein Italiener, welcher an einer Angina litt, legte sich selbst ein Blasenpflaster in der linken Halsgegend an. Nach der Heilung trug er ein schmutziges Taschentuch um den Hals herum und es entwickelte sich ein subkutaner Abszeß, welcher nach 14 Tagen nußgroß war, dort, wo das Pflaster sich befunden hatte. Eine Inzision brachte Eiter hervor, wovon eine Agarkultur eine Reinkultur eines Gram-positiven, kapseltragenden Tetragenus ergab. Dieser Eiter subkutan bei Meerschweinchen injiziert, gab Anlaß zu einem großen Abszeß, welcher sich von selbst öffnete und heilte. Weiße Mäuse erlagen der Verimpfung in 6 Tagen.

Der zweite Fall ist folgender: Zwei Phthisiker legten in der Mohrenheimischen Grube ein Blasenpflaster an; in den entstandenen Blasen wurde, nachdem erst steril das klare Serum ausgesogen wurde, 1 ccm von einer 3tägigen Tetragenus-Bouillonkultur geimpft; die Eiterung fing jetzt an, und im Eiter wieder reiner Tetragenus; von selbst Genesung. Einige Zeit später entstand eine geschwollene Halsdrüse, welche inzidiert wurde; mikroskopisch im Eiter wieder reiner Tetragenus. Diese Eiterungen waren ziemlich langwierig, aber völlig schmerzlos.

Siehe auch weiter die Fälle von Steinhaus und Jakowski.

Noch typischer ist der Fall von Boschi und Bellei, wo ein Tierarzt eine Angina beim Pferd inspektierend an der Hand gebissen wurde (Rißwunde), und an dieser Stelle sich eine Pustel entwickelte, woraus der *Tetragenus aureus* in Reinkultur isoliert wurde, für Versuchstiere völlig avirulent. Bei Weiterzüchtung verlor dieser Aureus sein Pigment,

wurde also dem Albus sehr ähnlich. Hesse fand 31 mal den Tetragenuscoccus allein im Eiter infiltrierter Wunden. Auch bei Tieren wurden Tetragenusabszesse öfters nachgewiesen; Karlinsky fand sie bei Steinmardercaviae und vielfach bei Vögeln.

Als reiner Sepsiserreger kommt der Tetragenus auch in Betracht: Sacquepée züchtete bei 3 Fieberfällen den Tetragenus aus dem Blute. Serum- und Komplementproben bestätigten die Diagnose.

Tremolières und Loew bei 25 verschiedenen Blutkulturen, wo die Agglutination den Befund bestätigte; die Krankheitssymptome waren typhus-ähnlich, oder die einer echten Sepsis mit Pneumonie oder Pleuritis. In allen Fällen erfolgte Heilung nur mit sehr langer Rekonvaleszenz.

Welz und Kalle 3 mal nach einem geheilten Typhus; septische Symptome. Aus dem Blute ein kapseltragender Tetragenuscoccus, pathogen für Mäuse, keine Vergärung von Zuckerarten (Tetragenus septicus).

Ziegler erzählt von einer akuten in Heilung ausgehenden Tetragenus-Sepsis, wo aus dem Blute ein Tetragenus albus isoliert wurde. Wahrscheinlich war hier die Eintrittspforte die Tonsille.

Oettinger und Malloizel bei einem Fall von multipler Arthritis aus dem Blute und dem periartikulären Ödem, ein avirulenter Tetragenus albus.

Chauffard und Ramond beschreiben 2 Fälle von tödlicher Tetragenus-Sepsis, hohem Fieber, eitrige Ergüsse in Gelenke und seröse Höhlen. Aus dem punktierten Gelenkeiter und aus den verschiedensten Organen wurde ein Tetragenus isoliert, hochvirulent für Mäuse, Caviae und Ratten. In Gelatine zeigten beide Kulturen ein gelbes Pigment, eine verflüssigt die Gelatine. Die Eintrittspforte waren beim ersten Falle wahrscheinlich Abszesse an der Zunge, bei dem zweiten Fall unbekannt.

Caldera und Pincoroli züchteten den Tetragenus aus dem Blute und dem Ohreiter eines Falles von Mastoiditis.

Boschi und Bellei bei einer Entzündung der inguinalen Drüsen mit allgemeinen septischen Symptomen, aus dem Blute der Tetragenus aureus.

Faisans und Le Damany den Tetragenus aus dem Blut, anschließend an einer fibrinösen Pleuritis tuberkulöser Natur, die Pleuraflüssigkeit blieb steril.

Daß der Tetragenus auch als Mischinfektionserreger vorkommt, beweisen folgende Fälle:

Laiguel-Lavastine und Baufle und Meltzer im Blute bei einer Typhuskranken.

Ceranlo und Vetrano der Tetragenus albus zusammen mit dem *Micr. melitensis* im Blute.

Besonders interessant ist der Fall Arullanis, wo bei einer Kranken mit progressiver perniziöser Anämie dem Tetragenus die ätiologische Rolle zuzuschreiben war. Die Kranke erlag unter folgenden Symptomen: Phlebitis, Fieber, Diarrhöe, schwere Anämie.

Blutbild = starke Poikilozytose, Normoblasten, Megaloblasten, keine Leukozytose, starke Herabsetzung des Hämoglobingehalts. Bei Sektion: starke Blutungen in der Netzhaut, Milz vergrößert usw. Aus Blut, Fäzes, Urin und Milz ein Tetragenus, welcher bei Kaninchen ein derartiges Krankheitsbild erzeugte.

Wie steht es mit der Meningitis cerebrospinalis und dem Tetragenus?

Auffallend wenig sind die Fälle, welche in der Literatur beschrieben sind; die primäre Meningitis gehört ja zu den Seltenheiten.

Oettinger und Malloizel reden von einer subakuten Meningitis cerebrospinalis, schließend an eine Pleuritis purulenta, also eine sekundäre Infektion der Meningen. Aus Pleuraexsudat und der Lumbalflüssigkeit ein avirulenter *Micr. tetragenus albus*.

Vincent berichtet einen Fall von gutartiger Meningitis, mit wenig veränderter Lumbalflüssigkeit, spärlichen Zellen und wenig Mikrokokken, wo die Kultur einen Tetragenus erwies.

Der Fall Pendes ist dem unsrigen am ähnlichsten:

Eine 40jährige Frau erkrankte akut an einer Genickstarre, Exitus. Zur Zeit des Lebens wurde aus der reichlich mit polynukleären Leukozyten versetzten Lumbalflüssigkeit ein *Micrococcus* in Tetradenlagerung nachgewiesen, welcher sich in Kultur als ein Tetragenus albus aufwies.

Selten ist die Tetragenusmeningitis und deswegen haben wir unseren Fall ausführlich behandelt, weil er eben als absolut primäre Meningitis zu betrachten ist. Die zweite Merkwürdigkeit ist, daß die Tetragenusanordnung, welche fast immer im Körper am schönsten zutage tritt, bei unserem Falle erst in den Kulturversuchen sich zeigt, und endlich das eigentümliche Verhalten der Gramschen Färbung, wo die Kokken riesengroß erscheinen, Form und Lagerung dadurch ganz verwischt werden gegenüber der Färbung mit Methylenblau. Hieraus ergibt sich doch wieder deutlich, wie die in der Klinik so beliebte Färbung nach Gram eine unrichtige Diagnose vortäuschen kann, und daß man doch immer neben dieser wenig schonenden Färbemethode weitere Färbungen in Betracht ziehen soll, welche eben Form und Lagerung usw. deutlich zutage bringen.

Dafür ist das Loefflersche polychrome Methylenblau wohl am meisten zu empfehlen. Kulturen, sowohl in flüssigen als festen Nährboden, sollen aber vor allem den mikroskopischen Befund bestätigen müssen.

## Literaturverzeichnis.

- Giuseppe Altana, Über einen von Meerschweinchen isolierten Tetragenus. *Centrbl. für Bact. Orig.* 1909. Bd. XLVIII.
- S. J. Arullani, Anemia Verniciosa progressiva da micrococco tetrageno. *Gazetta degli ospedali e delle Cliniche.* 1905. Ref.: *Centr. f. Bact.* 1909. Bd. XLII. S. 212.
- S. Artault, Flore et faune des Cavernes pulmonaires. *Archives de Parasitologie I.* 1898.
- Apert, Le tétragène dans les angines (*Semaine med.* p. 52). Baumgartens *Jahresberichte.* 1898. Bd. XIV. S. 45.
- T. Boni (Milano), Dicromia del Micrococco tetrageno in un casodi settico piemia. *Gaz. d'Osped. et de Cliniche.* Nr. 72. Ref.: *Bull. de l'Inst. Pasteur.* 1907. S. 29.
- A. F. A. Boutron, Recherches sur le Micrococcus tetragenus septicus et quelques espèces voisines. (*These*). Paris. 1893. Ref.: *Centr. für Bact.* 1894. Bd. XVI. S. 971.
- D. Biondi, Die pathogenen Mikroorganismen des Speichels. *Diese Zeitschrift.* 1887. Bd. II. S. 220.
- E. Boschi et G. Bellei, Osservazioni e ricerche relative al valore patogenetico del Micrococcus tetragenus aureus. *Bulletino delle scienze mediche di Bologna.* Serie VII. 1897. Vol. VIII. Ref.: *Centr. für. Bact.* 1898. Bd. XXIII. S. 856.
- B. Bosse und H. Baumgarten, Über Tetragenus-Mischinfektion beim Menschen. *Deutsche Ärzte Zeitung.* 1911. H. 1. S. 2—4. Ref.: *Centr. für Bact.* 1911. Bd. XLIX. S. 398.
- Bosc et Galavielle, Recherches sur le Micrococcus tetragenus. *Arch. de Med. exper.* 1899. Vol. XI. Zitiert von E. Macé. *Traité de Bacteriologie.* Vol. I. p. 491.
- Caldera ed Pincoroli, Sopra un nuovo caso di pienuaa otitica da Micrococco tetrageno. *Arch. ital. di Otologia.* Vol. XXII. 1911. p. 34. Ref.: *Centr. für Bact.* 1911. Bd. L. S. 428.
- G. Carrière, Sur quelques cas d'angines à tétragènes (*Revue de Med.* Nr. 6). Baumgartens *Jahresberichte.* 1902. Bd. XVIII. S. 9.
- S. Ceraulo und G. Vetrano, Über eine Form von Mischseptikämie. *Zeitschr. für klin. Medizin.* 1910. Bd. LXX. S. 319. Ref.: *Centr. für Bact.* 1910. Bd. XLVII. S. 366.
- S. Cannata, Ricerche batteriologiche nelle bronco-polmoniti morbillose. *Clinica Med. Ital.* 1907. Nr. 6. Ref.: *Centr. für Bact.* 1905. Bd. XLII. S. 203.
- A. Chauffard et F. Ramond, Deux cas mortels de Septicémie tétragénique. *Arch. de Medecine experim.* 1896. No. 3. Ref. *Centr. für Bact.* 1986. Bd. XX. p. 242.
- A. Delèarde, Bronchopneumonie à tétragènes purs. *Gaz. hebd. de Med.* No. 54. Ref.: Baumgartens *Jahresberichte.* 1897. Bd. XIII. S. 75.
- Faisans et Le Damany, Sur la présence du tetragène dans les épauchementes pleurétiques (*Semaine Med.* p. 258). Ref.: Baumgartens *Jahresberichte.* 1897. Bd. XVIII. S. 74.
- Gaffky, *Mitt. a. d. Gesundh.* Bd. II. S. 42.
- Hesse, Tetragenusbefunde im menschlichen Körper. *Deutsche med. Wochenschr.* 1918. Nr. 46.
- Huntoon, A simple method for staining the capsules of Bacteria. *Journal of Bacteriology.* II. 1917.
- Josué et Lian, Septicémie à Tetragène. *Bull. soc. med. Hop. de Paris.* T. XXIII. Ref.: *Bullet. de l'Inst. Pasteur.* 1906.

Jakowski, siehe bei Steinhaus.

J. Karlinsky, Statistischer Beitrag zur Kenntnis der Eiterungserreger bei Menschen und Tieren.

R. Koch, *Centr. für Bact.* 1890. Bd. VII. S. 113.

Looten et Qui, Infection puerpérale prolongée. Infection à Tétragènes. *Ann. de Gyn. et d'Obst.* 1909. p. 134. Ref.: *Centr. für Bact.* 1909. Bd. XLIV. S. 331.

Laiguel-Lavastine et Baufle, *Bulletin de l'Inst. Pasteur.*

A. J. Lartigau, A Contribution to the study of the *Micrococcus tetragenus* in acute Angina. *Philad. Med. Journ.* 1899. Vol. III. Ref.: *Centr. für Bact.* 1900. Bd. XXVIII. S. 393.

Michel, Die Mundflüssigkeit und ihr Einfluß auf die in der Mundhöhle ablaufenden pathologischen Vorgänge. *Deutsche Zahnheilkunde in Vorträgen.* 1910. H. 10. Ref.: *Centr. für Bact.* 1910. Bd. XLVII. S. 386.

Mendoza, Zur Eigenbewegung der Mikrokokken. *Centr. für Bact.* 1889. Bd. VI. S. 566.

R. Mehlose, Über das Vorkommen von Bakterien in den Echinokokken und Cysticerken und ihre Bedeutung für das Absterben dieser Zooparasiten. *Centr. für Bact.* 1909. Orig.-Bd. LII.

O. Meltzer, Über den *Micrococcus tetragenus* bei Septikämien und Mischinfektionen. *Münch. med. Wochenschr.* 1910. S. 743.

R. Müller, Über abdominale Infektionen mit *Micrococcus tetragenus*. *Wien. klin. Woch.* 1904. Bd. XVII. Ref.: *Bulletin de l'Inst. Pasteur.* 1904. p. 730.

Oettinger et Malloizel, Septicémie à Tétragène. *Bullet. soc. med. Hop. de Paris.* 1906. T. XXIII. *Bullet. de l'Inst. Pasteur.* 1906. p. 450.

N. Pende, Méningite de micrococco tetragenico. *Policlinico Sezione Pratica.* 1907. No. 26. Ref.: *Centr. für Bact.* 1908. Bd. XLI. S. 294.

Roger et Trémolières, *Bullet. de l'Inst. Pasteur.* 1906. p. 450.

E. Sauerbeck, Kapselbildung und Infektiosität der Bakterien. *Diese Zeitschr.* 1909. Bd. LXIII.

E. Saquepé, Les Fièvres éphémères, manifestations tétragenique généralisées. *Bullet. soc. med. d'Hop.* 1908. *Bullet. de l'Inst. Pasteur.* 1909.

Schenk, Über einen *Micrococcus tetragenus concentricus* in den Fäzes. *Allg. Wien. med. Zeitung.* 1892. Ref.: *Centr. für Bact.* 1893. Bd. XIII. S. 726.

Julius Steinhaus, *Diese Zeitschrift.* 1889. Bd. V. S. 518.

S. Teissier, Contribution à l'étude du tétragène. *Arch. de med. experimen. et d'anat. pathol.* 1896. T. VIII. Ref.: *Centr. für Bact.* 1896. Bd. XIX. S. 827.

Tremolière et Loew, *Bulletin de l'Inst. Pasteur.*

H. Vincent, Infection Méningée à tétragènes. *Bull. soc. med. d'Hop.* 1908. 6. Nov. Ref.: *Bullet. de l'Inst. Pasteur.* 1909.

Viquerat, Der *Micrococcus tetragenus* als Eiterungserreger beim Menschen. *Diese Zeitschr.* Bd. XVIII. S. 411.

Wegelius, Bakteriologische Untersuchung der weiblichen Genitalsekrete während der Entbindung und des Wochenbetts usw. *Archiv für Gynäkologie.* 1909. Bd. LXXXVIII. Ref.: *Centr. für Bact.* 1909. Bd. XLVI. S. 163.

Welz und Kalle, *Tetragenus sepsis* nach Typhus abdominalis. *Deutsche med. Wochenschr.* 1916. Nr. 9.

Ziegler, Ein in Heilung ausgehender Fall von *Tetragenus sepsis*. *Münch. med. Woch.* 1908. Ref.: *Centr. für Bact.* 1908. Bd. XLIV. S. 331.

[Aus dem Hygienischen Institut der Universität Leipzig.]  
(Direktor: Geheimrat Kruse.)

Das Aëronom,  
ein neuer Apparat zur Bestimmung des Kohlensäuregehaltes der Luft.

Von  
Dr. W. Bachmann.

Zur Beurteilung der Beschaffenheit der Luft in bewohnten Räumen ist auch heute noch eine der wichtigsten hygienischen Untersuchungsmethoden die Kohlensäurebestimmung der Luft, da der Gehalt der Zimmerluft an Kohlensäure meist ungefähr gleichen Schritt hält mit der Ausscheidung belästigender und übelriechender Gase und öfters auch mit Zunahme der Zimmertemperatur über das gewöhnliche Maß hinaus. So gilt im allgemeinen die Erfahrung, daß eine Steigerung des CO<sub>2</sub>-Gehaltes der Luft schon bei 1 Promille belästigend wirkt und daß ein noch höherer Gehalt hier und da sogar gröbere Gesundheitsstörungen hervorruft. Zur Bestimmung des Kohlensäuregehaltes der Luft sind eine große Zahl von Methoden bekannt, die wissenschaftlich exakte Resultate geben, teils titrimetrische, wie die Flaschenmethode von Pettenkofer und ihre zahlreichen Modifikationen, teils volumetrische, wie die von Petterson. Interessant wegen ihres eigenartigen Prinzips ist die Methode von Schydowski, die von der Tatsache ausgeht, daß die Diffusion verschiedener Gasarten durch poröse Platten verschieden schnell erfolgt.<sup>1</sup> Diese Methoden haben jedoch den Nachteil, daß sie nur in der Hand des Geübten brauchbare Resultate liefern oder so voluminöse, kostspielige oder zerbrechliche Apparate verlangen, daß sie für eine allgemeine Benutzung, zumal in der Hand des Laien, kaum in Frage kommen. Es ist deshalb eine größere Zahl von vereinfachten Verfahren angegeben worden (Hesse<sup>2</sup>, Fossek<sup>3</sup>, Lunge

<sup>1</sup> *Zeitschrift f. analyt. Chemie.* Bd. XXXII.

<sup>2</sup> *Zeitschrift f. Biologie.* Bd. XIII. S. 395.

<sup>3</sup> Fossek, *Sitzungsbericht d. Kaiserl. Akademie d. Wissensch.*

und Zeckendorff<sup>1</sup>, Wolpert<sup>2</sup>, Blochmann<sup>3</sup>, Nienstädt und Batto<sup>4</sup>, Schaffer<sup>5</sup>, Petterson und Palmqvist<sup>6</sup>), von denen der kleine Apparat von Petterson und Palmqvist (gasvolumetrische Methode) genaue Resultate bis 0,01 Prozent geben soll, der jedoch eine gewisse Übung in gasanalytischen Arbeiten voraussetzt. Am brauchbarsten in der Hand des Laien und die verhältnismäßig besten Resultate versprechend ist das Verfahren von Lunge-Zeckendorff, das jedoch bei niedrigem CO<sub>2</sub>-Gehalt der Luft versagt und ziemlich viel Zeit erfordert.<sup>7</sup> Ein Bedürfnis nach einer einfachen Methode, die auch in der Hand des Ungeübten sichere Resultate verspricht und ihr dadurch eine Verbreitung in weiten Kreisen sichert, war mithin tatsächlich vorhanden, ein Bedürfnis, dem ein von der Firma Roth-Dräger, Lübeck, im Jahre 1913 hergestellter Apparat, Aëronom genannt, abzuhelpen versucht. Die Aufgabe dieser Arbeit war es, das Aëronom auf seine Brauchbarkeit zu prüfen. Als Kontrollmethode wurde das von Bitter<sup>8</sup> modifizierte Pettenkofersche Verfahren angewandt und

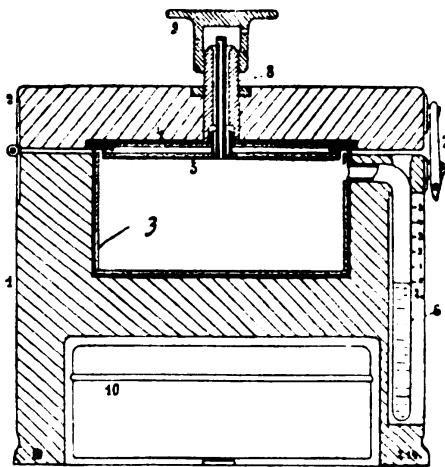


Fig. 1.  
„Aëronom“ für Messungen bis 0·7 Prozent. Schnitt.

gleichzeitig die „minimetrische“ Methode nach Lunge-Zeckendorff einer erneuten Prüfung unterzogen.

Das Drägersche Aëronom hat einen Vorläufer<sup>9</sup> in einem ebenfalls kompensiösen Apparat, der im Jahre 1910 von der gleichen Firma für Unterseeboote konstruiert worden ist, zu dem Zwecke, die Luft in Räumen zu untersuchen, die vermutlich mit nicht atembaren Gasen erfüllt sind. Das Prinzip besteht darin, daß die Kohlensäure der zu untersuchenden Luft von einer Drägerschen Kalipatrone absorbiert wird und die im Luftraume des Apparates erfolgte Volumverminderung direkt gemessen wird.

<sup>1</sup> Lunge, *Zur Frage der Ventilation*. Zürich 1879. — Lunge u. Zeckendorff, *Zeitschr. f. angewandte Chemie*. 1888. Heft 14. 1889. Heft 1.

<sup>2</sup> Wolpert, *Gesundheitsingenieur*. 1883. Nr. 7.

<sup>3</sup> Blochmann, *Annalen d. Chemie*. Bd. CCXXXVII. S. 39ff.

<sup>4</sup> Nienstädt-Batto, *Repertorium d. analyt. Chemie*. Bd. VI. S. 13.

<sup>5</sup> Schaffer, *Diese Zeitschrift*. Bd. IX.

<sup>6</sup> Petterson u. Palmqvist, *Zeitschr. f. analyt. Chemie*. Bd. XXV. S. 467.

<sup>7</sup> *Diese Zeitschrift*. Bd. IX. S. 26.

<sup>8</sup> Bitter, *Ebenda*. Bd. IX. S. 18.

<sup>9</sup> *Dräger-Hefte*. Nr. 8.



Das Aëronom<sup>1</sup> besteht (s. Fig. 1) aus einem Holzzylinder 1 von 11,5 cm Höhe und Durchmesser mit einem aufklappbaren Deckel 2. In den äußeren Holzbecher ist ein Metallbecher 3 von 134 ccm Inhalt eingelassen, der bei geöffnetem Apparat die Luftprobe aus dem Raume aufnimmt. Zur Absorption der Kohlensäure dient eine 5prozent. Lösung von Ätznatron, die von zwei Löschpapierscheiben in den Schalen 4 und 5 aufgenommen wird. Mit dem Becher, der die Luftprobe enthält, steht ein U-förmiges, zur Hälfte mit Nähmaschinenöl gefülltes Glasrohr 6 in Verbindung. Da die Ätznatronlösung den Feuchtigkeitsgehalt der Luftprobe und damit ihre Tension ändert, sind die Becherwände mit Löschblättern ausgekleidet, die mit destilliertem Wasser angefeuchtet werden und dadurch die Luftprobe bei jeder Temperatur mit Wasserdampf sättigen. Der Deckel wird durch den Riegel 7 verschlossen und gegen den Becherrand durch eine Gummischeibe abgedichtet. Nach dem Schluß des Bechers darf zunächst keine Einwirkung des Ätznatrons auf die Luftprobe erfolgen. Die untere Absorptionsschale 5 liegt deshalb vor der oberen Schale 4 im Stutzen 8 federnd eingespannt. Das Schließrädchen 9 ist hochgeschraubt und läßt durch eine kleine Seitenöffnung den bei der Sättigung des Luftraumes entstehenden Überdruck sich ausgleichen. Nach 2 bis 3 Minuten ist die Sättigung des Bechers mit H<sub>2</sub>O vollendet. Nun wird das Schließrädchen 9 herabgeschraubt und damit die Absorptionsschale 5 zum Herabfallen auf den Boden des Bechers gebracht. Gleichzeitig wird die Öffnung des Stutzens 8 durch das Rädchen verschlossen, so daß die im Becher entstehende Druckveränderung sich nicht mehr nach außen ausgleichen kann, sondern auf die Ölsäule im Manometer 6 einwirkt. Die durch die Absorption der Kohlensäure des eingeschlossenen Luftraumes erfolgte Volumverminderung wird auf einer verschieblichen Skala in Promille im korrigierten Meßresultat angezeigt. Im Boden des Holzbechers ist ein Hohlraum für den Behälter 10 mit Ersatzlöschblättern vorhanden.

Zur Prüfung des Aëronoms wurde folgendes von Bitter<sup>2</sup> angegebene Kontrollverfahren, das eine Modifikation der Pettenkoferschen Methode darstellt, angewendet: „Starke geeichte Flaschen von über 6 Liter Inhalt werden durch den Blasebalg mit langem Ansatzrohr mit der zu untersuchenden Luft gefüllt und mit einem gut sitzenden, doppelt durchbohrten Kautschukstopfen, in dessen Bohrungen zwei Glasstäbe stecken, verschlossen und dann in das Laboratorium transportiert. Der Blasebalg muß mit einem Ansatzrohr von 1 bis 2 m Länge versehen sein, um die Beimengung von Expirationsluft zur Untersuchungsluft zu verhindern. Bei

<sup>1</sup> *Dräger-Hefte*. Nr. 8 und 20.

<sup>2</sup> *Diese Zeitschrift*. Bd. IX. S. 19.

Temperaturdifferenzen zwischen dem Raume, in dem die Luftentnahme stattfand und dem Laboratorium bringt man entweder die Luft des letzteren zunächst auf die ursprüngliche Temperatur der Untersuchungsluft und läßt die Flasche diese Temperatur annehmen; oder wenn die Laboratoriumsluft wärmer ist als die Untersuchungsluft war, läßt man, nachdem die Flasche ebenfalls auf diese Temperatur gekommen ist, die überschüssige Luft durch Lockern eines Glasstabes entweichen und zieht die Temperaturdifferenz später in Rechnung. Auf diese Weise wird das Eindringen fremder Luft in den Kolben sicher vermieden. Nunmehr werden mittels einer Pipette, die vorher  $\text{CO}_2$ -frei gemacht war, 50 ccm Strontiumhydratwasser (von dem 1 ccm ungefähr 1 ccm  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , welche gleich 1 mg  $\text{CO}_2$  ist, entspricht) in die Flasche eingefüllt, die Glasstäbe werden fest eingedrückt und die Flasche einige Male unter drehender Bewegung geschwenkt, wobei man darauf achtet, daß kein Strontiumwasser an den Hals des Kolbens spritzt und dann etwa 12 Stunden zur völligen Absorption der Kohlensäure stehen gelassen. Zur Rücktitrierung des Strontiumwassers bedient man sich einer 50 ccm fassenden, in  $\frac{1}{10}$  geteilten Glashahnbürette mit ausgezogener Spitze. Die Bürette wird bis zum Nullpunkt mit Schwefelsäure gefüllt und nach Entfernung eines Glasstabes durch die entsprechende Bohrung des Kautschukpfropfens hindurchgesteckt. Vorher läßt man 1 bis 2 Tropfen Phenolphthalein in 70 prozentigem Alkohol in die Strontiumflüssigkeit fallen, die dadurch blaurot gefärbt wird. Um den Farbumschlag scharf zu erkennen, stellt man die Flasche am besten auf eine weiße Unterlage. Die Titerstellung des Strontiumwassers erfolgt — unter Vermeidung des Arbeitens in  $\text{CO}_2$ -reicher Luft — in folgender Weise: 25 ccm werden mittels Pipette in ein Rundkölbchen gegeben, das mit einem doppelt durchbohrten Kautschukstopfen verschlossen ist. Durch die eine Bohrung wird nach Zusatz von 1 bis 2 Tropfen Phenolphthalein die Säurebürette gesteckt, in der anderen befindet sich ein Glasstäbchen, das beim Titrieren zum Entweichenlassen der Luft zeitweilig etwas gelockert wird. Die gefundenen Resultate werden auf  $0^\circ$  und 760 mm Hg reduziert.“

Der Vorteil dieser Methode gegenüber der ursprünglichen Pettenkoferschen Flaschenmethode liegt darin, daß folgende Fehlerquellen vermieden werden: 1. wird durch das lange Ansatzrohr des Blasebalges eine Beimengung von Expirationsluft zur Untersuchungsluft sicher vermieden; 2. dadurch, daß die Rücktitrierung der Absorptionsflüssigkeit im Absorptionsgefäß selbst erfolgt, wird vermieden, daß beim Umgießen des Barytwassers in dasjenige Fläschchen, in dem das Absitzen des kohlen-sauren Baryts stattfindet, und beim Titrieren dieses Barytwassers, vorzugslich in  $\text{CO}_2$ -reicher Luft, wechselnde Mengen von Kohlensäure absorbiert

werden<sup>1</sup>; 3. wird durch Verwendung von Strontiumhydrat statt Barytwasser als Absorptionsflüssigkeit und von Schwefelsäure statt Oxalsäure beim Titrieren stets ein scharfer Farbumschlag erzielt und im Gegensatz zur Pettenkoferschen Methode vermieden, daß die titrierte Absorptionsflüssigkeit wieder rot wird.<sup>2</sup>

Mit dieser Methode und dem Aëronom wurde nun noch das metrische Verfahren von Lunge-Zeckendorff<sup>3</sup> verglichen, das darin besteht, daß ein bestimmtes Luftquantum mit Hilfe eines Gummiballons so oft durch ein Fläschchen mit verdünnter  $\frac{1}{10}$  n-Sodalösung, die mit Phenolphthalein rot gefärbt ist, gesaugt oder gepreßt wird, bis Entfärbung eintritt. Aus der Zahl der Ballonfüllungen Luft, die durch das Fläschchen bis zur Entfärbung der Sodalösung getrieben werden, läßt sich der Gehalt der Luft an Kohlensäure Promille mit Hilfe einer empirischen Skala annähernd bestimmen. Um auch hier den Einfluß der Expirationsluft auszuschalten, wurde die Luft durch ein Glasrohr etwa 1 m vom Untersuchenden entfernt entnommen. Besonders wurde darauf geachtet, daß das für die Verdünnung der Sodalösung verwendete Wasser völlig kohlenstofffrei war. Es wurde deshalb am Tage des Versuchs gekocht und langsam an der Luft (im geschlossenen Gefäß) abgekühlt, da sonst die Versuchsergebnisse stets viel zu hoch ausfielen. Je nach dem zu erwartenden Kohlensäuregehalt der Luft im Untersuchungsraume wurde eine verschiedene Verdünnung der  $\frac{1}{10}$  n-Sodalösung gewählt. (Bei zu erwartendem  $\text{CO}_2$ -Gehalt von unter 1·0 Promille 2 ccm der Stammlösung auf 100 ccm Aqua dest., bei höherem  $\text{CO}_2$ -Gehalt 4 ccm der Stammlösung auf 100 ccm Aqua dest.)

Folgende Tabelle gibt einen Vergleich der mit den beschriebenen 3 Methoden erhaltenen Kohlensäurewerte (s. Tab. S. 170 u. 171):

In den Versuchen 1 bis 5 wurde das Aëronom mit der Kontrollmethode, in den Versuchen 5 bis 12 auch gleichzeitig mit Lunges Verfahren verglichen, während in den Versuchen 13 bis 17 Lunge allein mit der Bitterschen Kontrollmethode in Vergleich gesetzt wird. Um höhere Kohlensäurewerte im beliebigen Untersuchungsraume zu erhalten, wurde mit Hilfe eines Kippschen Apparates, in dem Salzsäure auf Marmorstücken einwirkte, die notwendige Menge Kohlensäure erzeugt.

Aus dem Vergleich der drei Methoden geht hervor, daß sowohl das Aëronom, wie die Lungesche Methode bei sehr niedrigem Kohlensäuregehalt — unter 0·4 Promille — der Luft keine sicheren Resultate geben.

<sup>1</sup> Diese 7

IX. S. 3.

<sup>2</sup> Eben!

5 bis 18.

<sup>3</sup> Bitt

X. S. 25.

Nr.	O r t	Zeit	t°	mm Hg	Volum	Titer	Aeronom CO <sub>2</sub> %/∞		Lunge - Z. CO <sub>2</sub> %/∞	Bemerkungen
							CO <sub>2</sub> %/∞	Kontroll-Meth. CO <sub>2</sub> %/∞		
1	Hygien. Institut, Laboratorium	27. I. 19 5.30 <sup>h</sup>	21.0	761	6583	52.0	0.8	0.8154	—	—
2	desgl.	27. I. 6.00 <sup>h</sup>	21.0	761	6600	52.0	1.4	1.4255	—	Künstliche CO <sub>2</sub> - Entwicklung.
3	"	18. III. 5.00 <sup>h</sup>	19.0	755	6583	52.0	0.8	0.673	—	
4	"	18. III. 6.00 <sup>h</sup>	19.0	755	6600	52.0	1.6	1.599	—	
5	"	20. III. 4.30 <sup>h</sup>	20.5	750	6583	52.0	0.85	0.868	0.85	"
6	"	20. III. 6.30 <sup>h</sup>	20.5	750	6600	52.0	2.15	2.146	2.20	"
7	Freie Atmo- sphäre	25. III. 6.00 <sup>h</sup>	3.0	752	6583	52.0	0.25	0.2966	0.3	Kein scharfer Farb- umschlag.
8	desgl.	25. III. 6.20 <sup>h</sup>	3.0	752	6600	52.0	0.25	0.3133	0.3	desgl.
9	Bsd	26. III. 6.30 <sup>h</sup>	20.5	746	6583	52.0	—	3.634	3.7	Künstliche CO <sub>2</sub> - Entwicklung.
10	"	26. III. 6.50 <sup>h</sup>	20.5	746	6600	52.0	—	3.494	3.5	desgl.
11	"	28. III. 6.00 <sup>h</sup>	15.0	739	6583	52.0	4.1	4.1208	über 4.0	"
12	"	28. III. 6.20 <sup>h</sup>	15.0	739	6644	52.0	3.2	3.3790	3.7	"

Nr.	Datum	Kontrollmethode	Lunge-Z.	Bemerkungen
		CO <sub>2</sub> ‰	CO <sub>2</sub> ‰	
13	25. I. 19	1.6337 ‰	1.75 ‰	Künstl. CO <sub>2</sub> -Entwicklung.
14	25. I. 19	0.3078	0.3—0.4	Freie Atmosphäre.
15	26. I. 19	3.1600	3.0	Künstl. CO <sub>2</sub> -Entwicklung.
16	26. I. 19	2.9487	3.0	desgl.
17	26. I. 19	3.8507	3.7	„

Schaltet man diese aus, so erhält man mit dem Aëronom Werte, die sich von der Kontrollmethode um 4.67 Prozent unterscheiden, während die Methode nach Lunge-Zeckendorff eine Differenz von 3.741 Prozent gegenüber der Bitterschen Kontrollmethode anzeigt. Ebenso wie das Lungesche Verfahren gibt das Aëronom also nur annähernd richtige Werte, die jedoch für die Zwecke der praktischen Hygiene genügen dürften.

Auf Grund dieser Feststellung wurden nun eine große Reihe von Luftprüfungen gleichzeitig mit Drägers Aëronom und dem Verfahren nach Lunge-Zeckendorff ausgeführt, von denen einige Beispiele in folgender Tabelle niedergelegt sind:

Nr.	Ort	Zeit	t°	Aëronom	Lunge-Z.	Bemerkungen
				CO <sub>2</sub> ‰	CO <sub>2</sub> ‰	
1	Freie Atmosphäre	25. I. 19 6.00 <sup>h</sup>	5.0	0.25	0.3—4	Kein scharfer Farbumschlag.
2	Laboratorium	28. I. 19 5.30 <sup>h</sup>	22.0	0.9	1.0	—
3	Gut gelüftetes Zimmer	22. III. 19	18.0	0.5	0.5—6	—
4	Wenig benutztes Zimmer	30. I. 19	19.0	0.7	0.725	—
5	Zimmer mit 1 Gasflamme	22. III. 19	19.0	0.9	0.8—9	—
6	Zimmer mit Gasbeleuchtung u. zahlreichen Bunsenbrennern	27. III. 19	20.5	2.2	2.2	—

Auch bei diesen Versuchen zeigt sich wieder, daß bei niedrigen Werten — von 0.3 bis 0.4 Promille — beide Methoden versagen, bei mittleren und hohen Werten aber gute Übereinstimmung ergeben.

Bei der Prüfung des Aëronom in mehreren Versuchen hintereinander unter gleichen Versuchsbedingungen wurden folgende Werte gefunden:

Nr.	Ort	Zeit	$t^{\circ}$	$\text{CO}_2\text{‰}$	Bemerkungen
1	Wohnzimmer für 1 Person	2.49	19.0	0.7	—
2	desgl.	3.02	19.0	0.7	—
3	„	3.13	19.0	0.7	—
4	„	3.25	19.0	0.7	—
5	„	3.43	19.0	0.8	—
6	„	3.57	19.0	0.7	—
7	„	4.05	19.0	0.7	—
8	„	4.30	19.0	0.7	—
9	„	5.55	19.0	0.8	—
10	„	6.24	19.0	1.0	nach Anzünden der Gasbeleuchtung.

Die kleinen Schwankungen im Versuche 5 und 9 sprechen nicht gegen die Zuverlässigkeit des Apparates, der im Versuch 10 auf den Einfluß der angezündeten Gasflamme sofort mit einem höheren  $\text{CO}_2$ -Wert reagiert. Dieselbe Stetigkeit im Anzeigen des gleichen Kohlensäurewertes zeigt sich, wie zu erwarten, auch bei höherem Gehalt der Untersuchungsluft an Kohlensäure, so z. B. in einem überfüllten Auditorium (2.5 Promille  $\text{CO}_2$ ) und in einem Kinematographentheater (1.8 Promille  $\text{CO}_2$ ), wo die 5 bis 6 hintereinander angestellten Luftprüfungen stets die gleichen Werte zeigten.

Um derartig befriedigende Resultate mit Drägers Aëronom zu erhalten, ist es jedoch notwendig, verschiedene Fehlerquellen zu vermeiden, die zum Teil in der jedem Apparate beigegebenen Gebrauchsanweisung berücksichtigt sind.

1. Beim Auftropfen der NaOH-Lösung (5 Prozent) auf die Absorptionsschalen kann es vorkommen, daß man versehentlich einen Tropfen Ätznatron auf die Gummidichtung fallen läßt oder sonst das Innere des Apparates verunreinigt. Die Folge ist, daß die Absorption der Kohlensäure bereits beginnt, bevor die Absorptionsschale zum Fall gebracht wurde und daß man infolgedessen keinen oder einen zu geringen Ausschlag erhält. Eine derartige Verunreinigung des Gummiringes kann auch dadurch zustande kommen, daß die Löschblätter der Absorptionsschalen zu reichlich mit Ätznatron beschickt wurden, so daß beim Aufpressen der unteren Schale auf den Gummiring Natronlauge herausgepreßt wird.

Jeder kleinen Beschädigung der Gummidichtung muß man seine Aufmerksamkeit schenken, da sie sofort den Apparat undicht macht, so daß man vollkommen unbrauchbare Resultate erhalten würde (über 50 Prozent zu niedrig?).

2. Eine weitere Fehlerquelle ist in der Konstruktion des Apparates selbst enthalten: Beim luftdichten Verschluss des Deckels gegen den Becher, durch den Riegel 7 wird auf den Deckel ein sehr starker Druck ausgeübt. Beim schnellen Schließen des Deckels kommt es nun vor, daß die auf den Gummiring aufgepreßte untere Schale sich wieder etwas lockert, was an einem leisen Klappen zu hören ist. Regelmäßig erhält man dann zu niedrige Resultate, da vermutlich die  $\text{CO}_2$ -Absorption dann wieder vor dem Herabfallen der Absorptionsschale einsetzt. Bei vorsichtigem Schluß des Deckels ist dies stets zu vermeiden. Vielleicht wäre die Möglichkeit vorhanden, am Deckel eine Vorrichtung anzubringen, die die untere Absorptionsschale unter allen Umständen fest auf den Gummiring anpreßt, und die beim Auslösen der Fallschale durch das Schließrädchen gleichzeitig mit ausgelöst wird.

3. Ist der Apparat geschlossen, so ist es notwendig, daß die Luftprobe im Becher 3 mit Wasserdampf gesättigt wird. Dieser Zustand ist nach etwa 2 bis 3 Minuten erreicht. Läßt man die Absorptionsschale vor dieser Zeit herabfallen, so überwiegt die Wasserdampfentwicklung die durch die NaOH-Lösung zu erwartende Volumverminderung und es erfolgt ein Ausschlag des Manometers nach rechts im Sinne einer Volumvermehrung.

4. Die Löschblattscheiben in den Absorptionsschalen können zu mehreren Versuchen benutzt werden, ohne daß sie von neuem mit Natronlauge getränkt werden müssen. Bei niedrigen und mittleren Kohlensäurewerten können die Scheiben zu etwa 8 mal hintereinander benutzt werden, während bei hohen Kohlensäurewerten die Scheiben nach dem 3. Versuch ausgewechselt werden müssen. Auch neues Auftropfen von Natronlauge bringt dann keinen Erfolg mehr. Das Manometer beginnt dann zu schwanken, steigt erst bis zu einem annähernd richtigen Wert, um dann zu sinken und wieder zu steigen. Diese abwechselnde Volumverminderung und -vermehrung hängt offenbar damit zusammen, daß das bei der Resorption der Kohlensäure entstehende Natriumkarbonat auskristallisiert, wobei es Wasser aufnimmt und Wärme entzieht (Volumverminderung), worauf dann wieder eine Entwicklung von Wasserdampf einsetzen kann (Volumvermehrung). Dafür spricht, daß man die gleiche Erscheinung erhält, wenn man die Scheiben der Absorptionsschalen mit einer NaOH-Lösung beschickt, die mit Natriumkarbonat (1 Prozent) versetzt ist.

Ebenso fiel bei einer größeren Versuchsreihe auf, daß das Manometer, nachdem es den  $\text{CO}_2$ -Gehalt der Luft richtig angezeigt hatte, nur einige Minuten auf diesem Werte stehen blieb, um dann langsam im linken Schenkel weiterzusteigen, durchschnittlich in 35 Minuten um etwa 1·0 Promille. Diese Erscheinung blieb sofort aus, wenn frisch bereitete NaOH-

Lösung benutzt wurde. Es stellte sich nämlich heraus, daß die Tropf- flasche, die die Natronlauge enthält, lange Zeit offen stehen geblieben war, so daß sich in der NaOH-Lösung Natriumkarbonat hatte bilden können. Als Ursache für diese Volumverminderung ist auch daran zu denken, daß die Natriumkarbonatlösung, die sich in dissoziiertem Zustande befindet, das Bestreben hat, den Sättigungsdruck im Becher herabzusetzen. Jedenfalls ist es ratsam, die Tropfflasche mit NaOH stets gut verschlossen zu halten.

5. Ist die Absorption der Kohlensäure vollendet, so bleibt das Mano- meter etwa 3 bis 6 Minuten auf dem angezeigten Wert stehen. Dann be- ginnt es zu sinken und zwar so, daß bei einer großen Zahl von Versüchen in etwa 1 Stunde eine Volumvermehrung um 0.9 bis 1.0 Promille eintritt. Diese Volumvermehrung scheint damit zusammenzuhängen, daß der Luft- raum im Becher des Apparates nicht mehr vollständig mit Wasserdampf gesättigt ist, wenn die Absorption beginnt. Es zeigt sich nämlich, daß der Apparat, wenn die Löschblattscheiben der Absorptionsschalen nur mit Wasser beschickt werden, auch wenn man die Sättigung 10 und mehr Mi- nuten ausdehnt, stets noch einen Ausschlag nach rechts gibt im Sinne einer Volumvermehrung, die bis 1.0 Promille der Skala beträgt. Es wird offenbar beim Herunterdrehen des Schließbrädchens und dem Herabstoßen der unteren Absorptionsschale noch mit Wasserdampf ungesättigte Luft in den Becher hineingedrückt, beziehentlich -gesaugt, die dann noch Wasserdampf aufzunehmen imstande ist, was durch eine Volumvermehrung sich anzeigt.

Man könnte daran denken, daß diese Volumvermehrung dadurch zu- stande kommt, daß bei der Resorption Wärme frei wird. Dies ist jedoch unwahrscheinlich, da der größte Teil der frei werdenden Wärme wieder zur Erwärmung der Absorptionsflüssigkeit dienen würde. Eine Volum- vermehrung, die durch einen geringen Wärmeüberschuß erzeugt werden könnte, würde wieder dadurch ausgeglichen, daß die NaOH-Lösung ihrer- seits das Bestreben hat, den Sättigungsdruck herabzusetzen und dadurch eine Volumverminderung herbeizuführen.

6. Gegen Temperatureinflüsse infolge Wärmeleitung ist der Apparat ziemlich empfindlich. Da er jedoch von einem schlechten Wärmeleiter um- geben ist, dauert es z. B. 2 bis 3 Minuten, ehe er auf die Erwärmung durch die Hand, z. B. durch Ausschlag, reagiert. Um einen Einfluß der Hand- wärme beim Herunterdrehen des Schließbrädchens zu vermeiden, ist des- halb an einem neuen Modell des Apparates das Schließbrädchen durch ein solches aus schlecht wärmeleitendem Material ersetzt. Um den Apparat der Temperatur eines Raumes, in dem der  $\text{CO}_2$ -Gehalt der Luft bestimmt werden soll, anzupassen, genügt es bei Temperaturunterschieden von 2 bis



3 Graden, ihn 3 Minuten offen stehen zu lassen und die Luft über dem Becher künstlich zu bewegen. Bei größeren Temperaturdifferenzen bleibt der Apparat 15 Minuten offen stehen, ebenfalls unter Bewegung der Luft, bis er sich angepaßt hat.

Gegen strahlende Wärme ist der Apparat sehr empfindlich. In unmittelbarer Nähe entsprechender Wärmequellen ist er nicht verwendbar. Ebenso ist direkte Sonnenbestrahlung zu vermeiden.

7. Sollen mehrere Versuche hintereinander angestellt werden, so ist es nötig, den Apparat zwischen jedem Versuche 3 Minuten offen stehen zu lassen und die Luft darüber zu bewegen, damit die kohlenstofffreie Luft aus dem Becher entweichen kann.

Berücksichtigt man die eben angeführten Gesichtspunkte, so erhält man mit Drägers Aëronom Werte, die für praktische Bestimmungen des  $\text{CO}_2$ -Gehaltes der Luft in geschlossenen Räumen genügen. Insbesondere ist das Aëronom der Methode von Lunge-Zeckendorff entscheiden vorzuziehen, da es ebenso brauchbare Resultate in viel kürzerer Zeit ergibt und besondere Vorbereitungen, wie sie bei Lunge die Herstellung der  $\frac{1}{10}$  n-Sodalösung und deren Verdünnung notwendig macht, nicht erfordert. In seiner eleganten Form und einfachen Handhabung bedeutet das Aëronom entschieden eine Bereicherung der Methoden, die bisher dem Laien zur Verfügung standen, um den Kohlenstoffgehalt der Luft zu bestimmen und damit einen Gradmesser für die Güte der Zimmerluft zu erhalten.

[Aus dem Kaiser Wilhelm-Institut für experimentelle Therapie,  
Berlin-Dahlem.]

(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. A. von Wassermann.)

(Abteilung: Geheimrat Ficker.)

## Versuche über Entgiftung von Ruhr-(Shiga-)Bazillen zwecks Impfstoffgewinnung.

Von

Dr. med. **Paul Hirsch**, Berlin,  
als Stabsarzt d. L. kommandiert zum Institut.

Veranlassung zu den folgenden Untersuchungen war die seitens der Heeressanitätsverwaltung dem Kaiser Wilhelm-Institut für experimentelle Therapie gestellte Aufgabe, die Bedingungen für einen in großen Mengen leicht zu gewinnenden Ruhrimpfstoff festzustellen, der möglichst frei von toxischen Nebenwirkungen sein sollte.

Zum Studium dieser Frage erschienen uns zunächst Vorversuche notwendig, welche uns darüber aufklären sollten, innerhalb welcher Temperatur- und Zeitgrenzen überhaupt eine für einen Impfstoff brauchbare Abtötung der Ruhrbazillen möglich sei. Eine brüske Abtötung durch relativ hohe Temperaturen, etwa durch kurz andauerndes Kochen der Suspension, war natürlich auszuschließen, da hierbei eine Schädigung des Antigens zu befürchten war. Ebenso ist anzunehmen, daß durch sehr protrahierte Abtötung mittels ganz niedriger Temperaturen ein zu großer Zerfall der Bakterien erwirkt wird. Man wird daher eine mittlere Temperatur wählen. Wir hielten uns zunächst an die Angaben, die in allerdings nur spärlicher Zahl in der Literatur vorliegen. Kruse hat seine in Bouillon suspendierten Ruhrbazillen eine Stunde bei 55° erhitzt, um sie abzutöten. Kolle und Rosenau haben eine Abtötung nach 10 Minuten bei 60° erzielt. Boehncke hat die in NaCl suspendierten Bazillen durch 1 Prozent. Karbolsäure abgetötet, die er 20 Minuten bei 37° einwirken

ließ. Auch Ditthorn und Loewenthal haben die Sterilisation ihres Impfstoffes nur durch Karbolsäure erzielt.

Die praktische Ausführung der Vorversuche gestaltete sich folgendermaßen: 24 stündige Schrägagarkulturen wurden mit 10 ccm NaCl-Lösung abgeschwemmt, 1 ccm der Suspension stellt also eine Öse der Kultur dar. Abfüllung in kleine Glasröhrchen zu je 1 ccm Inhalts, die vorsichtig zugeschmolzen wurden. Diese Röhrchen wurden zur gleichen Zeit in die vier Wasserbäder von verschieden hoher Temperatur verteilt, nach gewissen Zeiten wurden sie wieder herausgenommen, sofort geöffnet und Sterilitätsproben entnommen. Hierzu entnahmen wir je vier große Ösen der Suspension zur Impfung auf Schrägagarröhrchen und in 5 ccm Bouillon. Das Resultat wurde nach 24 Stunden abgelesen und nach 48 Stunden nochmals kontrolliert, ohne daß Differenzen zwischen beiden Ablesungen zu verzeichnen waren.

Tabelle 1.  
Shiga 24243.

Entnahme nach	1/4 St.	1/2 St.	1 St.	2 St.	4 St.	6 St.	8 St.
46° { Agar			+	+	+	+	+
{ Bouillon			+	+	+	+	
52° { Agar			-	-	-		
{ Bouillon			-	-	-		
58° { Agar		-	-				
{ Bouillon		-	-				
65° { Agar	-	-	-				
{ Bouillon	-	-	-				

Tabelle 2.  
Shiga Original.

Entnahme nach	1/4 St.	1/2 St.	1 St.	2 St.	4 St.	6 St.	8 St.
46° { Agar			+	+	+	+	+
{ Bouillon			+	+	+	-	
52° { Agar			-	-	-	-	-
{ Bouillon			-	-	-	-	-
58° { Agar		-	-				
{ Bouillon		-	-				
65° { Agar	-	-	-				
{ Bouillon	-	-	-				

Das Zeichen + bedeutet, daß Ruhr gewachsen ist, das Zeichen - deutet den sterilen Ausfall der Proben an.

Man erreicht also schon nach einstündigem Erhitzen auf 52° eine Abtötung der Shigabazillen in NaCl-Suspension. Dagegen ist bei einer Temperatur von 46° selbst nach 8 Stunden noch keine Sterilität zu erzielen: wir sehen, daß auf den Agarröhrchen noch Ruhr gewachsen ist, während die Bouillon allerdings schon steril geblieben ist. Diese niedere Temperatur kam also für unsere Versuche wegen der protrahierten Abtötungsdauer nicht mehr in Betracht. Da die Differenz zwischen den Temperaturen von 46° und 52°, die wir in den orientierenden Versuchen gewählt hatten, uns etwas zu groß erschien, suchten wir noch weiter einzuengen und wählten in einem Ergänzungsversuch eine Temperatur von 48°. Auch hierbei waren nach 4stündiger Erhitzungsdauer noch lebende Ruhrbazillen nachzuweisen. Bei einem der Stämme (Shiga 24243) wuchsen sogar nach 12stündigem Erwärmen auf 48° noch vereinzelte Kolonien auf dem Agar der Sterilitätsproben. Wir wählten daher für die kommenden Versuche die beiden Temperaturen von 52° und 65° als Extreme mit je einstündiger Abtötungsdauer.

Alle unsere Versuche erstrecken sich lediglich auf Shigastämme. Die Herstellung der für die Versuche gebrauchten Vakzinen entsprach derjenigen der Vorversuche: Suspensionen von je einer Schrägagarkultur in 10 ccm NaCl wurden in Reagenzgläser eingefüllt, diese wurden zugeschmolzen und unter Beschwerung mit einem Gewicht in die entsprechend temperierten Wasserbäder versenkt. Nach einer Stunde wurden die Gläser herausgenommen und geöffnet. Zur Kontrolle wurde ein Teil des Impfstoffes (E) gar nicht erhitzt, sondern es wurde zur Abtötung ein chemisches Reagenz benutzt, nämlich Trikresol. Der Zusatz dieses Mittels erfolgte derart, daß wir auf 9 ccm des Impfstoffes 1 ccm 3 Prozent. Trikresols brachten, d. h. der Impfstoff enthielt dann einen Trikresolgehalt von 0.3 Prozent. Das Trikresol in Röhrchen E ließen wir 2 Tage auf die Suspension einwirken, ehe wir den Impfstoff den Tieren injizierten, um eine sichere Abtötung aller Teile zu erreichen. Daß diese Abtötung in dieser Zeit auch wirklich erreicht war, hiervon konnten wir uns stets in den angesetzten Sterilitätsproben überzeugen. Überhaupt haben wir von all unseren Impfstoffen in den folgenden Versuchen stets Proben auf Sterilität ausgeführt, ehe wir zur Injektion schritten. Auch einem Teil der durch Erhitzen sterilisierten Vakzine haben wir nach der Erhitzung jeweils einen Trikresolzusatz beigegeben (B. D.), um vergleichsweise feststellen zu können, ob das Trikresol als solches einen Einfluß auf die Toxizität des Impfstoffes ausübt.

Tabelle 3.

Shiga 24243.

- A. = 1 Stunde 52°.  
 19. 8. Maus. Gewicht 15 g.  $\frac{1}{2}$  Öse subkutan. 7. 9. tot.
- B = 1 Stunde 52° + 0.3 Prozent Trikresol.  
 19. 8. Maus. Gewicht 15 g.  $\frac{1}{2}$  Öse subkutan. Lebt.
- C. = 1 Stunde 65°.  
 19. 8. Maus. Gewicht 15 g.  $\frac{1}{2}$  Öse subkutan. 22. 8. tot.
- D. = 1 Stunde 65° + 0.3 Prozent Trikresol.  
 19. 8. Maus. Gewicht 16 g.  $\frac{1}{2}$  Öse subkutan. 23. 8. tot.
- E. = ohne Erhitzen + 0.3 Prozent Trikresol.  
 19. 8. Maus. Gewicht 14 g.  $\frac{1}{2}$  Öse subkutan. 23. 8. tot.

Tabelle 4.

Shiga Original.

- A. = 1 Stunde 52°.  
 17. 8. Maus. Gewicht 19 g.  $\frac{1}{2}$  Öse subkutan. 23. 8. tot.  
 17. 8. Maus. Gewicht 14 g.  $\frac{1}{5}$  Öse subkutan. 21. 8. tot.
- B. = 1 Stunde 52° + 0.3 Prozent Trikresol.  
 17. 8. Maus. Gewicht 20 g.  $\frac{1}{2}$  Öse subkutan. Lebt.  
 17. 8. Maus. Gewicht 14 g.  $\frac{1}{5}$  Öse subkutan. Lebt.
- C. = 1 Stunde 65°.  
 17. 8. Maus. Gewicht 17 g.  $\frac{1}{2}$  Öse subkutan. 2. 9. tot.  
 17. 8. Maus. Gewicht 15 g.  $\frac{1}{5}$  Öse subkutan. 19. 8. tot.
- D. = 1 Stunde 65° + 0.3 Prozent Trikresol.  
 17. 8. Maus. Gewicht 17 g.  $\frac{1}{2}$  Öse subkutan. 20. 8. tot.  
 17. 8. Maus. Gewicht 15 g.  $\frac{1}{5}$  Öse subkutan. 22. 8. tot.
- E. = ohne Erhitzen + 0.3 Prozent Trikresol.  
 19. 8. Maus. Gewicht 16 g.  $\frac{1}{2}$  Öse subkutan. 22. 8. tot.  
 19. 8. Maus. Gewicht 15 g.  $\frac{1}{5}$  Öse subkutan. 25. 8. tot.

Tabelle 5.

Shiga 56.

- A. = 1 Stunde 52°.  
 28. 8. Maus. Gewicht 19 g.  $\frac{1}{2}$  Öse subkutan. 17. 9. tot.
- B. = 1 Stunde 52° + 0.3 Prozent Trikresol.  
 28. 8. Maus. Gewicht 17 g.  $\frac{1}{2}$  Öse subkutan. 9. 9. tot.
- C. = 1 Stunde 65°.  
 28. 8. Maus. Gewicht 18 g.  $\frac{1}{2}$  Öse subkutan. Lebt.
- D. = 1 Stunde 65° + 0.3 Prozent Trikresol.  
 28. 8. Maus. Gewicht 21 g.  $\frac{1}{2}$  Öse subkutan. Lebt.
- E. = ohne Erhitzen + 0.3 Prozent Trikresol.  
 29. 8. Maus. Gewicht 19 g.  $\frac{1}{2}$  Öse subkutan. 2. 9. tot.

Die Tabellen 3—5 stellen Versuche an Mäusen dar, denen wir subkutan die Impfstoffe einverleibten. Der Versuch auf Tabelle 3 ergab, daß die beiden Mäuse, welche mit dem 52°-Impfstoff gespritzt waren, überlebten, die beiden 65°-Mäuse und die Maus, welche den nichterhitzten Impfstoff erhalten hatte, starben nach wenigen Tagen. Ebenso scheint der auf Tabelle 4 protokollierte Versuch für die geringere Giftigkeit des 52°-Impfstoffes zu sprechen, indem nur die beiden B-Mäuse überlebten. Der Versuch von Tabelle 5 gibt allerdings ein etwas abweichendes Resultat, hier sind es die 65°-Mäuse, die überleben, während die anderen nach mehr oder weniger langer Zeit gestorben sind, die E-Maus bereits nach 4 Tagen, die beiden 52°-Mäuse aber erst nach 20 bzw. 12 Tagen. Nach unseren zahlreichen in dieser Richtung angestellten Versuchen glauben wir uns jedoch dahingehend aussprechen zu dürfen, daß im Mäuseversuch lediglich die auf die Injektion folgenden 8—10 Tage als entscheidend anzusehen sind, ein späterer Tod aber nicht als für Ruhr charakteristisch zu betrachten ist. Zahlreiche in dieser Richtung ausgeführte Sektionen haben uns das gelehrt. Der Versuch Tabelle 5 dürfte daher als nicht eindeutig anzusehen sein.

## Tabelle 6.

Shiga H. J. I. 1 ccm = 1 Öse.

## A. = 1 Stunde 52°.

Kaninchen Nr. 76. Gewicht 990 g.

8. 9. 1/2 Öse intravenös. 9. 9. tot.

Sektion: Starkgefüllte Blase, reichliches Exsudat in der Bauchhöhle, Dünndarm etwas gerötet.

## B. = 1 Stunde 52° + 0.3 Prozent Trikresol.

Kaninchen Nr. 77. Gewicht 920 g.

8. 9. 1/2 Öse intravenös. 9. 9. tot.

Sektion: In der Bauchhöhle Exsudat, Dünndarm etwas gerötet, Blase gefüllt.

## C. = 1 Stunde 65°.

Kaninchen Nr. 78. Gewicht 850 g.

8. 9. 1/2 Öse intravenös. 12. 9. tot.

Sektion: Blase stark gefüllt, etwas Exsudat in der Bauchhöhle, Dickdarm leicht gerötet, Coccidien in der Leber.

## D. = 1 Stunde 65° + 0.3 Prozent Trikresol.

Kaninchen Nr. 79. Gewicht 980 g.

8. 9. 1/2 Öse intravenös. 12. 9. tot.

Sektion: Ganzer Dünndarm leicht gerötet, etwas Exsudat in der Bauchhöhle, in der Leber Coccidien.

- E. = ohne Erhitzen + 0·3 Prozent Trikresol.  
 Kaninchen Nr. 80. Gewicht 1000 g.  
 8. 9.  $\frac{1}{2}$  Öse intravenös. 9. 9. tot.  
 Sektion: Exsudat in der Bauchhöhle, Dünndarm etwas gerötet,  
 Blase außerordentlich stark gefüllt.

Tabelle 7.

Shiga Halle I.

- A. = 1 Stunde 52°.  
 24. 9. Maus. Gewicht 16 g.  $\frac{1}{4}$  Öse subkutan. Lebt.  
 B. = 1 Stunde 52° + 0·3 Prozent Trikresol.  
 24. 9. Maus. Gewicht 16 g.  $\frac{1}{4}$  Öse subkutan. 29. 9. tot.  
 C. = 1 Stunde 65°.  
 24. 9. Maus. Gewicht 17 g.  $\frac{1}{4}$  Öse subkutan. 27. 9. tot.  
 D. = 1 Stunde 65° + 0·3 Prozent Trikresol.  
 24. 9. Maus. Gewicht 14 g.  $\frac{1}{4}$  Öse subkutan. 30. 9. tot.  
 E. = ohne Erhitzen + 0·3 Prozent Trikresol.  
 26. 9. Maus. Gewicht 16 g.  $\frac{1}{4}$  Öse subkutan. 30. 9. tot.

Tabelle 8.

Shiga Halle I.

- A. = 1 Stunde 52°.  
 24. 9. Kaninchen Nr. 151. Gewicht 750 g.  $\frac{1}{5}$  Öse intravenös.  
 29. 9. tot.  
 Sektion: Dickdarm etwas gerötet, sonst o. B.  
 B. = 1 Stunde 52° + 0·3 Prozent Trikresol.  
 24. 9. Kaninchen Nr. 152. Gewicht 790 g.  $\frac{1}{5}$  Öse intravenös.  
 28. 9. tot.  
 Sektion: Dünndarm gerötet, in der Bauchhöhle reichlich Exsudat  
 starke Blasenlähmung.  
 C. = 1 Stunde 65°.  
 24. 9. Kaninchen Nr. 153. Gewicht 870 g.  $\frac{1}{5}$  Öse intravenös.  
 27. 9. tot.  
 Sektion: Starkes Exsudat in der Bauchhöhle, klares Exsudat in  
 beiden Brusthöhlen, Dickdarm sehr stark gerötet.  
 D. = 1 Stunde 65° + 0·3 Prozent Trikresol.  
 24. 9. Kaninchen Nr. 154. Gewicht 800 g.  $\frac{1}{5}$  Öse intravenös.  
 26. 9. tot.  
 Sektion: In der Bauchhöhle starkes Exsudat, Dickdarm injiziert,  
 Blasenhochstand, Coccidien in der Leber.  
 E. = ohne Erhitzen + 0·3 Prozent Trikresol.  
 26. 9. Kaninchen Nr. 176. Gewicht 750 g.  $\frac{1}{5}$  Öse intravenös.  
 1. 10. tot.  
 Sektion: Starkes Exsudat in der Bauchhöhle, Dickdarm gebläht  
 und stark gerötet, Dünndarm etwas injiziert. Blasenhochstand.

Auch der erste Kaninchenversuch (Tabelle 6), den wir mit dem Stamme H. J. I. anstellten, gab kein eindeutiges Resultat; bei diesem offenbar recht giftigen Stamme war die intravenös injizierte Menge von einer halben Öse wohl zu groß für die bekanntlich sehr empfindlichen Tiere; sie starben alle in wenigen Tagen unter typischen Ruhrerscheinungen. Die beiden 65°-Kaninchen starben allerdings 3 Tage später als die anderen; ob dies ein Zufall gewesen ist, wird schwer zu entscheiden sein. Der Versuch wurde mit einem anderen Shigastamm unter Darreichung einer kleineren Dosis wiederholt (Tabelle 8). Auch hier gingen die empfindlichen Kaninchen in wenigen Tagen prompt ein, diesmal die 65°-Tiere etwas schneller als die anderen. Beide Kaninchenversuche dürften als unbefriedigend anzusehen sein mit ihren widersprechenden Resultaten. Mit dem Stamm Shiga Halle I wurde noch ein Mäuseversuch angesetzt (Tabelle 7); die einzig überlebende Maus ist eine 52°-Maus.

Während wir noch mit diesen Versuchen beschäftigt waren, tauchte eine neue Frage auf, deren Lösung uns wichtig erschien; sollte ein Unterschied sein zwischen der Toxizität jüngerer und älterer Bakterien? Wir wählten zum Vergleich Suspensionen von 12stündigen und 24stündigen Kulturen, die wir 1 Stunde im Wasserbad von 58° abtöteten.

#### Tabelle 9.

Vor der Injektion Bakterienzählung. Durch Verdünnung auf Bakterien-  
gleichheit gebracht. 1 ccm = 1 Öse.

##### Shiga 24243.

12stündige Kultur.

21. 9. Maus. Gewicht 20 g.  $\frac{1}{2}$  Öse subkutan. 23. 9. tot.

24stündige Kultur.

21. 9. Maus. Gewicht 19 g.  $\frac{1}{2}$  Öse subkutan. 30. 9. tot.

##### Shiga Original.

12stündige Kultur.

21. 9. Maus. Gewicht 19 g.  $\frac{1}{2}$  Öse subkutan. 30. 9. tot.

24stündige Kultur.

21. 9. Maus. Gewicht 19 g.  $\frac{1}{2}$  Öse subkutan. 24. 9. tot.

Auch erschien es uns wünschenswert, die Dosierung unserer Impfstoffe genauer zu bestimmen. Stellt doch der Begriff „Öse“ ein zu ungenaues Maß dar, welches allzu großen Schwankungen ausgesetzt sein kann. Wir hatten daher den Wunsch, jeweils die Menge der von uns injizierten Keime zu kennen. Es gibt ja eine Reihe von Methoden, diese Keimzahl zu bestimmen: die Auszählung nach Wright, die Zählung der lebenden



Bakterien durch Plattenverfahren, die Bestimmung der Transparenz des fertigen Impfstoffes nach Mohrmann und die Zählung in der Zeiß-Thomaschen Zählkammer. Wir sind mit Soltmann der Ansicht, daß das letztere Verfahren wohl das genaueste darstellt und haben es daher bei allen kommenden Versuchen stets angewandt. Jedenfalls dürfte die Bestimmung der Transparenz als Indikator für die Keimzahl nur eine ganz approximative Methode darstellen, da für die Transparenz auch andere Faktoren als die Menge der Keime mitsprechen (Jötten). Den Impfstoffen im Versuch Tabelle 9 setzten wir 0.3 Prozent Trikresol zu, um sie haltbar zu machen für spätere Versuche, bei denen wir die Veränderungen der Giftigkeit nach mehr oder weniger langem Stehen studieren wollten. Vor der Injektion wurden Bakterienzählungen sowohl der Suspensionen der 12stündigen Kulturen als auch derjenigen der 24stündigen ausgeführt. Hierauf wurden beide Suspensionen auf Bakteriengleichheit gebracht, indem die naturgemäß dichteren 24stündigen Kulturen mit den entsprechenden Mengen NaCl-Lösung verdünnt wurden. Ein einheitliches Resultat hat dieser Versuch nicht ergeben, beim Stamm Shiga 24243 starb die mit der 12stündigen Kultur vakzinierte Maus zuerst, beim Stamm Original zuerst die mit der 24 stündigen Kultur geimpfte.

Tabelle 10.

Shiga 24243.

12stündige Kultur.

28. 9. Maus. Gewicht 21 g.  $\frac{1}{2}$  Öse subkutan. 2. 10. tot.

24 stündige Kultur.

28. 9. Maus. Gewicht 20 g.  $\frac{1}{2}$  Öse subkutan. 2. 10. tot.

Shiga Original.

12stündige Kultur.

28. 9. Maus. Gewicht 20 g.  $\frac{1}{2}$  Öse subkutan. 1. 10. Lähmung der Hinterbeine, dann tot.

24stündige Kultur.

28. 9. Maus. Gewicht 20 g.  $\frac{1}{2}$  Öse subkutan. 2. 10. tot.

Mit demselben Impfstoff wurde, nachdem er eine Woche bei 16° aufbewahrt worden war, der Versuch wiederholt (Tabelle 10). Alle Mäuse starben etwa gleichzeitig nach 3—4 Tagen. Leider konnten wir weitere Versuche, welche die Veränderung dieser Impfstoffe nach längerem Stehen hätten demonstrieren können, nicht ausführen, da uns zu dieser Zeit keine weiteren Versuchstiere zur Verfügung standen. Doch soll weiter unten noch von Versuchen die Rede sein (Vuzinversuche), bei welchen die

Wirkung der Impfstoffe in ihrer Abhängigkeit von längerem Stehen eine ganze Reihe von Wochen hindurch verfolgt werden konnte. Immerhin haben Tabelle 9 und 10 keine klaren Differenzen in der Giftwirkung der 12- und 24 stündigen Kulturen gezeigt.

## Tabelle 11.

Shiga 24243.

Bakterienzählung: 12 stündige Kultur = 268 Millionen im Kubikzentimeter,  
24 stündige Kultur = 328 Millionen im Kubikzentimeter,  
durch Verdünnung auf gleiche Anzahl gebracht.  
1 ccm = 1 Öse.

## 12 stündige Kultur.

1 Stunde 52° + 0.3 Prozent Trikresol.

25. 9. Maus. Gewicht 18 g.  $\frac{1}{4}$  Öse subkutan. 29. 9. tot.25. 9. Maus. Gewicht 15 g.  $\frac{3}{4}$  Öse subkutan. 29. 9. tot.

1 Stunde 65° + 0.3 Prozent Trikresol.

25. 9. Maus. Gewicht 16 g.  $\frac{1}{4}$  Öse subkutan. 29. 9. tot.25. 9. Maus. Gewicht 16 g.  $\frac{3}{4}$  Öse subkutan. 26. 9. tot.

Ohne Erhitzen + 0.3 Prozent Trikresol.

27. 9. Maus. Gewicht 15 g.  $\frac{1}{4}$  Öse subkutan. 29. 9. tot.27. 9. Maus. Gewicht 15 g.  $\frac{3}{4}$  Öse subkutan. 30. 9. tot.

## 24 stündige Kultur.

1 Stunde 52° + 0.3 Prozent Trikresol.

25. 9. Maus. Gewicht 16 g.  $\frac{1}{4}$  Öse subkutan. 29. 9. tot.25. 9. Maus. Gewicht 15 g.  $\frac{3}{4}$  Öse subkutan. 29. 9. tot.

1 Stunde 65° + 0.3 Prozent Trikresol.

25. 9. Maus. Gewicht 14 g.  $\frac{1}{4}$  Öse subkutan. 29. 9. tot.25. 9. Maus. Gewicht 17 g.  $\frac{3}{4}$  Öse subkutan. 29. 9. tot.

Ohne Erhitzen + 0.3 Prozent Trikresol.

27. 9. Maus. Gewicht 16 g.  $\frac{1}{4}$  Öse subkutan. 4. 10. tot.27. 9. Maus. Gewicht 15 g.  $\frac{3}{4}$  Öse subkutan. 30. 9. tot.

Der Versuch Tabelle 11 stellt eine Kombination der in Tabelle 9 und 10 einerseits geschilderten Versuche und der Erhitzungsversuche andererseits dar. Die Aussaat der jungen (12 Stunden-)Kulturen wurde diesmal anders ausgeführt, da uns gewisse Bedenken über die präzise Handhabung in den vorhergehenden Versuchen gekommen waren. Um ganz sicher zu sein, daß wir nur jugendliche Bakterien erhalten, nahmen wir unsere Aussaat zu dieser Kultur von einer ebenfalls nur 12 Stunden alten Kultur. Auch säten wir diesmal nur eine ganz geringe Menge (1 Öse auf 6 ccm Bouillon, hiervon 1 Öse auf je ein Schrägagarröhrchen) aus, um die Fehlerquelle nach Mög-

lichkeit zu reduzieren. Das Resultat dieses Versuches war leider ein ziemlich negatives. Alle Mäuse starben nach wenigen Tagen, auch hier war irgendwelcher Unterschied zwischen der Giftigkeit der jungen und derjenigen der alten Kulturen nicht wahrzunehmen. Das einzig bemerkenswerte des Versuches dürfte vielleicht sein, daß die zuerst gestorbene Maus zu der Gruppe der 65°-Mäuse gehörte. Die Dosen in diesem Versuch waren vielleicht etwas zu groß gewählt.

Tabelle 12.

Shiga 24243.

12 stündige Kultur.

- 1 Stunde 52° + 0·3 Prozent Trikresol.  
 2. 10. Maus. Gewicht 24 g.  $\frac{1}{10}$  Öse subkutan. 13. 10. tot.  
 1 Stunde 65° + 0·3 Prozent Trikresol.  
 2. 10. Maus. Gewicht 25 g.  $\frac{1}{10}$  Öse subkutan. 2. 11. tot.  
 Ohne Erhitzen + 0·3 Prozent Trikresol.  
 2. 10. Maus. Gewicht 24 g.  $\frac{1}{10}$  Öse subkutan. 19. 10. tot.

24 stündige Kultur.

- 1 Stunde 52° + 0·3 Prozent Trikresol.  
 2. 10. Maus. Gewicht 21 g.  $\frac{1}{10}$  Öse subkutan. 14. 10. tot.  
 1 Stunde 65° + 0·3 Prozent Trikresol.  
 2. 10. Maus. Gewicht 27 g.  $\frac{1}{10}$  Öse subkutan. 19. 10. tot.  
 Ohne Erhitzen + 0·3 Prozent Trikresol.  
 2. 10. Maus. Gewicht 27 g.  $\frac{1}{10}$  Öse subkutan. 6. 11. tot.

Wir versuchten daher mit demselben Impfstoff nach einer Woche unter Darreichung von  $\frac{1}{10}$  Öse Ausschläge zu erzielen (Tabelle 12), diesmal scheint die Dosis etwas zu klein gewesen zu sein, die Mäuse starben alle erst nach 11—34 Tagen, ohne daß eine Gesetzmäßigkeit hierbei festzustellen war.

Tabelle 13.

Shiga Original.

Bakterienzählung: 12 stündige Kultur = 340 Millionen im Kubikzentimeter  
 24 stündige Kultur = 396 Millionen im Kubikzentimeter,  
 durch Verdünnung auf Gleichheit gebracht.

12 stündige Kultur.

- 1 Stunde 52° + 0·3 Prozent Trikresol.  
 3. 10. Maus. Gewicht 16 g.  $\frac{1}{8}$  Öse subkutan. Lebt.  
 1 Stunde 65° + 0·3 Prozent Trikresol.  
 3. 10. Maus. Gewicht 16 g.  $\frac{1}{8}$  Öse subkutan. 13. 10. tot.  
 Ohne Erhitzen + 0·3 Prozent Trikresol.  
 3. 10. Maus. Gewicht 15 g.  $\frac{1}{8}$  Öse subkutan. 13. 10. tot.

## 24stündige Kultur.

1 Stunde 52° + 0.3 Prozent Trikresol.

3. 10. Maus. Gewicht 13 g.  $\frac{1}{8}$  Öse subkutan. 7. 11. tot.

1 Stunde 65° + 0.3 Prozent Trikresol.

3. 10. Maus. Gewicht 13 g.  $\frac{1}{8}$  Öse subkutan. 11. 10. Lähmung der Hinterbeine, dann tot.

Ohne Erhitzen + 0.3 Prozent Trikresol.

3. 10. Maus. Gewicht 13 g.  $\frac{1}{8}$  Öse subkutan. 10. 10. tot.

Tabelle 13 zeigt eine Wiederholung dieses Versuches mit einem anderen Stamm (Shiga Original). Resultat: kein Ausschlag zugunsten der älteren oder jüngeren Kultur, dagegen auch hier wieder wie in den ersten Erhitzungsversuchen die offenbar geringere Giftigkeit der 52°-Vakzine: Die eine Maus überlebt, die andere stirbt erst nach 5 Wochen, während die 65°-Mäuse und die mit der reinen Trikresolvakzine Behandelten schon nach wenigen Tagen tot waren.

Überblicken wir noch einmal die bisherigen Erhitzungsversuche, so sprechen diejenigen mit eindeutigem Resultat (Tabelle 3, 4, 7, 13) zweifelsohne für den 52°-Impfstoff. Es besteht also eine Abhängigkeit der Giftigkeit der Shigavakzine von der Höhe der Abtötungstemperatur, wie wir dies vermutet hatten. Dagegen scheint das Alter der Kulturen, soweit es geprüft wurde, ohne Einwirkung auf die Toxizität der Shigavakzine zu sein (Tabellen 9, 10, 11, 12, 13); auch konnten wir, wie alle die Tabellen ersehen lassen, keine Differenzen zwischen der Giftigkeit der mit Trikresol versetzten und der nicht trikresolisierten Impfstoffe feststellen.

Im folgenden wird über Versuche berichtet, die sich mit der Frage der Giftabschwächung der Shigavakzine durch Chemikalien beschäftigen. Schon im vorhergehenden Abschnitt war nebenher die Frage erörtert worden, ob das als konservierendes Mittel zugesetzte Trikresol neben seiner desinfizierenden Eigenschaft vielleicht irgendeinen Einfluß auf die Toxizität ausübe. Die Frage mußte verneint werden. Bei den jetzt zu untersuchenden Agentien handelt es sich lediglich um die Prüfung der Giftabschwächung. Zuerst wandten wir uns dem Trypaflavin zu, welches wir der Liebenswürdigkeit der Firma L. Casella in Frankfurt a. M. verdanken. Von Ehrlich und seinen Mitarbeitern ist dieses Mittel zu zahlreichen experimentellen Arbeiten verwendet worden, im allgemeinen zu Versuchen an Trypanosomen. Ehrlich suchte eine Schädigung derjenigen Substrate des Zelleibes zu erreichen, welche der Vermehrung dienen, ohne gleichzeitig die mit dem beweglichen Plasma in Verbindung stehenden Substrate zu treffen. Gonder konnte auch zeigen, daß Trypaflavin die

Trypanosomenleiber *in vitro* bereits so stark alterieren kann, daß eine Infektion nicht mehr möglich ist. Dabei waren die Trypanosomen gut beweglich und in nichts von den Kontrollen zu unterscheiden, denen kein Trypaflavin zugesetzt war.

Der erste Versuch war ein orientierender. Wir schwemmten ein Schrägagarröhrchen einer 24 stündigen Shigakultur (Shiga 24243) mit 5 ccm NaCl ab, töteten bei 58° im Wasserbad eine Stunde ab und teilten die Suspension in zwei Hälften. Der ersten Portion setzten wir 2·5 ccm einer Lösung von Trypaflavin 1:500 (aqua dest. steril.) zu, so daß wir also eine Trypaflavinlösung 1:1000 hatten. Das Trypaflavin ließen wir 24 Stunden bei Zimmertemperatur auf die Bakterien einwirken, zentrifugierten, hoben die überstehende Flüssigkeit mit der Pipette ab, wuschen nochmals mit Kochsalzlösung, zentrifugierten abermals und verteilten den Bodensatz in 5 ccm NaCl-Lösung. 1 ccm entsprach nun einer Öse. Die zweite Hälfte der Suspension benutzten wir als Kontrolle, wir setzten statt des Trypaflavins nur aqua dest. steril. zu und behandelten im übrigen diese Mischung ganz genau wie die erste. Noch eine weitere Kontrolle setzten wir an, wir verdünnten Trypaflavin 1:500 (aqua dest. steril.) mit NaCl so weit, bis die Konzentration etwa derjenigen im Trypaflavinimpfstoff entsprach. Diese Kontrolle hielten wir für notwendig, weil trotz des Waschens der Farbstoff aus der Suspension nicht völlig geschwunden war, und wir wollten uns daher durch diese Kontrolle vergewissern, ob nicht etwa Trypaflavin als solches in der injizierten Menge schon giftig wirke. Mit diesen 3 Impfstoffen behandelten wir drei Mäuse, denen wir je 1 ccm intraperitoneal injizierten.

Tabelle 14.

1. Trypaflavinvakzine (1:1000).  
11. 7. Maus. 1 Öse = 1 ccm intraperitoneal. 13. 7. tot.
2. Kontrollvakzine ohne Trypaflavin.  
11. 7. Maus. 1 Öse = 1 ccm intraperitoneal. Lebt.
3. Trypaflavinlösung.  
11. 7. Maus. 1 ccm intraperitoneal. Lebt.

Das Ergebnis (Tabelle 14) schien schon nicht aussichtsreich zu sein: die Maus, welche die mit Trypaflavin vorbehandelte Vakzine erhalten hatte, starb nach 2 Tagen, die beiden anderen Mäuse überlebten. Das eine jedoch konnte schon aus diesem Versuch ersehen werden, daß das Trypaflavin in der angewandten Konzentration (Maus 3) nicht giftig war.

Der nächste Versuch wurde an Kaninchen ausgeführt.

## Tabelle 15.

## Shiga 56.

1. 2·5 ccm Suspension + 2·5 ccm Trypaflavin 1:1000 (aqua dest. ster.) = 1:2000.  
25. 7. Kaninchen Nr. 898. Gewicht 1100 g. 1 ccm =  $\frac{1}{2}$  Öse intravenös. Lebt.
2. 2·5 ccm Suspension + 2·5 ccm Trypaflavin 1:50 000 (aqua dest. ster.) = 1:100 000.  
25. 7. Kaninchen Nr. 899. Gewicht 770 g. 1 ccm =  $\frac{1}{2}$  Öse intravenös.  
26. 7. tot.  
Sektion: Seröses Exsudat in der Bauchhöhle, Coccidien in der Leber.
3. 2·5 ccm Suspension + 2·5 ccm aqua dest. ster. = Kontrolle.  
25. 7. Kaninchen Nr. 900. Gewicht 900 g. 1 ccm =  $\frac{1}{2}$  Öse intravenös.  
26. 7. tot.  
Sektion: Etwas seröses Exsudat in der Bauchhöhle, Dickdarm gebläht und etwas injiziert.

Wir benutzten diesmal (Tabelle 15) einen anderen Stamm (Shiga 56). Die Vorbehandlung der Vakzine war im übrigen dieselbe wie die des ersten Versuches, nur wurden die Bodensätze der Zentrifugate schließlich mit einer größeren NaCl-Menge aufgefüllt, so daß 1 ccm der Suspensionen nur  $\frac{1}{2}$  Öse entsprach. Auch ließen wir das Trypaflavin diesmal 24 Stunden im Brutschrank von 37° einwirken. Das Resultat sah sehr günstig aus. Das mit der konzentrierten Trypaflavinvakzine gespritzte Tier blieb am Leben, die anderen starben und die Sektion ergab Veränderungen, die für Ruhrvergiftung charakteristisch sein konnten.

## Tabelle 16.

## Shiga 24243.

1. 2·5 ccm Suspension + 2·5 ccm Trypaflavin 1:1000 (aqua dest. ster.) = 1:2000.  
30. 7. Kaninchen Nr. 955. Gewicht 920 g. 1 ccm =  $\frac{1}{2}$  Öse intravenös. Lebt.
2. 2·5 ccm Suspension + 0·5 ccm aqua dest. ster. = Kontrolle.  
30. 7. Kaninchen Nr. 970. Gewicht 900 g. 1 ccm =  $\frac{1}{2}$  Öse intravenös.  
31. 7. tot.  
Sektion: Dünndarm injiziert, hochstehende Blase.

Wir wiederholten diesen Versuch nochmals (Tabelle 16) mit einem anderen Stamm (Shiga 24243) und zwar zählten wir die Bakterien vor der Injektion und brachten sie in beiden Impfstoffen auf Gleichheit, um ganz sicher zu sein, ob nicht etwa durch die mehrfachen Waschprozeduren Bakterien verloren gegangen seien. Die Suspension, welche mit der stark

verdünnten Trypaflavinlösung vorbehandelt war, wurde in diesem Versuch gar nicht verwendet, da wir Tiere sparen mußten. Das Resultat entsprach demjenigen der Tabelle 15, indem das Trypaflavintier am Leben blieb, das Kontrolltier einging.

Tabelle 17.

Shiga 24243.

1. 10 ccm Suspension + 10 ccm Trypaflavin 1:1000 (aqua dest. steril) = 1:2000.  
 7. 8. Kaninchen Nr. 918. Gewicht 700 g. 0.6 ccm = 0.3 Ösen intravenös. 9. 8. tot.  
 Sektion: Starke Coccidiosis der Leber, leichte Injektion des Dünndarms.  
 7. 8. Maus. Gewicht 12 g. 0.6 ccm = 0.3 Ösen intraperitoneal.  
 9. 8. tot.
2. 10 ccm Suspension + 10 ccm aqua dest. steril = Kontrollen.  
 7. 8. Kaninchen Nr. 919. Gewicht 790 g. 0.6 ccm = 0.3 Ösen intravenös. 9. 8. tot.  
 Sektion: Starke Coccidiosis der Leber, leichte Injektion des Dünndarms.  
 7. 8. Maus. Gewicht 10 g. 0.6 ccm = 0.3 Ösen intraperitoneal. Lebt.

Eine weitere Wiederholung des Versuches und zwar an Kaninchen und Mäusen stellt Tabelle 17 dar, nur leider ohne dasselbe Ergebnis. Beide Kaninchen starben schon nach zwei Tagen, leicht möglich, daß die vorhandene ausgedehnte Coccidienerkrankung beide Tiere in ihrer Widerstandsfähigkeit herabgesetzt hat. Von den Mäusen starb diejenige, welche mit der Trypaflavinvakzine behandelt war: also ein Mißerfolg.

Tabelle 18.

Shiga 24243.

1. 2.5 ccm Suspension + 2.5 ccm Trypaflavin 1:1000 (aqua dest. steril) = 1:2000.  
 3. 8. Kaninchen Nr. 953. Gewicht 920 g. 1 ccm = 1/2 Öse intravenös.  
 5. 8. tot.  
 Sektion: Starke Coccidiosis der Leber, sonst o. B.
2. 2.5 ccm Suspension + 2.5 ccm aqua dest. steril = Kontrolle.  
 3. 8. Kaninchen Nr. 956. Gewicht 800 g. 1 ccm = 1/2 Öse intravenös.  
 5. 8. tot.  
 Sektion: Starke Coccidiosis der Leber, hochstehende Blase, Exsudat in der Bauchhöhle.

Noch einen Versuch (Tabelle 18) möchte ich erwähnen. Hier injizierten wir die mit Trypaflavinlösung versetzte Suspension, ohne in der oben geschilderten Weise die Bakterien zu waschen. Hierbei leitete uns

die Überlegung, ob nicht vielleicht durch das Waschen die durch den Farbstoff etwa erzeugte Entgiftung wieder aufgehoben würde. Leider gingen sowohl das Versuchstier wie auch das Kontrolltier nach 2 Tagen ein. Beide wiesen bei der Sektion ausgedehnte Coccidienerkrankung auf, beim Kontrolltier waren allerdings außerdem noch für Ruhrvergiftung sprechende Veränderungen (hochstehende Blase, Exudat in der Bauchhöhle) nachzuweisen. Immerhin kein reiner Versuch.

Zusammenfassend läßt sich über unsere Trypaflavinversuche nur sagen, daß eine einheitliche Deutung uns noch nicht möglich ist. Der Eindruck, daß in dieser Richtung etwas zu erreichen ist, besteht ja, doch müßten zur Festigung der Schlüsse noch eine Reihe von Versuchen angeschlossen werden, die uns leider bei dem derzeitigen großen Tiermangel unmöglich sind.

Die Mitteilungen Bielings über die Möglichkeit, Gasbrandkulturen durch Vuzin (Isoktylhydrocuprein) zu entgiften, brachten uns auf den Gedanken, Ruhrbazillen ebenfalls mit Vuzin zu behandeln. Bieling gelang es nicht nur im Reagenzglas, sondern auch im Organismus des für die Gasbrandinfektion empfänglichsten Versuchstieres, des Meerschweinchens, durch Behandlung mit den höheren Homologen der Hydrochinreihe die Giftproduktion zu hemmen.

Wir gingen hierbei dieses Mal derart vor, daß wir eine größere Menge Impfstoff anfertigten, um gleichzeitig die Veränderungen beim Stehen der Impfstoffe studieren zu können. Wie beimpfen Kolleschalen mit Kulturen von Shiga 24243 und Shiga Original und nahmen je eine Kolleschale mit jeweils 100 ccm NaCl-Lösung ab. Die Suspensionen wurden in der üblichen Weise 1 Stunde im Wasserbad von 52° erhitzt, die Sterilitätsprobe wurde angestellt und dann die gleichen Mengen verschieden konzentrierter Vuzinlösungen zugesetzt, und zwar:

**Impfstoff a)**

30 ccm Bakteriensuspension + 30 ccm Vuzinlösung 1 : 500 (aqua dest. steril) = 1 : 1000.

**Impfstoff b)**

30 ccm Bakteriensuspension + 30 ccm Vuzinlösung 1 : 2500 (aqua dest. steril) = 1 : 5000.

**Impfstoff c)**

30 ccm Bakteriensuspension + 30 ccm aqua dest. steril = Kontrolle.

Den Impfstoffen wurde, um sie haltbarer zu machen, ein 0·3prozent. Trikresolzusatz beigegeben, die Aufbewahrung geschah bei einer Temperatur von 16° C. Berechnet man die Kolleschale zu 200 Ösen, so entspricht demnach 1 ccm dieser Impfstoffe einer Öse.



Tabelle 19.

Versuch am 31. 8.

Shiga 24243.		Shiga Original.	
Impfstoff a)		Impfstoff a)	
Maus. Gewicht 15 g.	1/2 Öse	Maus. Gewicht 17 g.	1/2 Öse
subkutan. Lebt.		subkutan. Lebt.	
Impfstoff b)		Impfstoff b)	
Maus. Gewicht 18 g.	1/2 Öse	Maus. Gewicht 19 g.	1/2 Öse
subkutan. 11. 9. tot.		subkutan. 8. 9. tot.	
Impfstoff c)		Impfstoff c)	
Maus. Gewicht 21 g.	1/2 Öse	Maus. Gewicht 24 g.	1/2 Öse
subkutan. 10. 9. tot.		subkutan. 8. 9. tot.	

Versuch am 7. 9.

Impfstoff a)		Impfstoff a)	
Maus. Gewicht 17 g.	3/4 Öse	Maus. Gewicht 17 g.	3/4 Öse sub-
subkutan. 15. 9. tot.		kutan. Lebt.	
Impfstoff b)		Impfstoff b)	
Maus. Gewicht 16 g.	3/4 Öse sub-	Maus. Gewicht 15 g.	3/4 Öse sub-
kutan. 15. 9. tot.		kutan. 11. 9. tot.	
Impfstoff c)		Impfstoff c)	
Maus. Gewicht 16 g.	3/4 Öse sub-	Maus. Gewicht 13 g.	3/4 Öse sub-
kutan. Lebt.		kutan. 12. 9. tot.	

Versuch am 14. 9.

Impfstoff a)		Impfstoff a)	
Maus. Gewicht 17 g.	3/4 Öse sub-	Maus. Gewicht 21 g.	3/4 Öse sub-
kutan. 30. 9. Lähmung der Hinter-		kutan. 4. 10. tot.	
beine, erholt sich, lebt.			
Impfstoff b)		Impfstoff b)	
Maus. Gewicht 17 g.	3/4 Öse sub-	Maus. Gewicht 16 g.	3/4 Öse
kutan. Lebt.		subkutan. 30. 9. Lähmung der	
		Hinterbeine, dann tot.	
Impfstoff c)		Impfstoff c)	
Maus. Gewicht 16 g.	3/4 Öse sub-	Maus. Gewicht 21 g.	3/4 Öse sub-
kutan. 30. 9. krank, erholt sich,		kutan. 29. 9. tot.	
lebt.			

Versuch am 28. 9.

Impfstoff a)		Impfstoff a)	
Maus. Gewicht 19 g.	3/4 Öse	Maus. Gewicht 21 g.	3/4 Öse
subkutan. 3. 10. tot.		subkutan. 3. 10. tot.	
Impfstoff b)		Impfstoff b)	
Maus. Gewicht 17 g.	3/4 Öse	Maus. Gewicht 17 g.	3/4 Öse
subkutan. 4. 10. tot.		subkutan. Lebt.	
Impfstoff c)		Impfstoff c)	
Maus. Gewicht 18 g.	3/4 Öse	Maus. Gewicht 19 g.	3/4 Öse
subkutan. 3. 10. tot.		subkutan. Lebt.	

## Versuch am 3. 10.

Impfstoff a)	Maus.	Gewicht 18 g.	$\frac{3}{4}$ Öse subkutan.	8. 10. tot.
Impfstoff b)	Maus.	Gewicht 19 g.	$\frac{3}{4}$ Öse subkutan.	Lebt.
Impfstoff c)	Maus.	Gewicht 17 g.	$\frac{3}{4}$ Öse subkutan.	Lebt.

Überblickt man diese Vuzinversuche (Tabelle 19), so läßt sich eine Gesetzmäßigkeit irgendwelcher Art nicht erkennen: eine Giftabschwächung durch Vuzinbehandlung gelang nicht, auch ist eine Veränderung im Sinne der Entgiftung durch das mehr oder weniger lange Stehen dieser Impfstoffe nicht manifest.

Wir wandten uns nun zu Versuchen, welche sich mit der Abschwächung der Ruhrvakzine durch Jodtrichlorid befaßten. Die Methode der Giftabschwächung durch  $JCl_3$  ist ja eine ganz alte, doch bei Ruhr noch nicht angewandte. Behring hat bei der Immunisierung gegen Diphtherie den Tieren Gift subkutan einverleibt und nachträglich  $JCl_3$  an der Injektionsstelle nachgespritzt. Ähnlich ging Kitasato bei der Immunisierung gegen Tetanus vor. Auch französische Autoren, unter der Ägide von Roux, haben die Abschwächung von Diphtherie- und Tetanusgiften durch Jodpräparate, besonders Jodtrichlorid und Lugolsche Lösung seit langem erzielt. Die Methoden wurden später von Behring und seinen Mitarbeitern modifiziert. Die Autoren setzten den Bouillonkulturen  $JCl_3$  in verschieden starken Konzentrationen zu und benutzten diese Gifte zur Erzielung einer Teilimmunität, um dann mit vollvirulenten Kulturen vorgehen zu können.

Bei unseren Versuchen gingen wir derart zu Werke, daß wir der in üblicher Weise hergestellten Vakzine  $JCl_3$  in verschieden starker Konzentration zusetzten. Zuerst wollten wir uns darüber orientieren, welche Konzentrationen für einen Impfstoff wohl geeignet sein könnten. Zu diesem Zweck gingen wir folgendermaßen vor: Wir fertigten uns Suspensionen von Shigakulturen in der von uns stets ausgeführten Weise an, töteten die Bakterien durch zweitägige Einwirkung eines 0.3prozent. Trikresolzusatzes bei  $16^{\circ}$  C. Die Suspensionen waren so konzentriert, daß 1 ccm einer Öse der Kultur entsprach. Hierauf setzten wir zu je 9 ccm der Suspension 1 ccm  $JCl_3$ -Lösung in fallender Konzentration zu und bewahrten den Impfstoff bei  $16^{\circ}$  auf.

Tabelle 20.

	A	B	C	D	E
JCl <sub>3</sub> -Zusatz 1 ccm . . . . .	4 %	2.5 %	1.0 %	0.5 %	0.1 %
Also JCl <sub>3</sub> -Gehalt i. d. Susp.	0.4 %	0.25 %	0.1 %	0.05 %	0.01 %

Nach 5 Tagen hatten sich die ursprünglich ganz homogenen Impfstoffe teilweise recht stark verändert, in A und B hatten sich große Bakterienklumpen gebildet, die auch beim Schütteln nicht verschwanden. Diese beiden stark konzentrierten Impfstoffe eignen sich also nicht zum Gebrauch. Wir wiederholten diese Proben daher nochmals in den schwächeren Konzentrationen und zwar

- A = 0.1 Prozent JCl<sub>3</sub>-Gehalt
- B = 0.05 „ JCl<sub>3</sub>-Gehalt
- C = 0.01 „ JCl<sub>3</sub>-Gehalt
- D = Kontrolle ohne JCl<sub>3</sub>.

Die Impfstoffe wurden in doppelter Ausführung, nämlich mit den beiden Stämmen Shiga 24243 und Shiga Original, angefertigt, ihre Dichte betrug für Shiga 24243 400 Millionen, für Shiga Original 408 Millionen Keime pro Kubikzentimeter. Nach zehntägigem Stehen bei 16° C boten die Impfstoffe folgendes Bild:

- Impfstoff A: Getrübt, braunverfärbt, starker Bodensatz, nach Schütteln stark getrübt, homogen.
- Impfstoff B: Spur getrübt, leicht braun verfärbt, starker Bodensatz nach Schütteln sehr trüb, homogen.
- Impfstoff C: Stark getrübt, homogen, nicht verfärbt. Nach Schütteln ebenso.
- Impfstoff D: Spur getrübt, ganz leichter Bodensatz. Nach Schütteln getrübt, homogen.

Die beiden Shigastämme verhielten sich hierbei ganz gleichmäßig. Bei der mikroskopischen Untersuchung, welche nach kräftigem Schütteln ausgeführt wurde, konnte man feststellen, daß in allen Impfstoffen die Bakterien gleichmäßig verteilt, d. h. nicht zusammengeballt waren. Einer einwandfreien Verwendung dieser Vakzine zum Tierversuch stand also nichts im Wege. Leider war das uns zur Verfügung stehende Tiermaterial zu jener Zeit so gering an Zahl, daß wir uns genötigt sahen, die Versuche einzuschränken. Wir stellten daher unsere Tierversuche nur mit der Suspension B (= 0.05 Prozent JCl<sub>3</sub>) und der Suspension D (= Kontrolle ohne JCl<sub>3</sub>) an.

Tabelle 21.

## Shiga Original.

B = 0.05 Prozent JCl<sub>3</sub>.

5. 11. Kaninchen Nr. 983. Gewicht 1150 g.  $\frac{1}{5}$  Öse intravenös. 13. 11. tot.

Sektion: In der Bauchhöhle fäkulenter Inhalt, Perforation des Colon descendens (Selbstverdauung?). Im großen Netz Zystizerken. Leber und Lunge o. B.

D = Kontrolle ohne JCl<sub>3</sub>.

5. 11. Kaninchen Nr. 985. Gewicht 1250 g.  $\frac{1}{5}$  Öse intravenös. 6. 11. tot.

Sektion: Dünndarm gerötet, diarrhoischer Inhalt, im Peritoneum 1 Eßlöffel Exsudat, große Blase, keine Coccidien.

## Shiga 24243.

B = 0.05 Prozent JCl<sub>3</sub>.

5. 11. Kaninchen Nr. 984. Gewicht 1100 g.  $\frac{1}{5}$  Öse intravenös. 6. 11. tot.

Sektion: Stark geblähter Blinddarm, Zystizerken im großen Netz, vereinzelte Coccidien in der Leber.

D = Kontrolle ohne JCl<sub>3</sub>.

5. 11. Kaninchen Nr. 986. Gewicht 1550 g.  $\frac{1}{5}$  Öse intravenös. 8. 11. tot.

Sektion: In der Bauchhöhle etwas klares Exsudat, Colon ascendens leicht gerötet, am großen Netz Zystizerken, Lunge und Leber frei, Blase nicht vergrößert.

Tabelle 22.

## Shiga Original.

B = 0.05 Prozent JCl<sub>3</sub>.

6. 11. Maus. Gewicht 18 g.  $\frac{1}{10}$  Öse subkutan. Lebt.

12. 11. Maus. Gewicht 18 g.  $\frac{1}{4}$  Öse subkutan. Lebt.

D = Kontrolle ohne JCl<sub>3</sub>.

6. 11. Maus. Gewicht 15 g.  $\frac{1}{10}$  Öse subkutan. Lebt.

12. 11. Maus. Gewicht 16 g.  $\frac{1}{4}$  Öse subkutan. 16. 11. tot.

## Shiga 24243.

B = 0.05 Prozent JCl<sub>3</sub>.

6. 11. Maus. Gewicht 18 g.  $\frac{1}{10}$  Öse subkutan. Lebt.

12. 11. Maus. Gewicht 20 g.  $\frac{1}{4}$  Öse subkutan. Lebt.

D = Kontrolle ohne JCl<sub>3</sub>.

6. 11. Maus. Gewicht 18 g.  $\frac{1}{10}$  Öse subkutan. Lebt.

12. 11. Maus. Gewicht 17 g.  $\frac{1}{4}$  Öse subkutan. 23. 11. tot.

Die beiden Tierversuche (Tabellen 21 und 22) sind nach 15- bzw. 16tägigem Stehen der Vakzinen ausgeführt. Der Kaninchenversuch ist nicht als einwandfrei anzusehen, es handelt sich offenbar bei den beiden B-Tieren um einen interkurrenten Tod. Dagegen ist der Mäuseversuch lehrreich:  $\frac{1}{10}$  Öse bedeutet noch keine letale Dosis, jedoch genügt  $\frac{1}{4}$  Öse für die Kontrolltiere, während die entsprechenden B-Tiere überleben.

Tabelle 23.

1 ccm = 1 Öse.

Shiga Original.	Shiga 24243.
B = 0.05 Prozent JCl <sub>3</sub> .	B = 0.05 Prozent JCl <sub>3</sub> .
2. 12. Kaninchen Nr. 10. Gewicht 2100 g. 1/4 Öse intravenös. 4. 12. tot.	2. 12. Kaninchen Nr. 11. Gewicht 2400 g. 1/4 Öse intravenös. 4. 12. Gewicht 2140 g. Lähmung der Hinterbeine.
Sektion: Blase etwas hochstehend, Dünndarm teilweise stark gerötet. Im Blinddarm Schleimhautblutungen, Leber frei, in der rechten Brusthöhle blutiger Inhalt.	6. 12. tot. Nicht sezirt.
D = Kontrolle ohne JCl <sub>3</sub> .	D = Kontrolle ohne JCl <sub>3</sub> .
2. 12. Kaninchen Nr. 12. Gewicht 2150 g. 1/4 Öse intravenös. 3. 12. tot.	2. 12. Kaninchen Nr. 13. Gewicht 2470 g. 1/4 Öse intravenös. 4. 12. tot.
Sektion: Sehr große Blase, Dünndarm stark gerötet, im Peritoneum Blutgerinnsel (anscheinend ausgehend von einer Leberblutung). Leber stark bluthaltig, diarrhoischer Darminhalt, Lunge o. B.	Sektion: Hochstehende Blase, Dünndarm im ganzen Verlauf stark gerötet, diarrhoischer Darminhalt, Leber und Lungen o. B.

Tabelle 24.

Shiga Original.	Shiga 24243.
B = 0.05 Prozent JCl <sub>3</sub> .	B = 0.05 Prozent JCl <sub>3</sub> .
5. 12. Maus. Gewicht 17 g. 1/4 Öse subkutan. Lebt.	5. 12. Maus. Gewicht 19 g. 1/4 Öse subkutan. Lebt.
D = Kontrolle ohne JCl <sub>3</sub> .	D = Kontrolle ohne JCl <sub>3</sub> .
5. 12. Maus. Gewicht 18 g. 1/4 Öse subkutan. 8. 12. tot.	5. 12. Maus. Gewicht 18 g. 1/4 Öse subkutan.
Sektion: Dünndarm gerötet.	9. 12. Lähmung der Hinterbeine. 10. 12. tot.

Wir haben die beiden Versuche mit neuangesetzten Vakzinen wiederholt (Tabelle 23 und 24). Die Anfertigung geschah in derselben Weise wie vorher, diesmal war aber eine viertägige Trikesoleinwirkung notwendig, um Sterilität des Impfstoffes zu erzielen. Auch hier ist der Kaninchenversuch ziemlich mißglückt, obwohl wir kräftigere Tiere in den Versuch nahmen. Es könnte sich ja bei Kaninchen Nr. 10, welches mit Shiga Original behandelt war, sehr wohl um einen interkurrenten Tod handeln, immerhin ist die Todesursache unklar. Kaninchen besitzen offenbar für

derartige Versuche eine zu ausgesprochene individuelle Empfindlichkeit. Es genügt schon ein geringer Shock, wie er durch die Injektionen ausgeübt wird, um interkurrente Zufälle auszulösen. Der Mäuseversuch ist auch hier wieder einwandfrei.

Von Interesse war uns zu erfahren, wie sich die  $JCl_3$ -Vakzine nach längerem Stehen in bezug auf ihren Gehalt an Bakterien verändert. Wir haben daher vergleichende Zählungen vorgenommen zwischen den Suspensionen vor ihrer Versetzung mit  $JCl_3$  und nachher. So waren in der Shiga-Originalvakzine vorher 375 Millionen Keime im Kubikzentimeter, nach 4 Wochen zeigte die Vakzine B 92 Millionen, die Kontrollvakzine D 128 Millionen. Noch auffälliger war der Unterschied beim Stamm 24243: Von einem Keimgehalt von ursprünglich 468 Millionen ging in derselben Zeit die Vakzine B auf 56 Millionen Keime zurück, während die Kontrollvakzine D (= ohne  $JCl_3$ ) nur auf 356 Millionen reduziert wurde. Daß bei Bakterien suspensionen nach längerem Stehen eine Auflösung der Bakterien stattfindet, ist ja bekannt. Ob nun die bei der  $JCl_3$ -Vakzine zweifellos erhöhte Bakteriolyse in Zusammenhang mit der Entgiftung steht, sei dahingestellt. Wir wollen einen Versuch nicht unerwähnt lassen, der noch nicht abgeschlossen ist, da er sich über eine Reihe von Monaten bzw. Jahre erstrecken soll. Es wird hierbei die Frage zu prüfen sein, wie die  $JCl_3$ -Vakzine sich in bezug auf ihre Toxizität nach längerem Stehen verändert. Die ersten beiden Prüfungen nach 2 bzw. 3 Wochen liegen vor, weitere Prüfungen sollen später folgen. Die Shiga-Originalvakzine wurde am 1. 12. 1918 in der üblichen Weise in großen Quantitäten hergestellt, Abtötung durch 4tägige Einwirkung von 0.3 Prozent Trikresol. Bakterienzählung am 6. 12. ergab 288 Millionen im Kubikzentimeter. Hierauf 0.05 Prozent  $JCl_3$ -Zusatz in Suspension B, den entsprechenden Zusatz von aqua dest. zu Kontrolle D. 1 ccm = 1 Öse.

#### Tabelle 25.

Versuch nach 2 Wochen.  
Shiga Original.

B = 0.05 Prozent $JCl_3$ .			
19. 12. Maus.	Gewicht 17 g.	$\frac{1}{4}$ Öse subkutan.	28. 12. tot.
19. 12. Maus.	Gewicht 19 g.	$\frac{1}{3}$ Öse subkutan.	27. 12. tot.
D = Kontrolle ohne $JCl_3$ .			
19. 12. Maus.	Gewicht 17 g.	$\frac{1}{4}$ Öse subkutan.	27. 12. tot.
19. 12. Maus.	Gewicht 18 g.	$\frac{1}{3}$ Öse subkutan.	24. 12. tot.

Versuch nach 3 Wochen.

B = 0.05 Prozent $JCl_3$ .			
28. 12. Maus.	Gewicht 16 g.	$\frac{1}{10}$ Öse subkutan.	Lebt.
28. 12. Maus.	Gewicht 20 g.	$\frac{1}{5}$ Öse subkutan.	5. 1. 1919 tot.

D = Kontrolle ohne  $JCl_3$ .

28. 12. Maus. Gewicht 16 g.  $\frac{1}{10}$  Öse subkutan. Lebt.  
 28. 12. Maus. Gewicht 19 g.  $\frac{1}{5}$  Öse subkutan. 2. 1. 1919 tot.

In dem am 19. 12. ausgeführten Versuch (Tabelle 25) sind die Dosen wohl zu groß gewählt, immerhin leben die  $JCl_3$ -Tiere länger als die Kontrolltiere. Auch in dem Versuch mit dem 3wöchigen Impfstoff starb die Kontrollmaus mit  $\frac{1}{5}$  Öse früher als die entsprechende  $JCl_3$ -Maus.

Über Versuche, welche in der gleichen Richtung mit Formaldehyd angestellt wurden und die gleichfalls ein günstiges Ergebnis zeitigten, wird später berichtet werden.

Nachdem wir so gefunden hatten, daß durch die Einwirkung des  $JCl_3$  tatsächlich eine Verminderung in der Toxizität der Shigavakzine zu erreichen war, war uns daran gelegen, festzustellen, ob unsere  $JCl_3$ -Vakzine noch genügend Antigene enthalte zur Erzeugung von Antikörpern.

Tabelle 26.

a = 0.05 Prozent  $JCl_3$ .

13. 12. Kaninchen Nr. 15. Gewicht 2070 g. $\frac{1}{50}$ Öse intravenös.	13. 12. 18. Kaninchen Nr. 16. Gewicht 1820 g. $\frac{1}{50}$ Öse intravenös.
14. 12. Gewicht 1950 g	14. 12. Gewicht 1860 g
16. 12. „ 1999 „	16. 12. „ 1830 „
18. 12. „ 2000 „	18. 12. „ 1780 „
20. 12. „ 1940 „	20. 12. „ 1740 „
21. 12. „ 1940 „	21. 12. „ 1690 „
23. 12. „ 2010 „	23. 12. „ 1630 „
24. 12. „ 2000 „	24. 12. „ 1570 „
24. 12. $\frac{1}{50}$ Öse intravenös.	27. 12. „ 1590 „
27. 12. Gewicht 1950 g	28. 12. „ 1740 „
28. 12. „ 2030 „	31. 12. „ 1750 „
31. 12. „ 2080 „	31. 12. $\frac{1}{50}$ Öse intravenös.
31. 12. $\frac{1}{25}$ Öse intravenös.	3. 1. 19. Gewicht 1670 g
3. 1. 19. Gewicht 2090 g	4. 1. 19. „ 1630 „
4. 1. 19. „ 2090 „	6. 1. 19. „ 1680 „
6. 1. 19. „ 2140 „	7. 1. 19. „ 1750 „
7. 1. 19. „ 2150 „	7. 1. $\frac{1}{25}$ Öse intravenös.
9. 1. 19. „ 2190 „	9. 1. 19. Gewicht 1730 g
10. 1. Blutentnahme.	11. 1. 19. „ 1730 g
11. 1. 19. Gewicht 2230 g	

b = Kontrolle ohne  $JCl_3$ .

- |  |   |
|--|---|
| <p>13. 12. 18. Kaninchen Nr. 17. Gewicht 1820 g. <math>\frac{1}{50}</math> Öse intravenös.</p> <p>14. 12. Gewicht 1830 g. 16. 12. tot. Sektion: Sehr große Blase, teilweise Rötung des Dünndarms, Blinddarm leicht gerötet, im großen Netz, Zystizerken. Leber und Lunge o. B.</p> | <p>13. 12. 18. Kaninchen Nr. 18. Gewicht 1720 g. <math>\frac{1}{50}</math> Öse intravenös.</p> <p>14. 12. Gewicht 1700 g. 16. 12. tot. Sektion: Sehr große Blase, Dünndarm im ganzen Verlauf gerötet, diarrhoischer Inhalt. Im großen Netz vereinzelte Zystizerken. Leber und Lunge o. B.</p> |
|--|---|

Wir immunisierten (Tabelle 26) 2 Kaninchen Nr. 15 und 16 mit unserem Shiga-Originalimpfstoff (vgl. Tabelle 23) und zwei weitere Kontrolltiere Nr. 17 und 18 mit dem entsprechenden Kontrollimpfstoff ohne  $JCl_3$ . Die beiden Kontrolltiere starben p ompt nach 3 Tagen unter Ruhsymptomen: ein weiterer Beweis für die Entgiftung durch  $JCl_3$ . Der Immunisierungsmodus, dessen wir uns bedienten, ist aus der Tabelle ohne weiteres ersichtlich. Daß tatsächlich bei Kaninchen 15 eine Antikörperbildung (Agglutinine) zustande kam, erhellt aus Tabelle 27. Leider konnte aus äußeren Gründen eine Blutuntersuchung von Kaninchen 16 nicht vorgenommen werden.

Tabelle 27.

Agglutination mit Serum von Kaninchen 15.

11. 1. 1919.

	50	100	200	400	800	1600
Shiga	+	+	+	+	+	-
Y	+	-	-	-	-	-
Flexner	+	+	+	+	-	-

Das Tier hat während der Immunisierung sogar an Gewicht zugenommen. Leider ist uns eine vergleichsweise Bestimmung der Antikörperbildung bei den mit der Kontrollvakzine behandelten Kaninchen nicht möglich gewesen, weil diese Tiere, wie schon erwähnt, nach der ersten Injektion eingingen und weitere Versuchstiere uns nicht zur Verfügung standen. Einen gewissen Anhaltspunkt jedoch für den Antigengehalt bieten vielleicht die Bestimmungen des Agglutinationstiter bei Kaninchen, welche wir mit zwei im Handel erhältlichen Ruhrvakzins anstellten, nämlich mit Dysbakta und Dysmosil.



Tabelle 28.

Dysbacta.

1 ccm = 102 Millionen Keime.

<b>Kaninchen Nr. 5. Gewicht 2500 g.</b>	<b>Kaninchen Nr. 6. Gewicht 2620 g.</b>
25. 11. 0·1 ccm intravenös.	25. 11. 18. 0·1 ccm intravenös.
28. 11. Gewicht 2390 g	28. 11. Gewicht 2870 g
2. 12. „ 2500 „	2. 12. „ 2780 „
3. 12. 0·2 ccm intravenös.	3. 12. 0·2 ccm intravenös.
4. 12. Gewicht 2450 g	4. 12. Gewicht 2800 g
6. 12. „ 2500 „	6. 12. „ 2850 „
7. 12. „ 2490 „	7. 12. „ 2870 „
9. 12. „ 2480 „	9. 12. „ 2870 „
10. 12. 0·3 ccm intravenös.	10. 12. 0·3 ccm intravenös.
11. 12. Gewicht 2420 g	11. 12. Gewicht 2920 g
13. 12. „ 2380 „	13. 12. „ 2900 „
14. 12. „ 2350 „	14. 12. „ 2850 „
16. 12. „ 2300 „	16. 12. „ 2820 „
18. 12. „ 2270 „	18. 12. „ 2890 „
20. 12. Blutentnahme.	20. 12. Blutentnahme.
22. 12. Gewicht 2100 g	21. 12. Gewicht 2820 g
23. 12. „ 2180 „	23. 12. „ 2770 „
24. 12. „ 2220 „	24. 12. „ 2830 „
27. 12. „ 2200 „	27. 12. „ 2780 „

Tabelle 29.

Dysmosil.

1 ccm = 18 Millionen Keime.

<b>Kaninchen Nr. 7. Gewicht 2200 g.</b>	14. 12. Gewicht 2290 g
25. 11. 0·25 ccm intravenös.	16. 12. „ 2330 „
28. 11. Gewicht 1900 g	18. 12. „ 2320 „
2. 12. „ 1980 „	18. 12. 0·75 ccm intravenös.
3. 12. tot.	21. 12. Gewicht 2400 g
Sektion: Dünndarm teilweise ge-	23. 12. „ 2460 „
rötet, diarrhoischer Inhalt im	24. 12. „ 2370 „
ganzen Darm. Blase klein. Leber	27. 12. „ 2210 „
und Lungen o. B.	28. 12. Blutentnahme.
<b>Kaninchen Nr. 14. Gewicht 2400 g.</b>	31. 12. Gewicht 2340 g.
4. 12. 0·25 ccm intravenös.	3. 1. 19. tot.
6. 12. Gewicht 2400 g	Sektion: Dünndarm teilweise ge-
7. 12. „ 2400 „	rötet und stark gebläht. Blase
9. 12. „ 2490 „	groß, in der Leber Coccidien.
11. 12. 0·50 ccm intravenös.	Lungen beiderseits sehr ge-
11. 12. Gewicht 2320 g	schrumpft. In beiden Pleuren Er-
12. 12. „ 2350 „	guß. Pleura verdickt, speckig
	schwartig belegt.

Kaninchen Nr. 8. Gewicht 1740 g.	13. 12. Gewicht 1680 g
25. 11. 0.25 ccm intravenös.	14. 12. „ 1650 „
28. 11. Gewicht 1730 g	16. 12. „ 1620 „
2. 12. „ 1700 „	18. 12. „ 1670 „
3. 12. 0.5 ccm intravenös.	20. 12. Blutentnahme.
4. 12. Gewicht 1670 g	21. 12. Gewicht 1640 g
6. 12. „ 1700 „	23. 12. „ 1550 „
7. 12. „ 1650 „	24. 12. „ 1550 „
9. 12. „ 1740 „	27. 12. „ 1570 „
10. 12. 0.75 ccm intravenös.	10. 1. 19. tot.
11. 12. Gewicht 1680 g	

Die Behandlungsart der Tiere ist aus den Tabellen 28 und 29 ersichtlich. Das Resultat zeigt die Tabelle 30.

Tabelle 30.

Agglutination der am 20. 12. und 28. 12. entnommenen Sera.

	100	200	400	800	1600
<b>Serum-Kaninchen 5</b>					
Shiga Original . . . . .	—	—	—	—	—
Y Zeep . . . . .	+	+	+	—	—
Flexner Moskau . . . . .	+	—	—	—	—
<b>Serum-Kaninchen 6</b>					
Shiga Original . . . . .	+	+	+	—	—
Y Zeep . . . . .	+	+	+	—	—
Flexner Moskau . . . . .	+	+	—	—	—
<b>Serum-Kaninchen 14</b>					
Shiga Original . . . . .	+	+	—	—	—
Y Zeep . . . . .	+	+	+	+	—
Flexner Moskau . . . . .	+	+	+	—	—
<b>Serum-Kaninchen 8</b>					
Shiga Original . . . . .	+	+	+	—	—
Y Zeep . . . . .	+	+	+	+	—
Flexner Moskau . . . . .	+	—	—	—	—
<b>Serum-Normalkaninchen = Kontrolle</b>					
Shiga Original . . . . .	—	—	—	—	—
Y Zeep . . . . .	+	—	—	—	—
Flexner Moskau . . . . .	+	—	—	—	—

Hiernach dürfte der Antigengehalt unserer JCl<sub>3</sub>-Vakzine (vor allem was die wirksame Shigakomponente betrifft) demjenigen von Dysbacta und Dysmosil zum mindesten nicht nachstehen.

An dieser Stelle möchte ich über einige Versuche berichten, die wir mit Kohlensäure anstellten, um durch ihre Einwirkung auf die Vakzine

vielleicht eine Entgiftung zu erzielen. Die Technik dieser Versuche gestaltete sich folgendermaßen: Wir stellten uns eine Suspension des Stammes Shiga 56 in NaCl-Lösung her, 1 ccm = 1 Öse, Abtötung 1 Stunde im Wasserbad von 58° C. Von dieser Suspension stellten wir folgende 4 Impfstoffe dar:

1. 5 ccm Suspension + 5 ccm NaCl-Lösung 1 Stunde Kohlensäure durchgeleitet.
2. 5 ccm Suspension + 5 ccm NaCl-Lösung (= Kontrolle ohne CO<sub>2</sub>).
3. 5 ccm Suspension + 5 ccm Pferdeserum 1 Stunde CO<sub>2</sub> durchgeleitet.
4. 5 ccm Suspension + 5 ccm Pferdeserum (= Kontrolle ohne CO<sub>2</sub>).

Die Durchleitung der CO<sub>2</sub> durch die Impfstoffe 1 und 3 geschah derart, daß wir eine haarfein ausgezogene Glasröhre, welche mittels eines Gummischlauches direkt an der CO<sub>2</sub>-Bombe angebracht war, in die Impfstoffe eintauchen ließen und die CO<sub>2</sub> vorsichtig 1 Stunde lang hindurchperlen ließen. Das Pferdeserum der Impfstoffe 3 und 4 war altes, steriles Serum (3 × 3 Stunden 60° C). Alle Impfstoffe wurden nun 24 Stunden im Eisschrank aufbewahrt, dann zentrifugiert, die überstehende Flüssigkeit mit der Pipette abgenommen, der Bodensatz noch 2mal mit NaCl-Lösung gewaschen und dann mit NaCl-Lösung auf je 10 ccm aufgefüllt. Trotz des mehrfachen Waschens hatten sich die Bakterien der mit Pferdeserum vorbehandelten Impfstoffe 3 und 4 sehr stark zusammengeballt, der Bodensatz ließ sich daher schlecht in der NaCl-Lösung verteilen und diese beiden Impfstoffe waren nicht ganz homogener. Wir verwendeten sie daher nicht zu intravenösen Injektionen, sondern gaben sie Mäusen intraperitoneal.

Tabelle 31.

Shiga 56.

1. 5 ccm Suspension + 5 ccm NaCl + CO<sub>2</sub>.  
19. 7. Kaninchen Nr. 876. Gewicht 950 g. 1 ccm = 1/2 Öse intravenös.  
22. 7. tot.  
Sektion: Starke Injektion des Dickdarmes.
2. 5 ccm Suspension + 5 ccm NaCl (Kontrolle ohne CO<sub>2</sub>).  
19. 7. Kaninchen Nr. 877. Gewicht 970 g. 1 ccm = 1/2 Öse intravenös.  
Lebt.
3. 5 ccm Suspension + 5 ccm Pferdeserum + CO<sub>2</sub>.  
20. 7. Maus. Gewicht 14 g. 1 ccm = 1/2 Öse intraperitoneal. 24. 7. tot.
4. 5 ccm Suspension + 5 ccm Pferdeserum (Kontrolle ohne CO<sub>2</sub>).  
20. 7. Maus. Gewicht 20 g. 1 ccm = 1/2 Öse intraperitoneal. 24. 7. tot.

Der Versuch (Tabelle 31) mit Impfstoff 1 und 2 fiel ungünstig aus, das CO<sub>2</sub>-Tier starb. Dagegen war das Resultat der mit Pferdeserum behandelten Tiere unentschieden, möglicherweise war die Dosis zu groß, vielleicht lag es auch an der mangelhaften, oben schon erwähnten Beschaffenheit des nicht homogenen Impfstoffes. Wir mußten daher die Pferdeserumvakzine zu einem neuen Versuch neu herstellen. Diesmal leiteten wir die CO<sub>2</sub> 3 Stunden durch den Impfstoff. Um ein Zusammenbacken der zentrifugierten Bakterien zu vermeiden, füllten wir vor dem Zentrifugieren mit NaCl-Lösung auf die Menge von 500 ccm auf und zentrifugierten dann erst in einer großen Zentrifuge (5000 Umdrehungen) 1 Stunde lang. Auf diese Weise gelang es uns auch, homogene Impfstoffe zu erhalten.

## Tabelle 32.

## Shiga 56.

Impfstoff mit CO<sub>2</sub>.

24. 7. Kaninchen Nr. 874. Gewicht 970 g. 1 ccm = 1/2 Öse intravenös. Lebt.

24. 7. Maus. Gewicht 19 g. 1 ccm = 1/2 Öse intraperitoneal. 31. 7. tot.

Impfstoffe ohne CO<sub>2</sub>.

24. 7. Kaninchen Nr. 875. Gewicht 1000 g. 1 ccm = 1/2 Öse intravenös.

27. 7. Lähmung der Extremitäten, abends tot.

Sektion: Blasenhochstand, in der Leber Coccidien, sonst o. B.

24. 7. Maus. Gewicht 25 g. 1 ccm = 1/2 Öse intraperitoneal. 31. 7. tot.

Der Versuch (Tabelle 32) wurde an Kaninchen und Mäusen angestellt. Die Mäuse starben beide. Andererseits überlebte das CO<sub>2</sub>-Kaninchen, während das Kontrolltier zugrunde ging. Wir schritten nun zur Überprüfung dieses Resultates mit einem anderen Stamm (Shiga 24243). Die Anfertigung der Impfstoffe geschah wie beim Versuch 32.

## Tabelle 33.

## Shiga 24243.

Impfstoff 1 = 71 Millionen Keime im Kubikzentimeter.

Impfstoff 2 = 79 Millionen Keime im Kubikzentimeter, durch Verdünnung auf Gleichheit gebracht.

1. Impfstoff mit CO<sub>2</sub>.

30. 7. Kaninchen Nr. 960. Gewicht 1240 g. 1.5 ccm = 3/4 Öse intravenös. 31. 7. tot.

Sektion: Blasenhochstand, leichtes Exsudat in der Bauchhöhle, Coccidien in der Leber.

2. Impfstoff ohne CO<sub>2</sub>.

30. 7. Kaninchen Nr. 965: Gewicht 1100 g. 1.5 ccm = 3/4 Öse intravenös. 3. 8. tot.

Sektion: Leichte Injektion des Dünndarmes, sonst o. B.

Diesmal (Tabelle 33) starben beide Tiere. Das CO<sub>2</sub>-Tier sogar 3 Tage früher als das Kontrolltier. Da uns hiernach die Aussichten auf Erreichung einer wirksamen Entgiftung mittels CO<sub>2</sub> gering erschienen, haben wir weitere Forschungen in dieser Richtung nicht angestellt.

Die jetzt zu besprechenden Versuche beziehen sich auf die Abschwächung der Shigabazillen mittels Tierpassage.

Wir wählten für unsere Versuche mit Shigabazillen das Meerschweinchen, welches als relativ resistent gegen den Typus Shiga gilt. Lenz bezeichnet als tödliche Dosis für Meerschweinchen von 200 g Gewicht  $\frac{1}{3}$  Öse bei intraperitonealer Einverleibung, während etwa 10 mal so schwere Kaninchen schon durch  $\frac{1}{20}$ — $\frac{1}{50}$  Öse in subkutaner Darreichung getötet werden. Weiße Mäuse erliegen schon  $\frac{1}{100}$  Öse bei subkutaner Injektion.

Unsere Absicht ging nun dahin, die Shigabazillen über den Meerschweinchenkörper zu schicken, sie nach einer gewissen Zeit wieder zu isolieren und die neue Generation abermals ein Meerschweinchen passieren zu lassen usf., d. h. wir wollten erst eine der späteren Generationen auf die Verminderung ihrer Giftigkeit prüfen. Zu diesem Zweck mußten wir dem Tier eine große Dosis einverleiben, d. h. eine Bakterienmenge, welcher der Tierorganismus mit seinen Abwehrstoffen nicht gewachsen war, eine übertödliche Dosis.

#### Versuch 1.

Eine 24stündige Schrägagarkultur des Stammes 24243 suspendierten wir in 3 ccm NaCl-Lösung. Hiervon injizierten wir dem Meerschweinchen Nr. 649. Gewicht 360 g. 1 ccm = 3·3 Ösen. Das Tier starb bereits nach wenigen Stunden, ehe wir noch zur Entnahme von Material hätten schreiten können.

#### Versuch 2.

Da die Menge des injizierten Vakzins in Versuch 1 offenbar zu beträchtlich gewesen war, gaben wir einem anderen Meerschweinchen (M 1) im Gewicht von 250 g nur 1 Öse intraperitoneal. Am nächsten Tage war dieses Tier noch ganz gesund. Wir entnahmen nun Exsudat aus der Bauchhöhle, in dem wir mikroskopisch Leukozyten in ziemlich großer Menge, aber keine Bakterien nachweisen konnten. Das Meerschweinchen wurde getötet, aseptisch sezirt und aus dem Peritonealexsudat 3 Ösen über 3 Drigalskiplatten ausgestrichen. Die Platten waren jedoch nach 24 Stunden steril.

#### Versuch 3.

Wir versuchten nun im Unterhautzellgewebe ein Depot zu schaffen, da uns die Verimpfung in die Bauchhöhle nicht gelungen war. Einem

Meerschweinchen (M 2) im Gewicht von 320 g gaben wir 2 Ösen des Stammes Shiga 24243 subkutan unter die Bauchhaut. Das Tier wurde schon nach wenigen Stunden schwerkrank, verlor die Freßlust völlig und starb dann nach 3 Tagen.

#### Versuch 4.

Da der Stamm 24243 für Meerschweinchen offenbar sehr giftig war, versuchten wir mit dem Stamm Shiga-Original die Passage. Einem Meerschweinchen Nr. 987, Gewicht 530 g, wurde 1 ccm = 2 Ösen einer NaCl-Suspension unter die Bauchhaut einverleibt. Am nächsten Tage entnahmen wir zuerst probeweise aus der Impfstelle der Bauchhaut etwas Material. Hierin konnte man Ruhrbazillen nachweisen, allerdings in sehr spärlicher Menge. Wir impften daher das Material auf Drigalskiplatten und es gelang uns, die neue Generation zu züchten, von der wir einem Meerschweinchen Nr. 993, Gewicht 520 g, 2 Ösen unter die Bauchhaut injizierten. An den folgenden Tagen entnahmen wir mehrfach Material aus der Impfstelle und verteilten es zwecks Isolierung von Ruhrbazillen auf Drigalskiplatten. Es gelang uns jedoch nicht, eine dritte Generation zu züchten, da keine Ruhrkolonien auf den Platten identifiziert werden konnten.

Die Passage über den lebenden Meerschweinchenorganismus in einer Reihe von Generationen ist uns also nicht gelungen. Möglicherweise spielt die Phagocytose dabei eine Rolle (Versuch 2). Vielleicht ist es aber auch möglich, so lautete die weitere Frage, durch Einwirkung des Meerschweinchenserums auf Ruhrbazillen eine Abschwächung zu erzielen, wie dies von Bail für Endotoxine anderer Bakterienarten beobachtet wurde?

Zuerst untersuchten wir die Einwirkung des aktiven Meerschweinchenserums (Komplement) auf Shigasuspensionen, welche abgetötet waren. Die Kultur eines Schrägagarröhrchens Shiga 24243 wurde mit 3 ccm NaCl-Lösung abgenommen, die Abtötung erfolgte durch einstündiges Erhitzen auf 58° im Wasserbad. Die eine Hälfte wurde mit der gleichen Menge (1.5 ccm) Komplement versetzt und 4 Stunden im Brutschrank von 37° unter gelegentlichem Schütteln aufbewahrt. Die zweite Hälfte wurde als Kontrolle benutzt, sie wurde mit 1.5 ccm NaCl-Lösung vermischt und ebenso behandelt. Hierauf wurden beide Impfstoffe mit NaCl-Lösung auf je 20 ccm aufgefüllt und im Eisschrank aufbewahrt. Am nächsten Tage wurde 1/2 Stunde zentrifugiert, die überstehende Flüssigkeit mit der Pipette abgenommen, nochmals mit 20 ccm NaCl-Lösung gewaschen und schließlich jeder Impfstoff mit NaCl-Lösung auf 5 ccm aufgefüllt. 1 ccm = 1 Öse.

Tabelle 34.

a) mit Komplement.		b) ohne Komplement.	
31. 10.	Kaninchen Nr. 976. Gewicht 730 g. $\frac{1}{5}$ Öse intravenös.	31. 10.	Kaninchen Nr. 977. Gewicht 610 g. $\frac{1}{5}$ Öse intravenös.
13. 11.	Gewicht 810 g gesund	13. 11.	tot.
14. 11.	.. 810 .. ..	Sektion: In der Bauchhöhle 1 Eßlöffel blutiges Exsudat und einige Blutgerinnsel. Dünndarm gerötet, diarrhoischer Darminhalt, Leber und Lungen o. B.	
16. 11.	.. 840 .. ..		
18. 11.	.. 850 .. ..		
19. 11.	.. 850 .. ..		
21. 11.	.. 800 .. ..		
23. 11.	.. 750 .. ..		
25. 11.	.. 710 .. ..		
28. 11.	.. 620 .. ..		
2. 12.	.. 630 .. ..		
4. 12.	tot.		
Sektion: o. B.			
31. 10.	Kaninchen Nr. 978. Gewicht 580 g. $\frac{1}{2}$ Öse intravenös.	31. 10.	Kaninchen Nr. 980. Gewicht 790 g. $\frac{1}{2}$ Öse intravenös.
13. 11.	Gewicht 560 g gesund	7. 11.	tot.
14. 11.	.. 580 .. ..	Sektion: Hochstehende Blase, Dünndarm gerötet, diarrhoischer Darminhalt, keine Coccidien, keine Lungenveränderungen, in der Bauchhöhle Exsudat.	
16. 11.	.. 570 .. ..		
18. 11.	.. 570 .. ..		
19. 11.	.. 550 .. ..		
21. 11.	.. 560 .. ..		
23. 11.	.. 520 .. ..		
25. 11.	tot.		
Sektion: Leichte Coccidiosis der Leber, sonst o. B.			

Der Tierversuch (Tabelle 34) gab ein günstiges Resultat. Die beiden Kontrolltiere starben nach wenigen Tagen unter typischen Ruhrveränderungen. Die Komplementtiere gingen erst nach 4—5 Wochen ein, ohne daß für einen Ruhrtod sprechende Veränderungen sich ergeben hätten. Der Versuch wurde wiederholt (Tabelle 35). Diesmal zählten wir vor der Einspritzung die Bakterien beider Impfstoffe und injizierten gleiche Keimmengen. Wie wir vermutet hatten, war in dem mit Komplement versetzten Impfstoff eine erhöhte Bakteriolyse aufgetreten, der Kontrollimpfstoff mußte also, um auf Bakteriengleichheit gebracht zu werden, entsprechend verdünnt werden.

Tabelle 35.

Stamm Shiga 24243.

1 Öse = 1 ccm.

Bakterienzählung: Impfstoff a) 152 Millionen im Kubikzentimeter.  
 Impfstoff b) 272 Millionen im Kubikzentimeter,  
 durch Verdünnen auf Gleichheit gebracht.

a) mit Komplement.		b) ohne Komplement.	
23. 11. Kaninchen Nr. 1. Gewicht	970 g. $\frac{1}{5}$ Öse intravenös.	23. 11. Kaninchen Nr. 2. Gewicht	1160 g. $\frac{1}{5}$ Öse intravenös.
25. 11. Gewicht	890 g gesund	25. 11. Gewicht	1160 g gesund
28. 11. „	870 „ „	28. 11. „	1040 „ „
2. 12. „	860 „ „	2. 12. „	1080 „ „
4. 12. „	920 „ „	4. 12. „	1120 „ „
6. 12. „	970 „ „	6. 12. „	1150 „ „
7. 12. „	950 „ „	7. 12. „	1080 „ „
9. 12. „	980 „ „	9. 12. „	1200 „ „
11. 12. „	1000 „ „	11. 12. „	1140 „ „
13. 12. „	1020 „ „	13. 12. „	1190 „ „
a) mit Komplement.		b) ohne Komplement.	
23. 11. Kaninchen Nr. 3. Gewicht	1270 g. $\frac{1}{2}$ Öse intravenös.	23. 11. Kaninchen Nr. 4. Gewicht	1170 g. $\frac{1}{2}$ Öse intravenös.
25. 11. Gewicht	1270 g gesund	25. 11. Gewicht	1240 g gesund
28. 11. „	1110 „ „	28. 11. „	1060 „ „
2. 12. „	1300 „ „	1. 12. tot.	
4. 12. „	1340 „ „	Sektion: In der Bauchhöhle 2 Eß-	
6. 12. „	1390 „ „	löffel trübes Exsudat, Dünndarm	
7. 12. „	1400 „ „	leicht gerötet, diarrhoischer Inhalt.	
9. 12. „	1400 „ „	Blase klein. Leber und Lunge	
11. 12. „	1390 „ „	frei.	
13. 12. „	1480 „ „		

Auch diesmal starb das Kontrolltier, welches  $\frac{1}{2}$  Öse bekommen hatte, unter Ruhrveränderungen.

Tabelle 36.

a) mit Komplement.		b) ohne Komplement.	
25. 11. Maus. Gewicht 18 g. $\frac{1}{5}$ Öse	intravenös. Lebt.	25. 11. Maus. Gewicht 18 g. $\frac{1}{5}$ Öse	intravenös. Lebt.
25. 11. Maus. Gewicht 17 g. $\frac{1}{2}$ Öse	intravenös. Lebt.	25. 11. Maus. Gewicht 18 g. $\frac{1}{2}$ Öse	intravenös. 20. 12. tot.

Im Mäuseversuch (Tabelle 36) starb ebenfalls nur das Kontrolltier mit der großen Dose, allerdings erst nach 25 Tagen. Dieser Versuch wurde daher mit einem anderen Stamm wiederholt (Tabelle 37).

Tabelle 37.

Shiga Original.

Keimzählung: Impfstoff a) 265 Millionen im Kubikzentimeter.  
Impfstoff b) 445 Millionen im Kubikzentimeter,  
durch Verdünnen auf Gleichheit gebracht.

Impfstoff a) mit Komplement.		Impfstoff b) ohne Komplement.	
17. 12. Maus. Gewicht 19 g. $\frac{1}{5}$ Öse	intravenös. Lebt.	17. 12. Maus. Gewicht 18 g. $\frac{1}{5}$ Öse	intravenös. 19. 12. tot.
17. 12. Maus. Gewicht 25 g. $\frac{1}{2}$ Öse	intravenös. Lebt.	17. 12. Maus. Gewicht 22 g. $\frac{1}{2}$ Öse	intravenös. 20. 12. tot.



Das Resultat bestätigt die vorhergehenden: Beide Kontrolltiere gingen nach wenigen Tagen ein.

Der Versuch, den wir mit Komplement in seiner Einwirkung auf lebende Shigabazillen unternommen haben, wurde technisch folgendermaßen ausgeführt: Ein Schrägagarröhrchen einer 24 stündigen Shiga-Originalkultur wurde mit 10 ccm NaCl-Lösung abgeschwemmt, die eine Hälfte mit 5 ccm Mischkomplement, die andere Hälfte als Kontrolle mit 5 ccm NaCl-Lösung versetzt. Wir setzten beide Portionen 4 Stunden einer Brutschranktemperatur von 37° aus unter gelegentlichem Aufschütteln, hierauf Isolierung über Drigalskiplatten. Aus der mit Komplement versetzten Portion konnten Ruhrbazillen nicht mehr gezüchtet werden, es wuchsen auf den Platten lediglich Kokken und Schimmelpilze. Wir mußten den Versuch daher mit größeren Bakterienmengen ansetzen, dabei die Brutschrankdauer verkürzen. Darum suspendierten wir in je 3 ccm NaCl-Lösung eine ganze Shigakultur, versetzten mit gleichen Mengen Komplement bzw. NaCl-Lösung und wählten die Dauer des Brutschrankaufenthaltes nur 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunden. Hier gelang auch die Isolierung von Ruhr aus beiden Portionen, so daß wieder neue Agarröhrchen beimpft werden konnten. Mit diesen zweiten Generationen wurde der Versuch in der oben beschriebenen Weise wiederholt. Im Laufe von 4 Wochen gelang uns auf diese Weise die Züchtung der zehnten Generationen, sowohl der mit Komplement als auch der zur Kontrolle jeweils mit NaCl-Lösung versetzten Suspensionen. Wir schritten zum Tierversuch (Tabelle 38), je 1 Röhrchen der Schrägagarkulturen beider zehnten Generationen wurde mit je 10 ccm NaCl-Lösung abgenommen und 4 Stunden im Wasserbad bei 58° abgetötet.

Tabelle 38.  
Shiga Original.  
1 ccm = 1 Öse.

Keimzählung: Impfstoff a) 272 Millionen im Kubikzentimeter.  
Impfstoff b) 420 Millionen im Kubikzentimeter,  
durch Verdünnen auf Keimgleichheit gebracht.

Impfstoff a) mit Komplement.	Impfstoff b) ohne Komplement.
20. 12. Maus. Gewicht 18 g. <sup>1</sup> / <sub>4</sub> Öse subkutan. Lebt.	20. 12. Maus. Gewicht 18 g. <sup>1</sup> / <sub>4</sub> Öse subkutan. 23. 12. tot.
20. 12. Maus. Gewicht 19 g. <sup>3</sup> / <sub>4</sub> Öse subkutan. Lebt.	20. 12. Maus. Gewicht 19 g. <sup>3</sup> / <sub>4</sub> Öse subkutan. 24. 12. tot.

Das Resultat war eindeutig, beide Kontrolltiere starben in 3—4 Tagen.

Überblicken wir noch einmal die Resultate unserer Komplementversuche, so ist unverkennbar, daß das Komplement einen entgiftenden

Einfluß ausübt sowohl auf die abgetöteten Shigabazillen als auch auf die lebenden, auf letztere, wenn sie in einer Reihe von Generationen der Komplementwirkung ausgesetzt sind.

### Zusammenfassung.

1. Die Giftigkeit der Shigavakzine ist abhängig von der Höhe der Abtötungstemperatur. Es gelang uns, in NaCl-Lösung suspendierte Shigabazillen durch Erhitzen auf 52° im Wasserbad in 1 Stunde abzutöten. Diese Vakzine ist weniger giftig als diejenige, deren Bakterien-suspension auf 65° erhitzt war.

Das zur Konservierung zugesetzte Trikresol ist ohne Einfluß auf die Toxizität des Impfstoffes.

2. Das Alter der zur Vakzineherstellung verwendeten Kulturen scheint innerhalb der von uns geprüften Grenzen für die Giftigkeit nicht in Frage zu kommen.

3. Durch die Einwirkung von Jodtrichlorid gelang eine Abschwächung der Giftigkeit der Vakzine. Auch mit Trypaflavin scheint eine Entgiftung möglich zu sein. Dagegen gelang uns nicht die Entgiftung durch Vuzin und durch Kohlensäure.

4. Aktives Meerschweinchenserum (Komplement) übt eine entgiftende Wirkung aus sowohl auf die abgetötete Shigavakzine als auch auf lebende Shigabazillen, wenn letztere in einer Reihe von Generationen der Einwirkung des Komplements ausgesetzt werden.

5. Daß trotz der Entgiftung unsere Vakzine antigenhaltig geblieben ist, konnten wir an der mit Jodtrichlorid vorbehandelten im Tier-versuch nachweisen. Für die mit den anderen Methoden entgifteten Impfstoffe ist der Beweis in späteren Versuchen noch zu erbringen.

6. Eine Anwendung der entgifteten Vakzinen beim Menschen steht noch aus.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Bei den umfangreichen quantitativen Arbeiten wurde ich durch die wissenschaftlichen Hilfsarbeiterinnen Fräulein Elfriede Krockner und Fräulein Schultze-Klönne auf das werktätigste unterstützt.

### Literaturverzeichnis.

- Doerr, Das Dysenterietoxin. *Handbuch der Immunitätsforschung* von Kraus und Levaditi. Bd. I.
- Derselbe, *Ebenda*. Ergänzungsband I, 51.
- H. Selter, *Zeitschrift für Immunitätsforschung*. I. Teil. Bd. V. S. 458.
- M. Ficker, Methoden der aktiven Immunisierung einschließlich Herstellung von Antigenen in *Kolle-Wassermann*. 1912. Bd. II.
- Kruse, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1903. Heft 1 u. 2.
- Derselbe, *Ebenda*. 1901. Heft 23 u. 24.
- Soltmann, Prüfung der Choleraimpfstoffe. *Diese Zeitschrift*. 1915. Bd. LXXX.
- Jötten, Prüfung der zur Schutzimpfung gegen Cholera und Typhus hergestellten Impfstoffe. *Diese Zeitschrift*. 1917. Bd. LXXXIII.
- Boehncke, Hamburger u. Schelenz, Untersuchungen über Ruhrimpfstoffe in vivo und vitro. *Berliner klinische Wochenschrift*. 1918. Nr. 6.
- Ditthorn u. Loewenthal, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1917. Nr. 31.
- Kitasato, *Diese Zeitschrift*. 1891. Bd. X.
- v. Behring, *Ebenda*. Bd. XII.
- Derselbe, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1890. S. 1145.
- Behring u. Knorr, *Diese Zeitschrift*. 1893. Bd. XIII.
- Behring u. Ranson, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1898.
- Behring u. Wernicke, *Diese Zeitschrift*. Bd. XII.
- v. Wassermann u. Michael Wassermann, in *Kolle-Wassermann*. Bd. II. 1. Hälfte. S. 251.
- Gotschlich, *Ebenda*. Bd. III.
- Flügge, *Mikroorganismen*. Bd. I.
- Kolle u. Rosenau, zitiert nach Lenz in *Kolle-Wassermann*. Bd. III. S. 920.
- Ehrlich, Vortrag gehalten auf der 10. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 1908.
- Derselbe, *Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene*. 1909. Bd. XIII. Beiheft 5.
- Derselbe, *Zeitschrift für Immunitätsforschung*. 1911. Referentenband III. Heft 6.
- Zeitschr. f. Hygiene*. LXXXIX

210 PAUL HIRSCH: VERSUCHE ÜB. ENTGIFTUNG VON RUHR-(SHIGA-)BAZILLEN.

Ehrlich u. Bertheim, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*.  
1912. Jahrgang 45. Heft 5.

Roehl, *Zeitschrift für Immunitätsforschung*. 1909. Bd. I.

Derselbe, *Ebenda*. 1909. Bd. II. Heft 4.

Derselbe, *Berliner klinische Wochenschrift*. 1909. Nr. 11.

Neven, *Inaug.-Dissert.* Gießen 1909.

R. Gonder, Experimentelle Studien über Trypanosomen und Spironemen.  
*Zeitschrift für Immunitätsforschung*. 1912. Originalband XV.

R. Bieling, Über die experimentelle Therapie des Gasbrandes. *Ebenda*.  
Bd. XXVII. Heft 1 und 2.

Lenz, Die Dysenterie, in *Kolle-Wassermann*. Bd. III. S. 936.

P. T. Müller, *Vorlesungen über Infektion und Immunität*. Jena 1909.

[Aus der serologischen Abteilung (Prof. Dr. Otto)  
des Instituts für Infektionskrankheiten „Robert Koch“ zu Berlin.]  
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Neufeld.)

Untersuchungen über den Abbau von Bakterien durch  
Abwehrfermente  
(Abderhaldensches Dialysierverfahren).<sup>1</sup>

Von

**W. Misch,**  
ehem. Volontärassistenten.

Nach der Anschauung Abderhaldens (Abwehrfermente, 4. Aufl.) spielen auch bei der Abwehr von Infektionserregern die plasmafremden Fermente eine wichtige Rolle. Wenigstens ein Teil der Abwehrmaßregeln des Organismus gegen Infektionen aller Art beruht nach seiner Ansicht auf der Mobilmachung von Fermenten, um das fremdartige Material möglichst rasch seines spezifischen, für den Organismus — den Wirt — fremdartigen Baues zu entkleiden.

Abgesehen von Abderhalden und seinen Mitarbeitern haben sich eine Reihe anderer Autoren bereits mit dem Studium der Frage beschäftigt, inwieweit es gelingt, derartige Fermente gegen Mikroorganismen experimentell nachzuweisen. Hierzu wurde in der Regel das Dialysierverfahren angewandt. Als Substrate wurden teils Bakterien oder Bakterienpeptone, teils auch krankhaft veränderte oder gesunde Organe benutzt. Zur Untersuchung gelangten einerseits Krankensera, andererseits künstlich erzeugte Antisera. Die erzielten Resultate sind nicht einheitlich, zum Teil direkt widersprechend. Solchen Autoren, welche spezifische Abwehrfermente gefunden haben wollen, stehen andere gegenüber, welche völlig negative Befunde hatten.

<sup>1</sup> Die Untersuchungen wurden zum großen Teil bereits im Jahre 1913/14 ausgeführt. Der Abschluß der Arbeit und die Zusammenstellung der Versuchsergebnisse waren infolge des Krieges erst jetzt möglich.

Am häufigsten wurde, um ein Tuberkulosedagnostikum zu gewinnen, der Abbau von Tuberkelbazillen und tuberkulösem Lungengewebe durch das Serum Tuberkulosekranker untersucht. Dabei stellten sich bei den verschiedenen Autoren ganz verschiedene Resultate heraus, zum Teil deswegen, weil notwendige Kontrollen, besonders mit nichttuberkulösen Seris fehlten. Schon Abderhalden und Andryewski<sup>1</sup> versuchten diese Frage durch Untersuchung von Tuberkulose-Immuserum von Kaninchen und Hunden zu beantworten und fanden, daß dasselbe sowohl Bazillen wie tuberkulöses Lungengewebe abbaute; auch das Blut eines miliartuberkulösen Schlachttieres baute zwar nicht menschliche Tuberkelbazillen, aber solche vom bovinen Typus ab. Ebenfalls zu positiven Resultaten kamen Meyer-Betz, Ryhiner und Schweisheimer<sup>2</sup>; ihre Versuche ergaben bei übrigens einwandfreien Kontrollen, daß die Sera Tuberkulosekranker bedeutend häufiger Tuberkelbazillen und tuberkulöse Lunge abbauten als die Sera Nichttuberkulöser. Am meisten positive Resultate erhielten Jessen<sup>3</sup> (von 99 Tuberkuloseseris reagierten 79 positiv), sowie Gwerder und Melikjanz<sup>4</sup>; doch fehlen in beiden Arbeiten Angaben über genügende Kontrollen mit den Seris Nichttuberkulöser. Dagegen untersuchten Fränkel und Gumpertz<sup>5</sup>, Gumpertz<sup>6</sup>, Wolff und Frank<sup>7</sup>, sowie Kirschbaum und Köhler<sup>8</sup> zur Kontrolle zahlreiche nichttuberkulöse Sera, welche in so beträchtlicher Zahl positiv reagierten, daß die Autoren zu dem Schluß kommen, die Reaktion sei diagnostisch nicht brauchbar. Eine Sonderstellung nimmt Lampé<sup>9</sup> ein, welcher gefunden haben will, daß Sera von schweren Tuberkulosen normales und tuberkulöses Lungengewebe abbauen, während die Sera von leichten Tuberkuloseerkrankungen und Gesunden nur Tuberkelbazillen abbauen. Dieser Befund würde den Resultaten der anderen Autoren widersprechen. Im ganzen sind also die Versuchsergebnisse bei der Tuberkulose viel zu widersprechend, als daß daraus theoretische, geschweige denn diagnostische Schlüsse gezogen werden könnten.

Ebensowenig lassen sich Schlüsse ziehen aus den Versuchen Völkel's<sup>10</sup> welcher den Abbau von Spirochätenkulturen durch das Serum Lueskranker untersucht und von 7 Fällen nur in 3 Fällen Abbau erhielt; auch hier fehlen Kontrollen mit nichtluetischen Seris. Dagegen erhielt Reines<sup>11</sup> in allen Fällen von Lues mit positiver Wassermannscher Reaktion einen Abbau

<sup>1</sup> *Münchener med. Wochenschrift.* 1913. Nr. 30. S. 1641.

<sup>2</sup> *Ebenda.* 1914. Nr. 22. S. 121.

<sup>3</sup> *Beiträge zur Klinik der Tuberkulose.* Bd. XXVIII. S. 489 und *Med. Klinik.* 1918. Nr. 43. S. 1760.

<sup>4</sup> *Münchener med. Wochenschrift.* 1914. Nr. 18. S. 981.

<sup>5</sup> *Deutsche med. Wochenschrift.* 1913. Nr. 33. S. 1585.

<sup>6</sup> *Beiträge zur Klinik der Tuberkulose.* 1914. Bd. XXX. S. 201.

<sup>7</sup> *Berliner klin. Wochenschrift.* 1914. Nr. 19. S. 875.

<sup>8</sup> *Wiener klin. Wochenschrift.* 1914. Nr. 24. S. 857.

<sup>9</sup> *Deutsche med. Wochenschrift.* 1913. Nr. 37. S. 1774.

<sup>10</sup> *Münchener med. Wochenschrift.* 1914. Nr. 7. S. 349.

<sup>11</sup> *Wiener med. Wochenschrift.* 1914. Nr. 10. S. 368.

luetischer Organe durch das betreffende Serum, während nichtsyphilitische Fälle keine oder schwächere Reaktionen zeigten.

Ferner wurde eine große Anzahl von pathogenen Bakterien auf ihren Abbau durch spezifische Immunsera untersucht; doch fehlen hier in der Regel alle Kontrollen mit normalen Seris von nicht vorbehandelten Tieren, sowie mit heterologen Immunseris. Nur Fekete und Gal<sup>1</sup> stellten Versuche mit normalen Seris an und fanden, daß normales Kaninchenserum weder Typhus- noch Colibazillen, noch Staphylokokken abbaut. Keine Spezifität im Abbau durch spezifische Immunsera fanden Kirschbaum und Köhler<sup>2</sup> für Typhus-, Paratyphus B-, Dysenteriebazillen und Cholera-vibrionen, überhaupt keinen Abbau Schenk<sup>3</sup> für Typhus-, Colibazillen und Cholera-vibrionen. Dagegen geben Fekete und Gal<sup>1</sup> spezifischen Abbau von Coli-, Typhusbazillen und Staphylokokken durch die zugehörigen Immunsera an, wobei aber Colibazillen von Typhusserum, Typhusbazillen von Paratyphus B-Serum mitabgebaut wurde; auch wurde bei einem klinischen Fall von Coli-Pyelitis Abbau von Colibazillen durch das Serum desselben gefunden. Zu gleichen Ergebnissen kam Smith<sup>4</sup>, welcher einerseits *Staphylococcus aureus* und *albus*, Streptokokken, Pneumokokken, Bac. influenzae und *Micrococcus catarrhalis*, andererseits die untereinander verwandten *B. coli communis*, *B. coli communiior*, Paratyphus A- und -B- und Typhusbazillen vermittelst spezifischem Abbau durch das zugehörige Kaninchenimmunserum voneinander unterscheiden konnte; auffallend ist bei seinen Versuchen, daß sämtliche Kontrollen glatt negativ ausfielen. Hutyra und Manninger<sup>5</sup> konnten Milzbrand und *B. anthracoides* durch spezifischen Immunserumabbau unterscheiden. Vladesco und Popesco<sup>6</sup> fanden Abbau von Rauschbrandbazillen durch Serum gegen Rauschbrand immunisierter Pferde. Miessner und Berge<sup>7</sup> sahen dagegen keinen spezifischen Abbau für Rauschbrand, wohl aber für Rotz durch das Serum malleinierter Tiere; sie lehnen aber die Brauchbarkeit der Reaktion zum Nachweis von Rotz aus praktischen Gründen ab.

Die Mängel des Dialysierverfahrens wurden von verschiedenen Seiten betont. Wenn wir bei unseren Versuchen dieses Verfahren trotzdem benutzt haben, obgleich sich auch schon Otto und Blumenthal<sup>8</sup> bei der Untersuchung von Graviden- und Praecoxkrankenseris von seinen Mängeln überzeugen mußten, so geschah dies einmal, weil wir bereits Erfahrungen mit dieser Methode gesammelt hatten, und andererseits, weil es sich bei den vorliegenden Untersuchungen lediglich um Laboratoriums-

<sup>1</sup> *Monatsschrift für Geburtshilfe.* 1914. Bd. XXXIX. S. 21.

<sup>2</sup> *Wiener klin. Wochenschrift.* 1914. Nr. 24. S. 857.

<sup>3</sup> *Ebenda.* 1914. Nr. 25. S. 886.

<sup>4</sup> *Journ. of infect. disease.* 1915. Vol. XVI. p. 313 u. 319.

<sup>5</sup> *Zentralblatt für Bakteriologie.* 1914. Bd. LXXVI. S. 857.

<sup>6</sup> *Compt. rend. Soc. de biol.* 1914. T. LXXVII. p. 461.

<sup>7</sup> *Deutsche tierärztliche Wochenschrift.* 1914. Nr. 34 u. 35.

<sup>8</sup> *Zeitschrift für Immunitätsforschung.* 1915. Bd. XXIV.

experimente und nicht um solche für die praktische Diagnose handelte. Wir waren bei der Anstellung unserer Versuche bemüht, durch die Ausführung möglichst zahlreicher Kontrollen und durch Wiederholung der einzelnen Versuche, die dem Verfahren anhaftenden Fehlerquellen auszuschalten. Trotzdem mußte ein Teil der Versuche als unbrauchbar fallen gelassen werden. Sehr häufig gaben nämlich die Kontrollproben mit Serum allein so starke Ninhydrinreaktionen, daß ein Unterschied zwischen den einzelnen Versuchsröhrchen nicht zu erkennen war. Besonders normale Mäusesera, manchmal aber auch Meerschweinchensera und die künstlich erzeugten Immunsera von Kaninchen enthielten große Mengen dialysabler, mit Ninhydrin reagierender Stoffe. Wir haben durch Vordialyse des Serums diesen Mißstand zu heben versucht, ohne indessen mit dem vorbehandelten Serum immer brauchbare Ausschläge zu erhalten.

Bei jedem Versuche wurden stets nur Hülsen von gleicher Durchlässigkeit benutzt (bezüglich Hülsenprüfung vgl. Otto und Blumenthal, a. a. O.).

Als Substrate benutzten wir durch Hitze abgetötete Bakterien. Die benötigten Bakterienmengen wurden durch Züchtung auf Agar in Massenkulturen (Kolleschalen) gewonnen. Nach 24stündigem Wachstum wurden die Bakterienrasen mit physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt. Die Aufschwemmung wurde 1 Stunde im Wasserbade auf 100° C erhitzt. Darauf wurde die Emulsion 2 bis 3 Stunden zentrifugiert, die oberstehende Flüssigkeit mit Pipetten abgehoben und auf die Anwesenheit von Peptonen mittels der Ninhydrinreaktion geprüft. Fiel diese Reaktion positiv aus (was nach dem ersten Zentrifugieren stets der Fall war), so wurde der Bodensatz von neuem mit Kochsalzlösung aufgenommen und nochmals aufgeköcht. Diese Prozedur wurde solange wiederholt, bis das Zentrifugenklar eine absolut negative Ninhydrinreaktion gab.

In jede Hülse wurde 1·0 ccm Serum (in einzelnen Versuchen 1·5 ccm) gefüllt, sodann wurden 1 oder 2 Ösen der Bakterienmasse dazu gegeben. Erst nachdem die Hülsen mit Serum und Kultur beschickt waren, erfolgte ihre Umsetzung in die vorher mit 20 ccm destilliertem Wasser etwa zur Hälfte gefüllten Kölbchen. Bis dahin verblieben die Hülsen in besonderen leeren Kölbchen. Die Bebrütung des Gemisches dauerte 18 Stunden bei 37° C. Die Anstellung der Ninhydrinreaktion erfolgte nach den Vorschriften Abderhaldens.

Wir haben zu unseren Versuchen in erster Linie Bakterien aus der Typhus-Paratyphusgruppe, daneben auch Bacterium Proteus und Vibrionen benutzt.



Zunächst prüften wir das Verhalten einiger normaler Sera gegenüber den genannten Bakterien.

Als Beispiel solcher Dialysierversuche und der Art der von uns vorgenommenen Beurteilung der Versuchsergebnisse seien folgende Protokolle angeführt:

A. Versuch vom 21./23. X. 1918.

21. X. 5 ccm normales Mäuseserum werden 24 Stunden lang gegen fließendes Wasser dialysiert.

22. X. Hülsenversuch angesetzt:

1. Hülse Nr. 5: 1 ccm Serum + 1 Öse gek. Mäusetyphusbazillen.
2. " " 19: 1 " " + 1 " " Paratyphus B-Bazillen.
3. " " 10: 1 " " + 1 " " Typhusbazillen.
4. " " 15: 1 " " (keine Bakterien).
5. " " 22: 1 " physiol. Kochsalzlös. + 1 Öse Mäusetyphusbazillen.
6. " " 17: 1 " " + 1 " " Paratyphusbazillen.
7. " " 12: 1 " " + 1 " " Typhusbazillen.

23. X. Prüfung des Dialysates mittels der Ninhydrinreaktion:

- |                       |     |   |   |       |                   |
|-----------------------|-----|---|---|-------|-------------------|
| 1. Hülse Nr. 5: ..... | +++ | demnach Abbau gegenüber Probe „Serum allein“ (Nr. 4): | } | ..... | ++ (Mäusetyphus). |
| 2. " " 19: .....      | +   |   |   | ..... | - (Paraty. B).    |
| 3. " " 10: .....      | ++  |   |   | ..... | + (Typhus).       |
| 4. " " 15: .....      | +   |   |   |       |                   |
| 5. " " 22: .....      | —   |   |   |       |                   |
| 6. " " 17: .....      | —   |   |   |       |                   |
| 7. " " 12: .....      | —   |   |   |       |                   |

B. Versuch vom 4./5. XI. 1918.

4. XI. Hülsenversuch angesetzt:

1. Hülse Nr. 34: 1 ccm norm. Meerschw.-Serum + 1 Öse gek. Mäusety.-Bazillen.
  2. " " 40: 1 " " " " + 1 " " Paraty. B-Bazillen.
  3. " " 43: 1 " " " " + 1 " " Typhusbazillen.
  4. " " 45: 1 " " " " + 1 " " Prodigios.-Bazillen.
  5. " " 49: 1 " " " " (ohne Bakterien).
- 6./9. Kontrollen (Bakterien ohne Serum) in Kochsalzlösung.

5. XI. Prüfung des Dialysats mittels der Ninhydrinreaktion:

- |                        |      |   |   |         |                  |
|------------------------|------|---|---|---------|------------------|
| 1. Hülse Nr. 34: ..... | +    | demnach Abbau gegenüber Probe „Serum allein“ (Nr. 5): | } | ...     | ± (Mäusetyphus). |
| 2. " " 40: .....       | ++   |   |   | ...+/++ | (Paraty. B).     |
| 3. " " 43: .....       | ++   |   |   | ...+/++ | (Typhus).        |
| 4. " " 45: .....       | +/++ |   |   | ...     | + (Prodigiosus). |
| 5. " " 49: .....       | ±    |   |   |         |                  |
| 6./9.: .....           | —    |   |   |         |                  |

NB. Nach dem Versuch nochmalige Prüfung der Hülsen auf Durchlässigkeit für Wittepepton: alle Hülsen gleichmäßig stark durchlässig.

Tabelle I. Normale Sera.

	Prodigiösus-B.	Typhus-B.	Paratyphus B-B.	Mäusetyphus-B.	Bemerkungen
Norm. Meersch.-Serum . . .	0 3 2 1 1	2 0 3 1 1	2 1 5 1 2	0 2 2 0 2	—
„ Mäuseserum . . . . .	0 0 0 0 0	0 0 1 0 0	0 0 0 0 1	1 0 1 0 0	—
„ Rattenserum . . . . .	1 0 0 0 0	0 0 0 0 1	0 0 0 0 1	2 0 0 0 0	—
„ Kaninchenserum . . . . .	0 1 2 0 1	0 0 2 0 1	0 0 2 0 1	0 0 1 1 3	—
„ Menschenserum . . . . .	0 0 1 0 2	1 1 1 0 0	0 1 0 0 2	0 0 0 1 2	—

NB. Die Zahlen in der Tabelle geben die Anzahl der angestellten Versuche. Es sind darnach z. B. 7 Dialysierversuche mit Prodigiösusparzillen und normalem Meerschweinchenserum angestellt. Von diesen verliefen: 3 = deutlich bis stark positiv, 2 = deutlich positiv, 1 = schwach positiv, 1 = negativ.

Tabelle II. Immunsere (Kaninchensera).

	Prodigiösus-B.	Typhus-B.	Paratyphus B-B.	Mäusetyphus-B.	Vibrio 10	Bemerkungen
Prodigiösusserum . . . . .	0 2 1 0 0	0 0 0 0 2	0 0 0 0 2	0 0 0 0 2	0 2 0 0 0	—
Typhusserum . . . . .	0 0 0 0 1 2	0 0 3 1 1	0 0 0 0 1 2	0 0 0 2 1 0	0 0 1 0 2	—
Paratyphus B-Serum . . . . .	0 0 1 0 1	0 0 1 0 1	1 0 0 1 2	0 0 1 0 1	2 0 0 0 0	—
Mäusetyphusserum . . . . .	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	0 1 0 0 0	1 0 0 1 1	0 0 0 0 0	—
Vibrio 10-Serum . . . . .	1 0 2 0 1	0 0 2 1 1	0 0 0 1 2	1 0 2 1 0	2 0 2 0 2	—
Normales Kaninchenserum (s. Tabelle I)	0 1 2 0 1	0 0 2 0 1	0 0 2 0 1	0 0 1 1 3	0 0 0 0 0	—

NB. ++ = stark positiv, +/+ = deutlich bis stark positiv, + = deutlich positiv,  
± = schwach positiv, = negativ.

Betrachten wir nun die in Tabelle 1 zusammengestellten Versuchsergebnisse, so ergibt sich, daß das Meerschweinchenserum in der Regel alle Bakterien abbaute. Mit Mäuseserum erhielten wir regelmäßig Abbau nur bei Mäusetyphusbazillen, doch ist die Zahl der Versuche mit diesem Serum wegen seiner schwierigen Beschaffung nur gering. Ebenso baute auch Rattenserum Mäusetyphusbazillen regelmäßig ab, dagegen nicht Typhus- und Paratyphus B-Bazillen. Auch die Zahl der Versuche mit diesem Serum ist nur sehr beschränkt. Im Gegensatz dazu baute Kaninchenserum Mäusetyphusbazillen gar nicht oder nur wenig ab, während es bei den übrigen Bakterienarten meist stärker positive Resultate ergab. Ähnlich wie das Kaninchenserum verhielt sich menschliches Normalserum. Es baute Mäusetyphusbazillen wenig oder gar nicht ab. Dadurch, daß es regelmäßig Typhusbazillen abbaute, unterschied es sich von dem Kaninchenserum.

Diese Versuche zeigen, daß normale Sera von Mensch und Tier Bakterien abbauen können. Sie scheinen — soweit bei ihrer geringen Zahl ein Urteil möglich ist — dafür zu sprechen, daß Normalsera die für die betreffende Spezies spontan infektiösen Bakterien regelmäßiger und kräftiger abbauen als andere für sie nicht spontan infektiöse Keime.<sup>1</sup>

Wir sind dann dazu übergegangen, künstlich erzeugte Antisera auf ihre Abbaufähigkeit gegenüber den homologen und den heterologen Bakterien zu prüfen. Wir haben derartige Sera mit Prodigiosus-, Typhus-, Paratyphus B- und Mäusetyphusbazillen, sowie mit einem Vibrio (Vibrio 10 unserer Sammlung) an Kaninchen hergestellt.

Die Ausführung der Dialyserversuche geschah in derselben Weise wie mit den Normalseris. Das Ergebnis der Versuche ist aus der Tabelle 2 ersichtlich.

Aus dieser erkennt man, daß eine strenge Spezifität, wie wir sie bei den Immunitätsreaktionen zu sehen gewohnt sind, bei der A.-R. nicht nachweisbar war. Immerhin ist erkenntlich, daß (abgesehen vom Vibrio 10 und dem mit ihm hergestellten Serum) im großen und ganzen der homologe Stamm etwas stärker und regelmäßiger angegriffen wird. Die Zahl der zur Verfügung stehenden Versuche ist allerdings nur gering, da gerade bei den Immunseris die Kontrollproben (Serum allein) häufig so große Mengen mit Ninhydrin reagierender dialysabler Stoffe enthielten, daß ein Unterschied zwischen Bakterienröhrchen und Kontrollröhrchen hinsichtlich der Stärke der Ninhydrinreaktion nicht deutlich erkenntlich war.

<sup>1</sup> „Homologe“ und „heterologe“ Infektionsstoffe im Sinne von Wassermann und Citron. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1905. Nr. 28.

Die erhaltenen Resultate haben unseren Erwartungen nicht entsprochen. Es ist möglich, daß das fast negative Resultat hinsichtlich der Steigerung spezifischer Fermente in unserer Versuchsanordnung begründet war. Wir haben nämlich die Sera in der Regel 3 bis 4 Tage nach der letzten Bakterieninjektion entnommen und geprüft. Dies geschah aus dem Grunde, weil orientierende Versuche mit hochagglutinierenden und bakteriolytisch wirksamen Seris, wenn die Sera 1 bis 2 Wochen nach der Vorbehandlung entnommen wurden, keine Steigerung des Gehaltes an spezifischen Abwehrfermenten hatten erkennen lassen. Auch hatte ja Abderhalden selbst beobachtet, daß die Abwehrfermente sehr frühzeitig auftreten. So hat er bei seinen Grundversuchen (l. c. S. 61) das Serum 1 bis 2 Tage nach der letzten bzw. bei einmaliger Vorbehandlung (Versuch 3) 3 Tage nach dieser entnommen. Es muß immerhin mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß wir vielleicht günstigere Resultate erhalten hätten, wenn die Blutentnahme zu anderen Zeitpunkten erfolgt wäre.

Nach diesen Versuchen mit künstlich erzeugten Antiseris sind wir zu Versuchen mit Normalseris zurückgekehrt und haben geprüft, ob sich vielleicht Beziehungen zwischen dem Bakterien-, „Abbau“ (bezüglich des Ausdrucks vgl. Otto und Blumenthal) und der Anaphylaxie, speziell dem Anaphylatoxin, ermitteln lassen.

Bekanntlich nehmen verschiedene Autoren an, daß der anaphylaktische Anfall durch das Auftreten von giftigen Abbauprodukten aus Proteinen verursacht würde. Nach Abderhalden (S. 64) spricht allerdings bei der Anaphylaxie manches gegen die Annahme einer direkten Beziehung zwischen dem Vorhandensein von aktiven Fermenten und jenem Substrat, auf das sie eingestellt sind. So sei es z. B. bewiesen, daß die Fermente schon zu einer Zeit im Blut vorkommen, zu der sich der anaphylaktische Shock durch die wiederholte Injektion des Materials, das bei der ersten Einspritzung verwendet ist, nicht auslösen läßt. Dagegen spräche für eine bestimmte Bedeutung der eiweißabbauenden Fähigkeit des Plasmas für das Zustandekommen des Shockzustandes vielleicht die von ihm bestätigte Beobachtung von Herrmann Pfeiffer, wonach während der dem anaphylaktischen Shock folgenden Antianaphylaxie die Proteolyse im Plasma nicht mehr nachweisbar ist.

Friedberger konnte nun *in vitro* (zunächst aus Eiweißpräzipitaten durch Einwirkung von Normal- und Immunamboceptor plus Komplement) ein Gift herstellen, welches Meerschweinchen bei intravenöser Injektion in ähnlicher Weise tötet, wie wir sie beim anaphylaktischen Shock nach der wiederholten Injektion von Eiweiß sterben sehen. Er hat gezeigt, daß sich auch bei Verwendung von Bakterien in gleicher Weise ein solches Gift

(Bakterienanaphylatoxin) gewinnen läßt und hat dieses mit dem Bakterienabbau in Beziehung gebracht. Weitere Versuche lehrten, daß zur Erzeugung des Anaphylatoxins das Digerieren der Bakterien usw. mit frischem Meerschweinchenserum allein genügt. Auch zum Abbau im Dialysierversuch ist (wie wir oben gezeigt haben) die Verwendung von Immuneris nicht nötig. Normale Sera entfalten fast die gleiche Wirksamkeit gegenüber den Bakterien.<sup>1</sup>

Sogenannte „Bakterienanaphylatoxine“ lassen sich mit den verschiedensten Bakterien herstellen. Besonders geeignet scheinen nach den vorliegenden Untersuchungen die Prodigiosusbazillen zu sein. Auch uns gelang die Herstellung des Anaphylatoxins mit diesen Bakterien sehr leicht, auch noch nach 18stündiger Bebrütung bei 37° C. Als brauchbar erwiesen sich auch Mäusetyphusbazillen. Weniger gut geeignet schienen Typhus- und Paratyphus B-Bazillen zu sein. Im Gegensatz hierzu erhielten wir hinsichtlich der Stärke des Abbaus durch normales Meerschweinchenserum im Dialysierversuch keine wesentlichen Unterschiede. Berechnet man die Stärke des Abbaus in der Weise, daß bei den einzelnen Versuchen (s. Tabelle I)

eine	++	Reaktion mit 2	Punkten,	
..	+ / ++	..	..	1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> ..
..	+	..	..	1 ..
..	±	..	..	1/2 .. und
die negative		..	..	0 ..

bewertet wird, so ergeben sich daraus die folgenden durchschnittlichen „Abbauwerte“ für die einzelnen Bakterienarten:

Typhusbazillen . . . . .	1 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> Punkt
Paratyphusbazillen . . . . .	1 „
Prodigiosusbazillen . . . . .	1 „
Mäusetyphusbazillen . . . . .	5/6 „

Prodigiosus- und Mäusetyphusbazillen stehen also beim Dialysierversuch nicht an erster Stelle, wie beim Anaphylatoxinversuch.

<sup>1</sup> Die Tatsache, daß die Digestion des frischen Normalserums mit korpuskulären Elementen einerseits im Reagenzglas das Auftreten giftiger Produkte veranlaßt, andererseits im Dialysierversuche zur Vermehrung der dialysablen Stoffe führt, hat zur Diskussion über die Identität bzw. einen verwandten Mechanismus beider Phänomene geführt. Die Ansichten gehen auseinander. Kafka (*Zeitschrift für Immunitätsforschung*. 1916. Bd. XXV) vertritt die Anschauung, daß die Hypothesen, die den Mechanismus der A.-R. nach der Art der Anaphylatoxinbildung erklären wollen, nicht fruchtbar und nicht genügend gestützt sind.

Abgesehen davon, daß die gefundenen Differenzen nur sehr gering sind, kann man aus unseren Versuchen noch keinen Beweis dafür herleiten, daß die Vorgänge bei beiden Reaktionen verschiedene sind. Wir haben nämlich, um möglichst gleiche Versuchsbedingungen herzustellen, zur Anaphylatoxinbildung die Digestion des Meerschweinchenserums mit den Bakterien — wie beim Dialysierversuch — auf 18 Stunden ausgedehnt. Es ist aber bekannt, daß zu langes Digerieren<sup>1</sup> das Gift wieder zum Verschwinden bringt. Auch ließe sich theoretisch einwenden, daß sich mehrfach gekochte Bakterien hinsichtlich der Anaphylatoxinbildung anders verhalten können, als lebende und kurz durch Hitze abgetötete Bakterien.

Das nachfolgende Protokoll stellt die von uns gewählte Versuchsanordnung dar:

21. II. 14. Dialysierversuch:

Hülse 60:	1.0 ccm norm. Meerschw.-Serum	+ 1 Öse	Prodigosusbazillen.
„ 71:	1.0 „ „ „	+ 1 „	„ „
„ 61:	1.0 „ NaCl-Lösung	+ 1 „	„ „
Hülse 2:	1.0 ccm norm. Meerschw.-Serum	+ 1 Öse	Paratyphus B-Bazillen.
„ 21:	1.0 „ „ „	+ 1 „	„ „ „
„ 7:	1.0 „ NaCl-Lösung	+ 1 „	„ „ „
Hülse 50:	1.0 ccm norm. Meerschw.-Serum (allein)	}	Kontrollen.
„ 55:	1.0 „ „ „		

22. II. 14. Prüfung des Dialysates (Ninhydrinreaktion):

Hülse 60:	+	Abbau mithin gegenüber Kontrollen:	±.
„ 71:	+	„ „ „	: ±.
„ 61:	—	„ „ „	: —.
Hülse 2:	+++	„ „ „	: +++/+++.
„ 21:	+++	„ „ „	: +++/+++.
„ 7:	—	„ „ „	: —.
Hülse 50:	± ?.		
„ 55:	±.		

21. II. 1914. Mit demselben Meerschweinchenserum (frisches Mischserum) wird ein Anaphylatoxinversuch in folgender Weise angesetzt: Zu je 5 ccm Meerschweinchenserum werden 5 Ösen Prodigosus- bzw. Paratyphus B-Bazillen hinzugesetzt. Es wird dieselbe abgetötete und ninhydrinfrei gekochte Bazillenemulsion, wie zum Dialysierversuch, benutzt.

Das Serum-Bakteriengemisch verbleibt 18 Stunden bei 37° C.

<sup>1</sup> Auch von der Bakterienmenge und anderen Umständen ist die Bildung des Anaphylatoxins abhängig. Wir haben die optimalen Bedingungen für jede Bakterienart nicht ermittelt, sondern hinsichtlich der Zeitdauer, Menge und Temperatur den Anaphylatoxinversuch möglichst dem Dialysierversuch angepaßt.

22. II. 1914. Nach Abzentrifugieren der Bakterien erhält je ein Meerschweinchen (220 g) 4 ccm Zentrifugenklar intravenös injiziert.

Mee 1: 4 ccm Prodigiosus-Anaphylatoxin: sofort schwere Krämpfe, am nächsten Tage tot aufgefunden.

Mee 2: 4 ccm Paratyphus B-Anaphylatoxin: keine Erscheinungen. Nach 2 Tagen tot aufgefunden

Während also Paratyphus B-Bazillen im Dialysierversuch stark abgebaut wurden, bildeten sie unter den gleichen Versuchsbedingungen im Anaphylatoxinversuch kein Gift<sup>1</sup>, umgekehrt bildeten die Prodigiosusbazillen, die allerdings sonst fast regelmäßig abgebaut wurden, in vorliegendem Falle trotz negativen Ausfalls des Dialysierversuches deutlich Anaphylatoxin. Daß Rückschlüsse aus diesen Versuchen nur mit Vorbehalt zu ziehen sind, wurde bereits oben erwähnt.

Wir sind dann dazu übergegangen, die Erzeugung von Anaphylatoxin auch mit normalem Kaninchenserum zu versuchen, da bei diesem Serum, wie aus der folgenden Übersicht erkenntlich ist, der Abbau der verschiedenen Bakterienarten im Dialysierversuch stärkere Unterschiede aufwies als beim Meerschweinchenserum.

Die Reihenfolge der verschiedenen Bakterien hinsichtlich ihres „Abbaus“ durch Kaninchenserum war folgende (Durchschnittsberechnung aus Tabelle 1):

Prodigiosusbazillen . . . . .	$\frac{7}{8}$ Punkte,
Typhusbazillen . . . . .	$\frac{2}{3}$ „
Paratyphus B-Bazillen . . . . .	$\frac{2}{3}$ „
Mäusetyphusbazillen . . . . .	$\frac{3}{10}$ „

Die Anaphylatoxinbildung gelang uns:

	Akuter Tod	? Krämpfe	Keine Erscheinungen
Mit Prodigiosusbazillen . . . . .	1 mal	1 mal	1 mal
„ Mäusetyphusbazillen . . . . .	1 „	1 „	4 „
„ Paratyphus B-Bazillen . . . . .	0 „	1 „	2 „
„ Typhusbazillen . . . . .	0 „	1 „	4 „

Im Gegensatz zum Meerschweinchenserum ist beim Kaninchenserum die Anaphylatoxinbildung unsicher. Die benötigte Serumdosis (3·5 bis 4·0 ccm) steht an und für sich schon an der Grenze der Dosis tolerata.

<sup>1</sup> Im Dialysat sowie in den Hülsen konnten beim Abderhaldenversuch Abbau-produkte nicht nachgewiesen werden (Kafka a. a. O.)

**Manche Kaninchensera** wirken (bei Meerschweinchen intravenös injiziert) in dieser Dosis schon tödlich.

Aus der obigen Übersicht ergibt sich nun, daß hinsichtlich des „Abbaues“ im Dialysierversuch und der „Anaphylatoxinbildung“ mit Kaninchenserum die *Prodigiosus*bazillen an erster Stelle stehen. Abgesehen von diesen Bakterien gelang die Gewinnung eines akut tödlich wirkenden Giftes nur noch mit *Mäusetyphus*bazillen, die beim Abderhaldenschen Dialysierversuch die ungünstigsten Resultate ergaben. Mit den besser „abgebauten“ *Paratyphus B-* und *Typhus*bazillen gelang die Erzeugung eines akut tödlich wirkenden Giftes niemals mit Kaninchenserum. Ein Parallelismus zwischen Abbau und Anaphylatoxinbildung ergab sich also auch hier nicht. Dabei sei nochmals ausdrücklich bemerkt, daß auch hier die Bebrütung (Digerierung) 18 Stunden lang bei 37° C erfolgte.

Soweit sich aus den obigen Versuchen, die seinerzeit aus äußeren Gründen abgebrochen werden mußten, bei ihrer beschränkten Anzahl Schlüsse ziehen lassen, möchte ich diese, wie folgt, zusammenfassen:

1. Normale Sera von Menschen und von verschiedenen Tierarten bauten die vorgelegten Bakterien ab, und zwar anscheinend bestimmte, für die betreffende Spezies spontan infektiöse Keime (Mensch: Typhus; Maus: *Mäusetyphus*) regelmäßiger und kräftiger.

2. Eine gewisse spezifische Steigerung der Abbaufähigkeit ist durch Vorbehandlung mit Bakterien bei Kaninchen vielleicht erzielt worden, jedoch nur in beschränktem Grade.

3. Ein Parallelismus zwischen „Abbau“ und „Anaphylatoxinbildung“ konnte nicht nachgewiesen werden; mehrfach verhielten sich die Bakterien bei beiden Versuchsanordnungen direkt entgegengesetzt. Es können aber aus diesen Versuchen keine bindenden Schlüsse gezogen werden, weil die von uns gewählte Versuchsanordnung den optimalen Bedingungen der Anaphylatoxinbildung nicht entsprach.

4. Im Vergleich zu den Ergebnissen, welche wir bei den Immunitätsreaktionen (z. B. Agglutination, Bakteriolyse usw.) zu sehen gewohnt sind, waren die Resultate bei dem Dialysierverfahren wenig einheitlich und die Ausschläge bei den einzelnen Versuchen häufig recht gering.



## Über die Identität des Vakzine- und Variolaerregers.

(Bemerkungen zu dem Aufsatz Anders: Über einen Fall von allgemeinen Kuhpocken usw. Diese Zeitschrift. Bd. LXXXVIII. Heft 1. S. 116.)

Von

**Dr. Ickert,**

Assistent der Impfanstalt Stettin.

---

Der von Anders veröffentlichte Fall von allgemeinen Kuhpocken (*Vaccina generalisata*) mit tödlichem Ausgange läßt noch eine andere Deutung als die vom Verfasser gegebene zu.

Es handelt sich bei Anders um einen Mann, bei welchem sich am 7. Tage nach der zweiten Impfung im Gefangenenlager ein Bläschenauschlag wie bei generalisierter Vakzine entwickelt hat und welcher 11 Tage nach der Impfung gestorben ist. Die Sektion ergibt ein typisches variola- oder vakzineähnliches Ex- und Enanthem mit entsprechenden Befunden an Lungen, Herz, Leber, Nieren, Milz, Hoden und Gehirn.

Anders sieht den Fall als „allgemeine Kuhpocken“ an, zumal sich bei ihm selbst an der Hand infolge einer zufälligen Autoinokulation am 5. Tage nach der Sektion eine typische Vakzinepocke entwickelt hat. Er zitiert aus der Literatur den einzigen gleichen, sicheren Todesfall von *Vaccina generalisata* von Gaucher, bei dem aber der Sektionsbefund fehlt. Somit ist der Fall von Anders der erste ganz sichere Todesfall von *Vaccina generalisata* mit Sektionsbefund und, soweit ich aus der gesamten Literatur ersehe, auch von Kuhpocken beim Menschen.<sup>1</sup> Man kann also dem Andersschen Sektionsprotokoll kein anderes von Kuhpockenfällen beim Menschen zum Vergleich gegenüberstellen. Wir sind also auf einen Vergleich mit demjenigen bei echter Variola angewiesen, und da ergibt sich folgendes:

---

<sup>1</sup> Baginski hat 1908 die Photographie eines Kindes mit generalisierter Vakzine, welcher das Kind erlegen ist, in der Berliner med. Gesellschaft demonstriert (Ref. *Münchener med. Wochenschrift*. 1908. S. 1413). Der Sektionsbefund fehlt auch hier.

	Variola (nach Tomarkin).	Fall Anders
Schleimhäute:	Oberflächliche Geschwüre auf den Schleimhäuten der oberen Luftwege bis in die Trachea, selten bis in die größeren Bronchien.	Desgl. bis zum oberen Drittel der Trachea herab.
Lungen:	Heftige Bronchopneumonien, hier und da Lungenabszesse.	Bronchopneumonische Herde in beiden Lungen mit septischen Infarkten.
Herz:	Trübe Schwellung und fettige Entartung, Endokarditis, ev. ulcerosa usw.	Infarktbildung im Myokard, Endocarditis ulcerosa, das Myokard bräunlichgelb getigert.
Leber:	Trübe Schwellung und fettige Entartung.	Verfettung der Leber.
Nieren:	Trübe Schwellung und fettige Entartung.	Parenchymatöse Entartung beider Nieren.
Milz:	In den ersten Stadien der Krankheit vergrößert.	320 g, das Parenchym ziemlich derb und fest (also jedenfalls keine septische Milz).
Hoden:	Kleine Entzündungsherde.	Beiderseits Orchitis.
Darm:	Blutungen in die Schleimhäute.	Auf der Höhe der Dünndarmfalten zahlreiche hellrote punktförmige Blutungen.

Wir sehen also bei Gegenüberstellung beider Sektionsbefunde weitgehende Übereinstimmung der Einzelheiten, so daß man bei Fall Anders auf Grund dieser Befunde zur Diagnose Variola neigen möchte. Auch die Schwere des Krankheitsbildes im Falle Anders entspricht der Variola vera, „der Patient wurde auch mit der Diagnose Varioloisverdacht dem Seuchenlazarett überwiesen“.

Klinisch zeigt das Krankheitsbild kleine Abweichungen von der Variola vera: Die Abkürzung der Inkubationszeit, die Überstürzung der einzelnen Symptome, vielleicht nach v. Pirquet als abgekürzte oder allergetische Reaktion bei dem schon wiederholt geimpften Manne aufzufassen. Trotz der klinischen Diagnose „Varioloisverdacht“ werden die erwähnten zeitlichen Verhältnisse und der Umstand, daß der Fall sich in einem pockenfreien Gefangenenlager ereignete, Anders bestimmt haben, die Diagnose auf Vaccina generalisata oder Kuhpocken zu stellen. Zur Stützung der Diagnose registriert er noch die Entwicklung einer Inokulationspustel oberhalb seines linken Handgelenkes am 5. Tage nach der Sektion. Die

Effloreszenz bot histologisch das Bild einer typischen Impfpocke dar. Eine solche Weiterimpfbarkeit von *Vaccina generalisata*-Pusteln ist von anderen Forschern bisher bestritten worden: „Die Effloreszenzen erweisen sich meist als steril“ (Süpfle). Pfeifer und auch Voigt-Hamburg haben nie Erfolge gesehen, wenn sie Pusteln von *Vaccina generalisata* auf Kaninchenkornea impften. Ausnahmen von der Regel können immerhin vorkommen.

Einige Punkte dürften für die Auffassung des Falles als *Vaccina generalisata* sprechen: Der Bläschenausschlag und die Impfbläschen scheinen sich gleichzeitig am 7. Tage nach der Impfung beim Kranken entwickelt zu haben, leider geht dies nicht genau aus der mitgeteilten Krankengeschichte hervor. Auch über das initiale Exanthem, welches bei Variola niemals fehlen soll, ist nichts Ausdrückliches in der Krankengeschichte bemerkt; aber nach der ganzen Beschreibung der einzelnen Symptome von seiten auf Pockenfälle eingestellter Ärzte ist das Initialexanthem nicht vorhanden gewesen, was wiederum für die Diagnose *Vaccina generalisata* sprechen könnte.

Meines Erachtens nach ist die Diagnose in diesem Falle schwer zu klären; der Fall ist ein Analogon zu denjenigen rätselhaften Fällen von Lähmungen nach Wutschutzimpfung, von denen man noch nicht weiß, ob der Erreger der Passage- oder der Straßenvut die Ursache des krankhaften Prozesses im Rückenmark ist (Jos. Koch).

In den folgenden Ausführungen wollen wir aber die Gründe, welche Anders zu seiner Diagnose geführt haben, würdigen und auf die große Bedeutung hinweisen, welche der Fall auf Grund der Andersschen Diagnose hätte.

Ich erinnere an den alten Streit um die Identitätsfrage des Vakzinerregers mit demjenigen der Variola. Noch heute gibt es Forscher und Ärzte, welche die Identität der beiden Krankheitserreger leugnen. Die Vakzine Jenners, sozusagen die Urvakzine, war bekanntlich tatsächlich von Cow-pox hergestellt, sie wurde immer wieder weitergezüchtet — humanisiert und wieder vakzinisiert. Solche Lymph e kam bis vor kurzem allein in Anwendung, bis die Forschungen der beiden letzten Jahrzehnte lehrten, daß man auch von Variolapusteln selbst Vakzine und sogar besonders kräftige, mit nachhaltigem Impfschutz gewinnen konnte. Auf Grund der Studien von Voigt und Freyer usw. ist man zu der Auffassung gelangt, daß Variola und *Vaccina* ein und denselben Erreger als Ursache haben. Der Vakzinerreger ist wahrscheinlich nur der abgeschwächte Variolaerreger und kein Sonderwesen, wie die sog. Dualisten meinen. Nach der Identitätslehre haben die Pocken, sowohl beim Menschen als auch beim Rind und

Kaninchen, ein und denselben Erreger, nur daß sie beim Menschen Variola (Menschenpocken), beim Rind Vaccina (Kuhpocken), beim Kaninchen Lapine (Kaninchenpocken) heißen. Aber auffällig war es immer, daß die Rücküberimpfung der Vakzine auf den Menschen und sogar die früher jahrzehntelang fortgesetzte Weiterimpfung der Vakzine auf den Menschen (= Züchtung der humanisierten Lymphe durch ihre Verimpfung von Menschenarm zu Menschenarm) immer und immer wieder die Vakzine ergab und nie wieder echte Variola oder wenigstens Variolois. Ein sog. Rückschlag des Vakzineerregers zu den Eigenschaften des Variolaerregers wurde nie beobachtet. Den selten zu beobachtenden allgemeinen Bläschenausschlag nach der Kuhpockenimpfung, Vaccina generalisata genannt, könnte man als einen solchen Rückschlag erklären. Süpfle steht aber auf dem Standpunkte, daß „bei typischem Verlaufe der Vaccina die Immunkörperbildung quantitativ und qualitativ frühzeitig genug ausreicht, eine Generalisierung des lokal inserierten Vakzineerregers unmöglich zu machen, beim generalisierten Exanthem tritt dagegen eine zeitliche Verschiebung der Vorgänge der Kontagiumvermehrung und der Antikörperproduktion auf, so daß eine Generalisation der Erreger doch erfolgt, der aber die genügende Immunkörperbildung auf dem Fuße nachfolgt, so daß die Effloreszenzen sich meist als steril erweisen“.

Wir hätten es bei Anders mit einem Falle zu tun, wo das Vakzinegift einmal, entgegen seiner sonstigen Gepflogenheit, beim Menschen durchaus die Erscheinungen echter und durch Zufall weiter verimpfbarer Kuh- oder Impfpocken hervorgerufen hat. Anders gibt nicht an, ob echte Vakzine oder sog. Variolavakzine zur Impfung benutzt worden sind. Interessant wäre es, genau Aufschluß darüber zu erhalten. Jedenfalls unumstößlich bleibt die Tatsache, daß in seinem Falle Vakzine, auf den Menschen überimpft, Erscheinungen hervorgerufen hat, die von echten Pocken, abgesehen von den oben angeführten Punkten, nicht zu unterscheiden sind. Das wäre aber derjenige vollgültige Fall (mit Sektionsprotokoll), welcher in der Beweiskette der Unitaristen für die Identität aller drei Erreger auf Mensch, Rind und Kaninchen noch fehlt.

Warum sich gerade bei dem verstorbenen Manne das schwere Krankheitsbild entwickelt hat, läßt sich schwer sagen, denn bei keinem der zahlreichen Mitimpflinge des Gefangenenlagers hat sich etwas Ähnliches gezeigt. Der Verstorbene soll sich zwar in einem äußerst schlechten Ernährungszustand befunden haben, wahrscheinlich wird die seiner Mitgefangenen aber nicht viel besser gewesen sein. Der Kranke ist zwar 4 Tage vor der Impfung wegen eines Furunkels an der rechten Schulter in das Revier aufgenommen worden, der Furunkel scheint aber nicht schlimm

gewesen zu sein, und eine Staphylokokkensepsis kommt, wie die derbe und feste Milz zeigt, als Todesursache eigentlich nicht in Frage. Wäre der Furunkel schlimmer gewesen, so wäre die Impfung auf dem rechten Arm, also auf derselben Seite, nicht erfolgt.

Zur Theorie noch folgendes: Nach der Ehrlichschen Seitenkettentheorie haben die inneren Organe des Rindes keine Rezeptoren für das Giftmolekül der Menschenpocken, infolgedessen verkümmern die organotropen Rezeptoren des Menschenpockengiftes bei der Überimpfung der Pocken auf das Rind, so daß lediglich die dermatropen Rezeptoren des Giftes übrigbleiben; es hat dann keine Wirksamkeit auf die inneren Organe mehr, sondern nur auf die Haut. Das Gift ist gezähmt, aber nicht endgültig, wie Tomarkin meint: Der vorliegende Fall von Anders beweist, daß der Giftzahn nicht ausgezogen, sondern nur abgebrochen ist. Unter geeigneten Umständen wächst er wieder nach, die verkümmerten organotropen Rezeptoren des Vakzinegiftmoleküls können demnach unter ganz gewissen Verhältnissen wieder ihre verheerende Wirkung entfalten.

Vielleicht gibt Anders noch näheren Aufschluß über die strittigen Punkte.

## Bemerkungen zu der Arbeit von Anders: Über einen Fall von allgemeinen Kuhpocken mit tödlichem Ausgang.

Von

Dr. med. **H. A. Gins,**

Mitglied des Instituts für Infektionskrankheiten „Robert Koch“, Vorsteher der staatlichen Impfanstalt zu Berlin.

Der von Anders im H. 2, Bd. LXXXVIII dieser Zeitschrift beschriebene Fall von generalisierter Vakzine läßt schwerwiegende Bedenken zu, ob die Todesursache hier die Vakzineinfektion war. Da das reine Krankheitsbild der generalisierten Vakzine nur sehr selten beobachtet wird und in der kasuistischen Literatur fast gar nicht vertreten ist, sei es kurz dargestellt. Ich folge bei seiner Beschreibung den Berichten der Kreisärzte über angebliche Impfbeschädigungen, die über die generalisierte Vakzine seltenes, aber durchaus objektives Material liefern. Bei der Durchsicht dieser Berichte über generalisierte Vakzine zeigt sich als wichtigstes klinisches Moment die Tatsache, daß der Verlauf der vakzinalen Reaktion, soweit Erstimpflinge in Frage kommen, vom Tag der Impfung bis zum Höhepunkt der Pustelentwicklung am 7. bis 8. Tage ganz normal zu sein pflegt. Auch die Körpertemperatur pflegt vor dem 8. Tag nicht erhöht zu sein. Die Wendung im Ablauf der vakzinalen Reaktion kommt erst später. Während bei dem normalen Ablauf die lokale Impfpustel am 4. Tag erscheint, am 8. Tag etwa ihren Höhepunkt erreicht, damit gleichzeitig eine leichte Temperatursteigerung für etwa 24 Stunden vorhanden ist und dann sogleich die Rückbildung einsetzt, tritt bei der generalisierten Vakzine am 8. bis 10. Tag, manchmal noch etwas später, plötzlich hohes Fieber über 39° auf und es erscheint das über den Körper verstreute Exanthem (siehe auch den bei Anders erwähnten Fall von Gaucher). Der klinische Verlauf der generalisierten Vakzine hat also eine ganz ausgesprochene Ähnlichkeit mit dem Bild der Variola inoculata, das aus den zahlreichen Beschreibungen des 18. Jahrhunderts gut bekannt ist. Führt die generali-

sierte Vakzine zum Tod, dann ist der pathologisch-anatomische Befund ähnlich demjenigen der Variola (Schmörl).

Der oben beschriebene Verlauf ist charakteristisch für die reine, hämatogene generalisierte Vakzine. Wird ein bestehendes Ekzem mit Vakzine infiziert und es entwickelt sich das Eczema vaccinatum, dann darf man, wie Voigt schon richtig betont hat, nicht von reiner generalisierter Vakzine sprechen. Bei diesen Fällen ist der klinische Verlauf auch ein anderer.

Vergleicht man nun den Andersschen Fall mit den echten generalisierten Vakzinen, so finden sich doch so erhebliche Abweichungen von dem typischen Bild, daß von einer reinen generalisierten Vakzine nicht gesprochen werden kann. Der am 10. IV. wegen eines Furunkels in das Revier aufgenommene und am 14. IV. geeimpfte Kriegsgefangene C. F. hatte bereits am 16. IV., also 2 Tage nach der Impfung, die Erscheinungen einer „Lungenentzündung“. Als er am 18. IV., also am 4. Tage nach der Impfung, in das Lazarett kam, war die Körpertemperatur bereits fieberhaft. Nach Ausweis der Fieberkurve war sie es auch schon am Tag vorher, entsprechend der schon vorhandenen Erkrankung. Am 19. IV. ist das Fieber auf über 39° gestiegen und gleichzeitig wird ein physikalischer Befund über beiden Lungen erhoben. Am 21. IV., also am 7. Tag nach der Impfung, sind die Impfpusteln stark entwickelt, am Körper sind Bläschen aufgetreten, die linke Lunge ist pneumonisch verändert. Am 24. IV. sind weitere Bläschen aufgetreten, dazu septische Erscheinungen, unter denen der Kranke am gleichen Tag erliegt.

Dieser Verlauf zeigt deutlich, daß die vakzinale Reaktion nur als Nebenbefund zu deuten ist, die primäre Krankheit war augenscheinlich diejenige der Lunge. Die Tatsache, daß die Impfpusteln sich sehr stark entwickelten, läßt erkennen, daß dieser Kranke keine Vakzineimmunität mehr besaß. Der Verlauf der Impfreaktion verlief zeitlich wie beim Erstimpfing. Es ist also ausgeschlossen, daß das am 3. Tag nach der Impfung aufgetretene Fieber auf diese zu beziehen sein könnte. Die Lungenerscheinungen bestanden bereits, ehe die Impfpusteln entwickelt waren, sie können also mit deren Entwicklung nicht in ursächlichem Zusammenhang stehen.

Der Obduktionsbefund ergab eine alte neben einer frischen Pleuritis und Bronchopneumonie, also genügend Ursachen für einen septischen Verlauf der Erkrankung bei einem unterernährten Individuum. Ganz abgesehen noch von dem Furunkel, der seinerseits auch schon Anlaß zu einer septischen Infektion gegeben haben könnte.

Die Generalisierung des Vakzinevirus erklärt sich in diesem Fall am leichtesten durch die Annahme, daß der durch Unterernährung und Lungenentzündung geschwächte Körper auf das Vakzinevirus nicht in der nor-

malen Weise reagierte, daß die Vakzineimmunität nicht in der üblichen Zeit, nämlich vom 5. Tag nach der Impfung ab, in Erscheinung trat. Nimmt man mit Meder-Köln an, daß eine der wesentlichsten Voraussetzungen für die Entstehung der generalisierten Vakzine die verzögerte Immunisierung ist, so erscheint der von Anders beschriebene Fall gut erklärlich.

Der Fall von Anders ist also nicht als Todesfall an generalisierter Vakzine zu bezeichnen, sondern wohl richtiger als Todesfall an Sepsis nach Pleuritis und Bronchopneumonie mit gleichzeitiger Generalisierung des Vakzinevirus infolge mangelhafter Immunisierung bei einer schon bestehenden fieberhaften Erkrankung.

Wenn bei Ausführung der Pockenschutzimpfung nicht sorgfältig vermieden würde, mit irgendwelcher Allgemeininfektion behaftete Kranke zu impfen, dann würden ähnliche Fälle wie der von Anders beschriebene öfter vorkommen.

Der Fall ist, abgesehen von der Frage der Todesursache, sehr lehrreich, denn einwandfreier Nachweis von Generalisierung des Vakzinevirus bei Erwachsenen gehört zu den größten Seltenheiten.



[Aus dem Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“.]

## Über Beziehungen zwischen Tier- und Menschenpocken.

Von

Dr. med. **H. A. Gins**,  
Mitglied des Institutes.

Die Beziehungen zwischen den Pocken beim Menschen und den verschiedenen Pocken, die bei Tieren beobachtet werden, sind noch nicht vollständig geklärt. Ja es macht fast den Eindruck, als ob in der neuen Literatur experimentelle Ergebnisse positiver Art, die vor mehreren Jahrzehnten als Summe der bisherigen Erfahrungen angesehen wurden, in Vergessenheit geraten seien. Das trifft vor allem zu auf die Beziehungen zwischen den Schafpocken und anderen Tierpocken. Im Handbuch der pathog. Mikroorganismen Kolle und Wassermann, II. Auflage, Bd. VIII. findet sich in dem Artikel von Tomarkin und Carrière Seite 719 die Angabe: „Eine Übertragung des Virus auf andere Tiere, vielleicht mit Ausnahme der Ziege, scheint, insoweit die gewöhnlichen Infektionswege in Betracht kommen, nicht stattzufinden. Anders hingegen gestaltet sich die Sache bei der künstlichen Infektion; doch gehen hierüber die Meinungen weit auseinander. Während einerseits behauptet wird, daß für die Schafpocken nur die Spezies Schaf empfänglich sei (Puech, Quasinsky, Galtier u. a.), liegen Angaben über gelungene Übertragungen auf Pferd, Rind, Ziege, Kaninchen, Schwein vor (Zündel, Berger).“ Bohn bringt in seinem ausgezeichneten Handbuch der Vakzination 1875 die positive Angabe: „Wir sind endlich imstande, Pocken bei der Spezies *bovina* künstlich zu erzeugen nicht bloß durch die Übertragung originärer oder humanisierter Vakzinlymphe, sondern durch die Inokulation der menschlichen Variola, der Schafpocke und der Pferdemaue.“ Im Zusammenhang mit seinen literarischen Quellenangaben über die ver-

schiedenen wechselweisen Pockenimpfungen betont er wohl mit Recht, daß bei derartigen Versuchen schon ein verbürgter und kontrollierter positiver Erfolg entscheidet. Bollinger nimmt 1877 als erwiesen an, daß allerdings in seltenen Fällen die Schafpocken durch natürliche Infektion auf Schweine übertragen werden und bei diesen allgemeine Pocken-eruptionen veranlassen können. Voigt-Hamburg, ein ausgezeichnete Kenner der Tierpocken, sah bei der Schnittimpfung des Rindes mit Schafpocken lediglich erhabene Schnittlinien auftreten ohne Pustelbildung dagegen hatte die Impfung bei Ziegen besseren Erfolg. Bei der subkutanen Infektion der Ziege mit Schafpockenvirus konnten auch allgemeine Krankheitserscheinungen erzielt werden. Eine Fortpflanzung des Schafpockenvirus von Ziege zu Ziege führt dann schnell zur Verminderung der Virulenz. Über eine gelungene Umwandlung von Schafpocke in Vakzine hat in neuerer Zeit nur Chaumier berichtet.

Die wesentlichsten Literaturangaben überblickend kann man sagen daß die Bollingersche Ansicht auch heute noch vertretbar ist, daß zwei Arten der Pockenseuche anzunehmen sind: Menschenpocken und Schafpocken, von welchen gelegentliche Übertragungen und kleinere Ausbrüche ihren Ausgang nehmen: Kuhpocken, Schweinepocken und Ziegenpocken.

Von nicht geringem theoretischen und großem praktischen Interesse ist es, die Beziehungen der verschiedenen natürlichen Tierpockenarten zu den Kuhpocken experimentell anzufassen, nachdem es häufig gelungen ist, Menschenpocken durch Tierpassagen in echte Kuhpocken umzuwandeln. Wenn es gelingt, die anderen Tierpocken auch in Kuhpocken überzuführen, dann ist damit ein entschiedener Schritt nach vorwärts getan in der Richtung auf die gemeinsame Wurzel der verschiedenen Pockenarten.

Im Laufe der letzten Jahre ergab sich die Gelegenheit, außer echten Menschenpocken auch natürliche Schweinepocken, Ziegenpocken und Schafpocken in Tierpassagen zu studieren. Als Passagetier war in allen Fällen das Kaninchen benutzt worden. Da über die Umwandlung der Menschenpocke in Kuhpocke unter Zwischenschaltung des Kaninchens bisher nur wenig berichtet ist — Voigt-Hamburg, Risel-Halle und Freyer-Stettin haben durch Kaninchenpassage Variolavakzine gewonnen —, sei unser Vorgehen, das sich von dem anderer Untersucher unterscheidet, kurz geschildert.

Während Voigt und auch Risel in der Regel bei ihren Versuchen das Menschenpockenmaterial nur einmal auf die Kaninchenhaut brachten und dann gleich auf das Kalb übertragen, habe ich, ohne Kenntnis davon zu haben, daß Freyer diesen Weg früher auch schon erfolgreich beschritten hatte, mehrere Passagen von Kaninchen zu Kaninchen verwendet und auf

diese Weise eine Umwandlung der Variola in Lapine angestrebt. Dieses Vorgehen hat sich bei allen Versuchen so gut bewährt, daß ich es besonders empfehlen möchte.

### 1. Umwandlung der echten Menschenpocken.

Aus einer Reihe von positiven Umwandlungen, die im Laufe der letzten Jahre gelangen, sei nur eine hier näher geschildert, da alle anderen gleich verliefen.

Von dem am 8. X. 1916 an Pocken erkrankten Dreschmaschinenarbeiter C. W. aus R. wurde am 15. X. Pustelmaterial entnommen und in der üblichen Weise auf Objektträgern angetrocknet an das Pockenzentrum zur Diagnose eingesandt. Am 16. X. wurde der Tierversuch nach Paul angestellt. 48 Stunden später ergab die Untersuchung der geimpften Hornhäute des eben geschlachteten Kaninchens nach dem Einlegen in Sublimat-Alkohol die für Pocken charakteristischen Veränderungen. Bei der histologischen Untersuchung der Hornhaut wurden reichlich Guarnierkörperchen nachgewiesen, so daß die Pockendiagnose einwandfrei gestellt war.

Am 21. X. 1916 wurde ein Kaninchen mit demselben angetrockneten Material des Pockenkranken C. W. geimpft, und zwar auf eine Hautfläche, die mit dem schiefen Löffel oberflächlich verletzt war und auf die Hornhaut. Nach 4 Tagen wies die Hornhaut lediglich leichte Unebenheiten auf, die Impfstelle auf der Haut war mit einem dünnen Schorf bedeckt, wie er nach sterilen Verletzungen niemals beobachtet wurde. Die histologische Untersuchung der Hornhaut von dieser I. Passage ergab keine Veränderungen, die nicht durch die Epithelverletzung und deren Heilung verursacht waren.

Der von der Haut abgenommene Schorf wurde auf die Haut eines weiteren Kaninchens (II. Passage) in derselben Weise verimpft, und abgekratztes Material der Hornhaut der I. Passage auf die Hornhaut des 2. Kaninchens dieser Reihe. Nach 5 Tagen war die Schorfbildung stärker als bei der I. Passage, die Hornhaut wies eine leichte Trübung auf. Die histologische Untersuchung der Hornhaut ergab eine unregelmäßige Schichtung des Epithels, Auftreten von Ringzellen, wie ich sie bereits bei anderen Gelegenheiten beschrieben habe und wenige Zelleinschlüsse. Unter diesen fanden sich bereits wenige unverkennbare Guarnierkörperchen, daneben aber Gebilde, deren Bedeutung noch nicht klar ist. Einzelne Epithelzellen waren angefüllt mit kleinen kugeligen Gebilden von 1 bis 2  $\mu$  Durchmesser und mit einer Chromatinansammlung in ihrem Körper. Teile zerfallender Epithelzellen waren es jedenfalls nicht. Die Verimpfung von Schorf dieser Kaninchen auf die Haut und von Hornhautmaterial auf die Hornhäute des nächsten Kaninchens (III. Passage) ergab insofern ein unerwartetes Resultat, als das Hornhautmaterial seine Virulenz eingebüßt zu haben schien. Weitere Übertragungsversuche damit unterblieben. Die Hautimpfung des III. Passagetieres führte zur Bildung eines derben, braunen,

panzerartigen Schorfes, der sich an dem getöteten Tiere nur schwer ablösen ließ.

Die weitere Übertragung des Schorfes auf das IV. Passagetier ergab nun bei der Hornhautimpfung nach 4 Tagen eine starke Trübung mit lebhafter perikornealer Injektion und auf der Haut eine ganz auffallende rissige Schorfbildung, deren Randpartien in die lebhaft gerötete und geschwollene Haut übergang. Es war also makroskopisch das Bild einer sehr virulenten Vakzineinfektion erreicht. Die histologische Untersuchung der Hornhaut konnte kein klares Bild mehr geben, denn das Epithel war völlig zerstört. In dem Bindegewebe dagegen, in welchem zahllose Wander- und Spindelzellen vorhanden waren, konnten in den letzteren Guarnierkörperchen reichlich festgestellt werden.

Die Erwartung, daß mit der IV. Passage die Umwandlung der Variola in Lapine vollendet war, wurde durch die Übertragung des von diesem Kaninchen gewonnenen Schorfmaterials auf ein Kalb der staatlichen Impf-anstalt bestätigt. Auf eine Impffläche von etwa 50 qcm entwickelte sich nach Schnittimpfung eine konfluierende, sehr starke Pustelbildung, die sich im Aussehen ganz unverkennbar abhob von der Vakzineeruption in einzelnen Schnittlinien der übrigen Impffläche. (Bei diesem wie bei den anderen Versuchen war es wegen des Tiermangels nicht möglich, jedesmal ein besonderes Kalb nur für die Passageprüfung zu verwenden. Es lag aber dafür auch kein Grund vor, da ja die Umwandlung unter einwandfreien Bedingungen im Pockenlaboratorium am Kaninchen vor sich ging und das Kalb nur zur Bestätigung der gelungenen Umwandlung herangezogen wurde.)

Die auf diese Weise mittels Kaninchenpassagen erzielte Variolavakzine wurde später mit Erfolg zur weiteren Anzucht von animaler Lymphe für Kinderimpfungen verwendet. Bei der Verimpfung auf Kinder ergab sich ein Pustelerfolg, wie er bei Verwendung guten Impfstoffs üblich ist.

## 2. Umwandlung von Schweinepocken.

Das Ausgangsmaterial verdanke ich dem Hilfsarbeiter im Institut „Robert Koch“ Dr. med. et med. vet. R. Weber. Er fand Ende Oktober 1917 anlässlich der Fleischbeschau auf dem Berliner Zentral-Schlachthof einige junge Schweine, deren Haut mit pockenähnlichen Gebilden bedeckt war. Über die Herkunft der Tiere konnte er lediglich feststellen, daß sie aus einer Sammelstelle im Reg.-Bez. Bromberg nach Berlin verladen worden waren. Krankheitserscheinungen waren nicht vorhanden. Die Pocken waren etwa pfennigstückgroß, mit einem bräunlichen Schorf bedeckt. Nach

Abnahme der Schorfdecke trat das feuchte entzündliche Korium zutage. Pustelbildung war nicht wahrnehmbar. Die Pocken fanden sich zahlreicher an dem Rüssel und den Ohren, an Rumpf und Beinen fast nicht.

Als Impfmateriel wurde der mit dem scharfen Löffel abgekratzte Pockengrund ausgeschnittener Hautstücke des geschlachteten Tieres verwendet.

Die Verimpfung auf das Kaninchen erfolgt in die leicht gekratzte Hornhaut und auf eine mit Hilfe des scharfen Löffels verletzte Hautfläche. Nach 4 Tagen ist die Hautimpffläche entzündlich gerötet und mit einem Schorf bedeckt. Die Hornhaut läßt auch in Sublimat-Alkohol keine Veränderungen erkennen, die histologische Untersuchung bleibt ergebnislos (I. Passage). Die Verimpfung des zerriebenen Schorfes auf das nächste Tier bietet ungefähr dasselbe Bild, die Schorfbildung ist etwas stärker. Hornhaut makro- und mikroskopisch ohne Veränderung, abgesehen von der Narbe der Kratzer (II. Passage). Bei der Weiterübertragung des nun gewonnenen Hautschorfes auf Haut und Hornhaut des nächsten Kaninchens ist nach 4 Tagen eine starke Schorfbildung auf lebhaft geröteter und stark durchtränkter Haut nachweisbar, die Hornhaut ist leicht getrübt (III. Passage).

Die histologische Verarbeitung dieser Hornhaut läßt an einer umschriebenen Stelle des Epithels eine vermehrte Zuwanderung von Leukozyten erkennen. Einige Epithelzellen enthalten bei der Färbung mit Mansonischem Methylenblau Einschlüsse, die wohl an Guarnierkörperchen erinnern, aber ohne Kenntnis der Vorgeschichte dieser Impfung nicht zur Diagnose einer spezifischen Epithelveränderung hätten dienen können. Bei der Mannschen Färbung verhielten sich die Einschlüsse wie die Negrischen Körperchen bei Lyssa und wie die Schafpockenkörperchen nach der Beschreibung von Bosc, d. h. sie färbten sich leuchtend rot.

Die dann folgende IV. Kaninchenpassage mittels des Hautschorfes ergibt nach Schnittimpfung das typische Bild der Lapine, konfluierende starke Infiltration, an deren Rändern einzelne pustelähnliche Gebilde vorhanden sind. Die mit dem Schorf der III. Passage in der üblichen Weise geimpfte Hornhaut ist in der mikroskopischen Diagnose nicht zu benutzen, weil das Epithel vollständig zerstört und ein Durchbruch der schweren Infektion nach der vorderen Kammer erfolgt ist. Die bakteriologische Untersuchung des Eiters aus der vorderen Kammer bleibt ergebnislos, es ist eine besonders schwere spezifische Infektion vorhanden, wie sie nach Verimpfung sehr virulenten unverdünnten Kälber-Vakzine-Rohstoffs gelegentlich auftritt.

Die Übertragung dieser aus Schweinepocken hervorgegangenen Lapine auf das Kalb führt insofern zu einem auffälligen Fehlschlag, als das am Kaninchen hochvirulente Material auf der Kälberhaut lediglich vereinzelte, schlecht entwickelte Pustelehen liefert. Erst die Verimpfung des

Hautmaterialies von der VI. Kaninchenpassage liefert eine Vakzine von hoher Wirksamkeit am Kalb und später am Kind. Es war also das bemerkenswerte Ergebnis zu beobachten, daß die Anpassung der Schweinepocke an den Kaninchenkörper anscheinend vollständig war, dagegen noch nicht an den Organismus des Kalbes.

### 3. Umwandlung von Ziegenpocken.

Anfang November 1916 erfuhr Dr. med. et med. vet. R. Weber, zufällig, daß in der Stadtgärtnerei eines Berliner Vorortes unter dem dortigen Ziegenbestande eine Seuche ausgebrochen sei. Wir stellten wenige Tage später bei allen vorhandenen Ziegen echte Ziegenpocken fest. Die hauptsächlichsten Krankheitserscheinungen bestanden in Freßunlust, Kurzatmigkeit und Flankenschlagen bei den schwerer erkrankten Tieren, während einige leichter erkrankte Ziegen in ihrem Verhalten kaum gestört waren. Der charakteristische Hautausschlag fand sich bei allen Tieren in Gestalt pfennigstückgroßer schorfbedeckter Pocken vorwiegend um Maul und Nase, weniger am behaarten Kopf in der Gegend des Hornansatzes. Der übrige Körper war, soweit die Untersuchung in dem schlecht beleuchteten Stall ergab, von Pocken frei. Eine Ziege erlag der Infektion unter den Erscheinungen einer Lungenentzündung.

Über die Herkunft der Ziegen und die wahrscheinliche Übertragungsquelle ließ sich nichts Sicheres feststellen. Wir erfuhren lediglich, daß die Tiere aus einer Sammelstelle in Herzfelde bezogen waren und dorthin aus den verschiedensten Gegenden der Mark Brandenburg zusammenkamen.

Für die Übertragungsversuche stand Pockenmaterial von 3 verschiedenen Tieren zur Verfügung. Die Art des Vorgehens war ebenso wie bei den vorhergeschilderten Versuchen.

Die Verimpfung auf die Kaninchenhaut ergab bei der I. Passage starke Schorfbildung, bei der II. Passage sehr starke rissige Schorfbildung auf lebhaft entzündlichem Untergrund, blieb bei der III. Passage ebenso und gab schon einzelne Stellen, bei denen die Lapineähnlichkeit des Prozesses zum Vorschein kam.

Die IV. Passage, bei der die Schnittimpfung angewendet worden war, sah nach 4 Tagen aus, wie die mit sehr virulenter Vakzine beschickte Kaninchenhaut.

Besonders wichtig scheinen aber die histologischen Veränderungen, die bei den Ziegenpocken sich glücklicherweise in allen Passagehornhäuten studieren ließen. Die Verimpfung des Ausgangsmaterialies auf die Hornhaut der I. Kaninchenpassage führte nach 4 Tagen zu einer deutlichen Trübung und zu lebhafter perikornealer Injektion. Bei Lupenbesichtigung ließen sich keine Epitheldefekte nachweisen, nach dem Einlegen des Bulbus

im Sublimatalkohol traten keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen auf. Die histologische Untersuchung der nach Giemsa gefärbten Schnitte ließ folgende Veränderungen erkennen:

Das Hornhautepithel lag unregelmäßig und enthielt Ringzellen. In den Epithelzellen fanden sich an einigen Stellen multiple Einschlüsse, die den Guarnierischen Körperchen ähnlich waren. Teilweise waren sie aus den Zellen ausgetreten. Daneben aber fanden sich ganz vereinzelt echte Guarnierikörperchen, und zwar große Formen, bei denen keinerlei Differenzierung des Inhaltes kenntlich war.

Die Hornhäute der II. Kaninchenpassage zeigten 3 Tage nach der Impfung starke Trübung und perikorneale Injektion. Im Sublimatalkohol waren keine charakteristischen Veränderungen nachweisbar. Bei der mikroskopischen Untersuchung aber ergab sich ein Bild, welches die Diagnose Guarnierikörperchen sicher erlaubte, wenn auch diese Zelleinschlüsse an Zahl nicht reichlich waren. Während, wie schon erwähnt, in der Hornhaut der I. Kaninchenpassage wenige Guarnierikörperchen von großem Umfang aufgetreten waren, überwiegten bei der II. Passage die kleineren Formen. Nach meinen bisherigen Erfahrungen läßt sich aber aus der Größe nicht ohne weiteres auf das Alter schließen. Finden wir doch bei den Pockendiagnosen häufig nach 48 Stunden schon Einschlüsse aller Größen. Neben den Guarnierischen Körperchen traten in den Hornhäuten der II. Passage vereinzelt Epithelzellen mit Initialkörperchen auf. Es war nicht möglich, bei dieser Gelegenheit über die Natur dieser von v. Prowazek gefundenen Gebilde etwas näheres zu erfahren. Daß sie spezifisch für die Vakzine-Variola-Infektion der Hornhaut sind, ist mir nicht zweifelhaft — ich habe niemals auch nur ähnliche Dinge in anderen Hornhäuten gesehen — aber es ist vorläufig nicht möglich, sich über ihre Beziehungen zu dem Virus und zu den Guarnierischen Körperchen bestimmt auszusprechen. Nach Art der Hornhäute, in denen ich sie bisher fand, scheint es mir wahrscheinlich, daß sie der Ausdruck eines Virus von starker Wachstumsintensität sind. Alte Vakzinen ergeben nach meiner Erfahrung diese Gebilde niemals.

Die Hornhäute der III. Kaninchenpassage bedürfen keiner besonderen Beschreibung mehr, denn sie unterscheiden sich weder makroskopisch noch mikroskopisch von solchen nach Impfung mit stark wirksamer echter Vakzine.

Die Umwandlung der Ziegenpocke in Lapine wurde durch Übertragung des durch Hautschnittimpfung am Kaninchen gewonnenen Pustelmateriales auf das Kalb und später den Impfling bestätigt. Der Impferfolg entsprach völlig demjenigen, der nach Vakzineimpfung zu erwarten war.

#### 4. Umwandlung von Schafpocken.

Für die Schafpockenversuche stand Virus zur Verfügung, das mir Herr Dr. Angeloff-Sofia in Glaskapillaren übersandte. Ich sage ihm dafür auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank. Das von ihm gelieferte Schafpockenvirus war sehr kräftig, es verursachte bei uns in mehreren Fällen tödliche künstliche Infektion. Über die klinischen Erscheinungen

der Schafpockeninfektion bringe ich keine näheren Angaben, da sie in einer weiteren Mitteilung ohnedies ausführlicher behandelt werden müssen.

Um einen Überblick über den Bau des Schafpockenknötens — Pusteln haben wir nicht immer gesehen — zu gewinnen, wurde etwa am 7. Tag nach der Hautimpfung ein Knötchen exzidiert und in Sublimat-Alkohol fixiert. Die Färbung der Schnitte nach Giemsa zeigte dieselben Erscheinungen, die Bosc bereits eingehend beschrieben hat und die ich daher übergehen kann. Von Bedeutung aber scheint mir die Tatsache zu sein, daß weite Gebiete des Epithels in jeder Zelle ein Guarnierisches Körperchen zeigten, so typisch, wie es bei Vakzine oder Variola auch gefunden wird. Schon aus diesem Befund war die Wahrscheinlichkeit zu entnehmen, daß sich das Schafpockenvirus bei der Kaninchenpassage auch nicht anders verhalten würde, als die bereits erwähnten Pockenarten. Die Verarbeitung des Materiales ging so vor sich, daß von dem aus Sofia geschickten Material hier ein Lamm infiziert wurde, und zwar durch Schnittimpfung in der Flanke und durch subkutane Injektion an der Lippe. Von den Knötchen, die an der Schnittimpfstelle nach 5 Tagen entstanden waren, wurde eine Emulsion mit Glycerin-Kochsalzlösung hergestellt und diese zur Verimpfung auf die Haut und Hornhaut eines Kaninchens verwendet. Es entstand bei diesem auf der Haut nach 5 Tagen eine entzündliche Rötung und Schorfbildung, die schon lebhaft an Vakzine erinnerte. Die Hornhäute dagegen blieben makroskopisch unverändert. Mikroskopisch war keine Veränderung wahrnehmbar, die an Vakzine hätte denken lassen.

Die Übertragung des Hautmateriales auf das zweite Kaninchen führte auf der Haut zu einem harten rissigen Schorf, der auf entzündlich gerötetem Korium saß. In der Hornhaut entstand eine milchige Trübung, während ihre Umgebung lebhaft perikorneale Gefäßinjektion aufwies. Bei der mikroskopischen Untersuchung wurden sichere Guarnierikörperchen in großen Mengen gefunden. Dieser mikroskopische Befund konnte bei der II. Kaninchenpassage nicht mehr erhoben werden, weil der Hornhautprozeß derart virulent geworden war, daß ihm bereits vor dem 4. Tage nach der Infektion das ganze Epithel zum Opfer fiel. Das reichlich mit Leukozyten durchsetzte Bindegewebe ließ jedoch massenhaft Zelleinschlüsse erkennen, deren Beziehungen zu den Guarnierikörperchen nicht zweifelhaft sein konnte. Von dem Hautschorf der IV. Kaninchenpassage wurde Material auf das Kalb Nr. 56 der staatlichen Impfanstalt am 16. XI. 1918 übertragen. Diese Verimpfung ergab eine konfluierende Pusteleruption, wie sie nur bei stärkster Vakzine beobachtet wird. Auf etwa 40 qcm Impffläche konnten 3.0 g Rohstoff gewonnen werden. Lymphe zur Kinderimpfung ist aus dieser Schafpockenvakzine noch nicht hergestellt worden.

Um uns über die Wirksamkeit des durch Kaninchenpassage von der Schafpocke herstammenden Materiales ein Bild zu machen, haben wir den



Hautschorf der III. Passage nach Groths Vorgang mittels intrakutaner Injektion an der Kaninchenhaut geprüft. Die Injektionsstelle der Verdünnung 1:10000 ergab noch eine 4 mm Durchmesser große Papel. Die Virulenz war also derjenigen einer guten Vakzine gleichwertig.

### **Kritische Besprechung dieser Versuchsergebnisse.**

Aus den oben mitgeteilten Übertragungsversuchen ergibt sich, daß die Kuhpocke das gemeinsame Ergebnis aller Pockenarten ist, wenn die künstliche Übertragung angewendet wird. Da diese Feststellung, die ja wie schon erwähnt wurde, nicht neu ist, für das Verständnis der Pocken-seuche noch von Bedeutung werden kann, ist zu erörtern, ob bei unseren Versuchen keine Irrtümer unterlaufen sein können, die uns eine Umwandlung vorgetäuscht haben, wo es tatsächlich sich um spontane Infektion gehandelt hat. Wie ich in einer früheren Arbeit (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 82, 1916) mitteilen konnte, dürften spontane Übertragungen der Vakzine auf Kaninchen, selbst wenn sie in einem gemeinsamen Käfig sitzen, zu den größten Seltenheiten gehören. Um so leichter sind derartige Übertragungen zu vermeiden, wenn die Tiere stets in gesonderten Käfigen gehalten werden, was bei unseren Versuchen selbstverständlich geschah. Außerdem wurden gleichzeitig mit den Übertragungsversuchen im Pockenlaboratorium keine Arbeiten mit Vakzinevirus unternommen, so daß von vornherein keine Möglichkeit für eine unkontrollierbare Infektion mit Vakzinevirus vorhanden war. Wird durch Angabe dieser äußeren Gründe ein etwaiger Versuchsfehler schon ausgeschaltet, so beweist die Art der Erscheinungen an den Passagetieren ganz zweifellos die Besonderheit des Prozesses.

Die Vakzineinfektion auf der Kaninchenhaut führt, auch wenn sie schwach ist, zu gut unterscheidbaren Erscheinungen, die charakterisiert sind durch die scharf umschriebene Rötung und Schwellung eines infizierten Hautbezirkes im Umfang einer kleinen Pustel. Im Zentrum tritt manchmal etwas gelbliches Sekret auf, fehlt aber häufig. Bei weiterem Verlauf stößt sich die Oberhaut unter Schorfbildung ab. Bei unseren Übertragungen handelte es sich niemals darum, daß einzelne Stellen der Impffläche wie Vakzine aussahen, sondern die ganze Impffläche wies Erscheinungen auf die von Passage zu Passage immer vakzineähnlicher wurden, während sie es bei der ersten Passage nicht waren.

Es ist also erwiesen, daß man bei der Übertragung von Menschen-, Schaf-, Schweine- und Ziegenpocken auf das Kalb unter Zwischenschaltung des Kaninchens immer zu der echten Kuhpocke kommt. Und es ist jetzt die Frage zu beantworten, ob diese Tatsache für die Zusammengehörig-

keit der Pockenarten beweisend ist. Nach Bollinger haben wir uns gewöhnt, eine gewisse Trennung nur vorzunehmen zwischen den beiden Pockenseuchen, den Menschen- und Schafpocken, diesen aber auch eine nähere Verwandtschaft zuzuerkennen und die anderen nicht seuchenhaften Tierpocken als Abkömmlinge dieser beiden anzusehen. Die Kuhpocke wurde also als Ableger der Menschenpocke, die Ziegenpocke als Ableger der Schafpocke betrachtet, während für die Schweinepocke die alleinige Abstammung von einer dieser Pockenseuchen nicht einmal vermutet werden konnte. Meine Versuche können hier naturgemäß keine Klärung bieten, da die Herkunft der zur Verfügung stehenden Ziegen- und Schweinepocken unbekannt war.

Dagegen scheint unsere gelungene Umzüchtung der Schafpocke in die Kuhpocke doch eine weit nähere Verwandtschaft zwischen diesen und der Menschenpocke zu beweisen, als es bisher anerkannt zu werden pflegt. Es erscheint nach diesem Versuchsergebnis nicht nur denkbar, sondern wahrscheinlich, daß die Beziehungen zwischen den beiden Pockenseuchen nicht nur in dem Vorhandensein einer gemeinsamen Wurzel bestehen. Es wäre doch ein eigenartiger Vorgang, wenn sich vor mehreren Jahrhunderten aus irgendeiner Ursache die Schafpocken von der „Urpocke“ abgetrennt und sich dann nur noch auf der Spezies „Schaf“ weiterverbreitet hätten. Wäre dies der Fall, dann würde man erwarten, daß die Schafpockenseuche seitdem auch ihre ganz selbständige Epidemiegeschichte aufweist. Und das scheint mir nur bedingt richtig zu sein. Besonders wichtig erscheint mir die Tatsache, daß Schafpocken in größerer Verbreitung in Ländern, die frei von Menschenpocken sind, nicht vorkommen. Als Bollinger seine Mitteilungen über die Tierpocken im Jahr 1877 herausgab, waren in Deutschland reichlich Schafpockenepidemien vorhanden, so reichlich, daß natürliche Infektionen bei Versuchstieren manches Resultat verschleierten, z. B. die Beziehungen der Vakzineimmunität zu den Schafpocken. Die früher übliche Ovation der Schafe mag ja an der Verbreitung der Schafpocken einen gewissen Anteil gehabt und ihr Verbot zur Verminderung der Schafpocken beigetragen haben — aber auffällig bleibt die Tatsache, daß damals die schwere Menschenpockenepidemie 1870/73 kurze Zeit zurücklag, als Abschluß mehrerer Jahrzehnte, in denen die Menschenpocken dauernd in kleineren Epidemien auftraten. Bis zum Kriegsausbruch 1914 war Deutschland jahrelang fast ganz frei von Schafpocken, zu einer Zeit also, in der die Menschenpocken kaum eine Rolle bei uns spielten. Die menschenpockenarme Schweiz ist frei von Schafpocken, ebenso ist es in den skandinavischen Ländern. Dagegen haben Rußland, die Balkanländer, Frankreich und seine nordafrikanischen Bestandteile dauernd Schafpockenepidemien.

Ich möchte aus diesem Verhalten den Schluß ziehen, daß eine gewisse Abhängigkeit der Schafpockenausbrüche von den Menschenpocken vorhanden ist, wenn sich auch im einzelnen Fall der Zusammenhang zwischen natürlichen Infektionen bei beiden Krankheiten nicht nachweisen lassen wird. Der umgekehrte Fall, die Entstehung von Pocken bei Menschen infolge des Schafpockenausbruches wäre dann als theoretische Möglichkeit anzuerkennen, wird aber bei unserer durchgeimpften Bevölkerung kaum sicher nachweisbar sein. Als in den Jahren 1905 und 1906 in Preußen kleine Schafpockenepidemien ausbrachen, über die u. a. Ostertag berichtet hat und die aus Polen eingeschleppt waren, ereignete sich im Anschluß daran keine nachweisbare Pockenerkrankung bei Menschen.

Das schon erwähnte Auftreten der echten Guarnierikörperchen in dem Schafpockenknötchen, und zwar in einer Form, die derjenigen aus der Menschenpockenhaut und der mit Kuhpocken infizierten Kaninchenhornhaut völlig gleicht, scheint mir ein weiterer Beweis dafür zu sein, daß die beiden Erkrankungen in engen Beziehungen zueinander stehen. Bei der Übertragung von frischem Pustelinhalt eines an Pocken verstorbenen ungeimpften Kindes auf die verletzte Haut eines Schafes und auf die unverletzte Nasenschleimhaut, entstand auf der Haut nach 5 Tagen ein kleiner-erbsengroßes Pustelchen im Verlauf eines Impfschnittes. Gleichzeitig trat am 4. Tag nach der Infektion eine Temperatursteigerung um etwa  $1\frac{1}{2}^{\circ}$  auf, die mit einigen Unterbrechungen 12 Tage bestand und dann zurückging. Allgemeines Exanthem oder Störung des Befindens war innerhalb dieser Zeit nicht zu beobachten. Ob diese Infektion eine Immunität gegen Schafpocken verursacht hat, soll noch geprüft werden.

Da wir zurzeit wieder eine Vermehrung der Pockenfälle erleben, wäre es sehr interessant und für die hier behandelte Frage von Bedeutung, festzustellen ob sich bei uns jetzt auch wieder Schafpockenfälle zeigen, bei denen keine Einschleppung aus dem Ausland stattgefunden hat.

### Zusammenfassung.

1. Vermittels mehrerer Passagen über die Kaninchenhaut ist die Umzüchtung von echten Menschenpocken, Schweinepocken, Ziegenpocken und Schafpocken in Kuhpocken einwandfrei gelungen.

2. Die Annahme, daß die bei Menschen und Tieren vorkommenden Pockenarten alle von der weitest verbreiteten Pockenart, den Menschenpocken, abstammen, findet durch diese experimentellen Ergebnisse eine weitere Stütze.

### Literaturverzeichnis.

1. Voigt, *Zeitschr. f. Tierhygiene*. 1907.
2. Bollinger, *Sammlung klinischer Vorträge von Volkmann*. Nr. 116. 1877.
3. Risel, *Hyg. Rundschau*. 1909. Bd. XIX.
4. Freyer, *Hyg. Rundschau*. 1909. Bd. XIX. S. 309.
5. Bosc, *Centralbl. f. Bakt. Orig.* Bd. XLI, XLII.
6. Groth, Bericht über die staatlichen Impfanstalten 1913 und 1914. *Mediz. stat. Mitteil. a. d. Ges.-Amt*. 1917.
7. Anders, *Diese Zeitschrift*. 1919. Bd. LXXXVIII.
8. Chaumier, Bericht über die Versammlung der Deutschen Impfanstaltsvorsteher. *Hyg. Rundschau*. 1909.
9. Ostertag, *Zeitschr. f. Tierhyg.* 1906.

[Aus dem bakteriologischen Laboratorium des Militärsanitätskomitees  
in Wien.]

(Vorstand: Prof. R. Doerr.)

## Das Verhalten des Fleckfiebersvirus im Organismus des Kaninchens.

Von

R. Doerr und R. Pick.

---

Die Frage, ob das Kaninchen für Fleckfieber empfänglich ist, wurde von den verschiedenen Experimentatoren teils bejaht, teils verneint, teils auch mit Rücksicht auf unklare Versuchsergebnisse unentschieden gelassen.

Dreyer injizierte 2 Kaninchen und 2 Meerschweinchen subkutan mit dem Blute eines fleckfieberkranken Affen; die eingespritzten Blutquantitäten werden nicht angegeben. Die beiden Meerschweinchen zeigten während einer „vielwöchentlichen“ Beobachtung keinerlei Krankheitserscheinungen. „Bei den Kaninchen trat schon am Abend des Impfungstages — die Tiere waren frühmorgens geimpft worden — eine Temperaturerhöhung bis auf 40·5° C auf, und während der folgenden 4 bzw. 6 Tage waren noch Temperaturen bis 39° zu verzeichnen, dann erst fiel das Fieber ab, und die Körperwärme hielt sich von da an dauernd normal.“ Da sich die Fieberbewegung fast unmittelbar an die Einverleibung des infektiösen Stoffes anschloß, glaubt Dreyer, daß man dieselbe nicht als Ausdruck einer Infektion, sondern als Intoxikationssymptom auffassen müsse. Übrigens hatten ja auch die 2 Kontrollmeerschweinchen nicht reagiert, so daß eine Verwertung der Angabe schon aus diesem Grund unmöglich erscheint.

Ganz negativ verliefen die Experimente von Gavino und Girard, welche 7 Kaninchen mit je 2 bis 3 ccm defibrinierten Blutes von fleckfieberkranken Menschen intraperitoneal injizierten. Das zur Inokulation verwendete Blut war den betreffenden Patienten am 8. oder 10. Krankheitstag durch Aspiration aus der Vena mediana entnommen worden und hatte sich bei der Prüfung an Meerschweinchen und Affen als vollvirulent erwiesen. Bei keinem der 7 Kaninchen, deren Gewicht zwischen 1200 bis 2000 g schwankte, konnte während einer etwa 5wöchentlichen Beobachtungsdauer ein auffälliger Temperaturanstieg festgestellt werden; die Körper-

wärme hielt sich — wie die in der Publikation enthaltenen Kurven lehren — stets auf dem gleichen Niveau.

Ebenso berichten Nicolle und Conseil über einen Mißerfolg bei 2 Kaninchen (von 1800 bis 1900 g), welche je 4·5 ccm virulenten Blutes von einem Affen intraperitoneal erhalten hatten, der sich am 4. Tag einer schweren experimentellen Infektion befand. Die Temperaturmessungen wurden auf 40 Tage ausgedehnt. 17 Tage nach der Inokulation des Virus wurden einem der beiden Kaninchen 6 ccm Blut durch Herzpunktion entzogen und einem Affen intraperitoneal eingespritzt; auch dieser Affe blieb gesund. Das einverleibte Virus vermochte somit nicht nur kein Fieber auszulösen, sondern war aus der Zirkulation des einen Kaninchens innerhalb der genannten Zeit anscheinend völlig verschwunden.

Auf eine Wiedergabe der einschlägigen Daten aus den Arbeiten von Obermeier, Fürth, Piquet u. a. können wir hier verzichten, da sie aus mehrfachen Gründen für die Beurteilung der Angelegenheit kaum in Betracht gezogen zu werden brauchen. Wohl aber müssen wir uns mit einer Serie von Experimenten befassen, welche von Anderson und Goldberger an Kaninchen ausgeführt wurden, und zwar mit dem Virus der Brillischen Krankheit (Newyorker Fleckfieber). Man darf es wohl als gesichert bezeichnen, daß die Brillische Krankheit mit dem mexikanischen sowohl als auch mit dem europäischen Fleckfieber identisch ist oder daß doch wenigstens zwischen diesen drei Infektionsformen so außerordentlich nahe verwandtschaftliche Beziehungen bestehen, daß die bei einer von ihnen gewonnenen experimentellen Erfahrungen auch für die beiden anderen Geltung besitzen.

Auch Anderson und Goldberger registrierten bei ihren Versuchen, Kaninchen mit dem defibrinierten Blute von fleckfieberkranken Menschen, Affen oder Meerschweinchen zu infizieren, in der Mehrzahl der Fälle völlig negative Ergebnisse, obwohl sie mit sehr bedeutenden Quantitäten (8 ccm Blut) arbeiteten und einen wirksamen Infektionsmodus (meist intraperitoneale, ausnahmsweise auch intravenöse Injektionen) wählten. Bei der Durchsicht der ausführlichen Protokolle stößt man auf 15 Einzelexperimente, bei welchen entweder jede febrile Reaktion ausblieb oder so unbedeutende Temperaturschwankungen auftraten, daß ihre Deutung als Kriterium der stattgefundenen Infektion von vornherein unzulässig erscheint; die Beobachtungsdauer betrug in der Regel 30 bis 32, bei einigen Kaninchen auch 40 Tage. — Anders verhielten sich aber 3 Kaninchen, denen je 8 ccm defibrinierten Blutes (gewonnen von 5 Passagemeerschweinchen und an anderen Meerschweinchen und Affen auf seine Virulenz geprüft) intraperitoneal injiziert worden waren. Alle 3 Kaninchen fingen nach einer Inkubation von 5 Tagen hoch zu fiebern an; die Temperatur erhob sich etwa 2° über die Norm und hielt sich 7 bis 11 Tage auf erhöhtem Niveau. Am 3. Fiebertage wurde den 3 Kaninchen Blut (mittels Herzpunktion) abgezapft, die Blutproben gemischt und defibriniert; von der Mischung, deren Virulenz nicht weiter bestimmt wurde, bekamen 5 weitere Kaninchen 6 bis 8 ccm intraperitoneal. Auch diese 5 Tiere begannen nach kurzer Inkubation mehr oder minder deutlich zu fiebern, so daß Anderson und Goldberger die Ansicht vertieten, es sei hier zum ersten Male eine Über-

tragung des Fleckfiebers von Kaninchen auf Kaninchen, also eine Kaninchenpassage geglückt. Diesen Schluß versuchten die amerikanischen Autoren dadurch besser zu fundieren, daß sie mit dem Blute der fiebernden Kaninchen der zweiten Passagereihe 3 neue Kaninchen, 6 Meerschweinchen und 2 Affen intraperitoneal einspritzten; diesmal reagierten jedoch die meisten Tiere — vor allem auch die Affen und Meerschweinchen — gar nicht und der Rest nur mit geringfügigen Temperatursteigerungen; 1 Affe und 2 Meerschweinchen erwiesen sich in der Folge als nicht immun gegen Vollvirus. Wenn somit Anderson und Goldberger schreiben: „It is evident . . . that some (a small proportion of) rabbits may be susceptible to infection with typhus“, so kann diese Behauptung zwar richtig sein, erscheint aber in keiner Hinsicht exakt bewiesen. Aus den experimentellen Tatsachen geht nur hervor, daß drei mit virulentem Meerschweinchenpassageblut injizierte Kaninchen fieberten; daß dieses Fieber Fleckfieber war, wird durch kein zwingendes Argument erhärtet.

Sonst liegt in der uns zugänglichen Literatur<sup>1</sup> nur noch eine Angabe von Prowazek vor, der das Virus noch 24 Stunden nach der Inokulation im Blut eines geimpften Kaninchens in infektionstüchtigem Zustande festzustellen vermochte. Damit wäre die Möglichkeit gegeben, daß sich der Fleckfiebererreger im Kaninchenorganismus eine Zeitlang lebend erhält und aller Wahrscheinlichkeit nach vermehrt, vielleicht ohne manifeste Krankheitserscheinungen auszulösen; es würde sich also in diesem Falle um einen latenten, abortiv verlaufenden Infektionsprozeß handeln. Die Verhältnisse könnten dann — die Richtigkeit der Vermutung vorausgesetzt — eine gewisse Ähnlichkeit mit den Schicksalen des Hühnerpestvirus im Körper minder empfänglicher Tierspezies (Gans und besonders Taube) gewinnen.

Wir hielten eine neuerliche Bearbeitung dieses Themas mit der inzwischen wesentlich vervollkommeneten Methodik der experimentellen Fleckfieberforschung für notwendig; eine sichere Aussage über die Empfindlichkeit der Kaninchen für Fleckfieber wäre zur Vervollständigung unserer theoretischen Kenntnisse über diesen Infektionsstoff erwünscht und würde unter Umständen auch praktisch von Belang sein. Sollte es sich nämlich herausstellen, daß der Fleckfieberkeim im Kaninchen zum Wachstum gebracht werden kann, so wäre es auch denkbar, daß er durch den Auf-

<sup>1</sup> Mehrere Monate nach Abschluß der in der vorliegenden Arbeit mitgeteilten Versuche entnahmen wir aus einem Referat da Rocha-Limas („Die Ätiologie des Fleckfiebers“, *Ergebn. d. allg. Path.*, 19. Jahrg., 1. Abtlg.), daß sich auch Nicolle und Blaizot (*Compt. rend. Acad. des sciences*, Vol. CLXI) mit Kaninchenexperimenten beschäftigt haben. Da Rocha Lima resümiert die Mitteilungen von Nicolle und Blaizot (das Original konnte in Wien nicht beschafft werden) mit folgenden Worten: „N. und B. gelang es zum erstenmal, bei diesem Tier eine fieberhafte Reaktion hervorzurufen und 4 Passagen zu erzielen. Die Inkubationszeit ist länger als bei den anderen Versuchstieren, sie währt etwa 34 Tage, kann aber bis 45 Tage dauern.“

enthalt in dieser Tierart neue wertvolle Eigenschaften gewinnt, etwa wie das Blatternvirus bei der Passage durch das Kalb oder das Lyssavirus bei der länger fortgesetzten Züchtung im Kaninchen. Ganz besonderes Interesse hätte ferner das Studium der serologischen Veränderungen, welche der Fleckfieberkeim im infizierten Kaninchen hervorruft; jeder Versuch, das Wesen der noch immer so rätselhaften Reaktion von Weil-Felix aufzuklären, darf gewiß auf innere Berechtigung Anspruch erheben.

Im folgenden wollen wir nun zunächst kurz über unsere eigenen Untersuchungen referieren und die Interpretation der erzielten Ergebnisse anschließen.

### 1. Versuch.

Kaninchen Nr. 1 (650 g schwer) wird am 22. VII. 1918 mit 0.3 g Gehirn eines auf der Fieberhöhe getöteten Meerschweinchens Nr. 330 intraperitoneal injiziert. Das Meerschweinchen gehörte der 102. Passage an; die Infektiosität seines Gehirnes wurde durch Verimpfung auf die Meerschweinchen Nr. 334, 335 und 349 geprüft, welche sämtlich in typischer Weise reagierten und zur weiteren Erhaltung des Passagestammes erfolgreich benutzt wurden.

Die Temperatur des Kaninchens Nr. 1 wurde nicht beeinflusst und hielt sich bis zum 11. Tag nach der Injektion im gleichen Niveau. An diesem Tage wurde das Kaninchen getötet, sein Gehirn in NaCl-Lösung emulgiert und mit der Emulsion zwei Meerschweinchen Nr. 366 und 367 intraperitoneal injiziert; keines der beiden Tiere reagierte, beide blieben für Fleckfiebervirus empfänglich, wie eine spätere Immunitätsprüfung mit Meerschweinchenpassagehirn deutlich bewies.

### 2. Versuch.

Kaninchen Nr. 2 (740 g) wurde gleichzeitig mit Kaninchen Nr. 1 und mit demselben Virus intraperitoneal inokuliert. Durch 30 Tage hielt sich die Temperatur andauernd zwischen 39 und 39.5° C. Am 31. Tag bekam das Tier eine zweite intraperitoneale Injektion eines sicher virulenten, an Kontrollen geprüften Meerschweinchenpassagehirnes intraperitoneal; auch dieser Eingriff ließ die Temperatur (durch weitere 28 Tage beobachtet) unbeeinflusst.

4, 9, 13, 18 und 23 Tage nach der zweiten Injektion virulenten Gehirnes wurden Aderlässe aus der Ohrvene ausgeführt und der Gehalt der gewonnenen Sera an Agglutination für  $X_{19}$ -Bazillen und Typhusbazillen bestimmt. Der 1., 2. und 3. Aderlaß gab in allen Verdünnungen negative Resultate.

Das Serum des 4. Aderlasses agglutinierte  $X_{19}$  in der Verdünnung 1:10, Typhusbazillen 1:40; beim 5. Aderlaß waren die  $X_{19}$ -Agglutinine in gleicher Wirkungsstärke vorhanden, die Typhusagglutinine nur mehr im Verhältnis 1:20 nachweisbar.



## 3. Versuch.

Kaninchen Nr. 3 erhält am 9. VIII. 1918 eine virulente Emulsion von Meerschweinchenpassagehirn (Mee schw. Nr. 356) intravenös und bleibt während einer 36tägigen Beobachtungsdauer fieberfrei. Aderlässe, am 16., 21., 30. und 35. Tag post infectionem ausgeführt, ergeben Sera, welche weder  $X_{19}$  noch Typhusbazillen ausflocken.

## 4. Versuch.

Kaninchen Nr. 4 (800 g), infiziert mit 0.2 g Gehirn eines Passagemeerschweinchens subkutan, bleibt durch 21 Beobachtungstage fieberfrei.

Aderlaß am Tag vor der Injektion . . . . .	$X_{19}$	Typhusbaz.
„ „ 6. Tag nach der Injektion . . . . .	negativ	negativ
„ „ 10. „ „ „ „ . . . . .	„	„
„ „ 15. „ „ „ „ . . . . .	1:20	1:40
„ „ 20. „ „ „ „ . . . . .	1:10	1:20
„ „ 20. „ „ „ „ . . . . .	negativ	negativ

## 5. Versuch.

Kaninchen Nr. 5 (750 g), infiziert mit 0.3 g Gehirn eines Passagemeerschweinchens (dasselbe Virus wie im 4. Versuch) subkutan, bleibt durch 18 Tage fieberfrei. Das Serum der Kaninchen wirkte vor dem Versuch, sowie am 6. und 10. Tag post injectionem weder auf  $X_{19}$  noch auf Typhusbazillen. Ein neuerlicher Aderlaß am 15. Tag ergab Agglutinine für beide Bakterien, jedoch nur bis zur Verdünnung 1:10.

Am 18. Tag wurde Kaninchen Nr. 5 getötet. Zwei Meerschweinchen, Nr. 448 und 449, mit dem Gehirn des Kaninchens intraperitoneal gespritzt, zeigten keine charakteristische Fieberbewegung, reagierten dagegen in vollkommen typischer Art bei der späteren Immunitätsprüfung mit Organvirus.

## 6. Versuch.

Kaninchen Nr. 6 (950 g) wird am 24. VIII. 1918 mit 0.3 g Gehirn eines Passagemeerschweinchens<sup>1</sup> intraperitoneal injiziert. Unmittelbar nach der Injektion Temperatursturz um 1.5° C, dann normale Temperaturen bis zum 10. Tage (3. IX. 1918), an welchem das Tier getötet wird. Das Serum reagierte vor dem Versuch sowie am 6. Tag post injectionem weder mit  $X_{19}$  noch mit Typhusbazillen; das bei der Tötung erhaltene Serum flockte dagegen beide Bakterienarten in der Maximalverdünnung von 1:10 aus.

Gehirn und Blut des Kaninchens wurden teils direkt, teils nach vorausgegangener Gallenanreicherung bakteriologisch untersucht; Proteusbazillen konnten nicht gezüchtet werden, vielmehr blieben die Kulturen steril.

Von dem frisch emulgierten Gehirn erhielten Kaninchen Nr. 13 ein Viertel, die Meerschweinchen Nr. 432 und 433 je ein Achtel der Gesamtmasse.

<sup>1</sup> Dasselbe Virus wie im 4. und 5. Versuch.

Meerschweinchen Nr. 432 begann nach einer bloß 3tägigen Inkubation hoch (bis  $40.3^{\circ}\text{C}$ ) und andauernd zu fiebern. Erst nach 17 Fiebertagen vollzog sich die völlige Defervesenz. Eine kurz hierauf vorgenommene intraperitoneale Injektion von 0.3 g hochvirulenten Meerschweinchenpassagehirns wurde reaktionslos vertragen.

Meerschweinchen Nr. 433 fing gleichfalls nach 3 Tagen zu fiebern an und wurde am 8. Tag nach der Injektion getötet. Sein Gehirn löste in der Menge von je 0.5 g bei zwei weiteren Meerschweinchen, Nr. 450 und 451, typische Fieberbewegungen aus mit hohen Maxima ( $40.5^{\circ}\text{C}$ ) und einer Dauer von 9 Tagen; die Inkubation belief sich auf 7 Tage. Sowohl Nr. 450 als auch 451 erwiesen sich bei einer folgenden Einspritzung von Passage-Organvirus als völlig refraktär.

10 Tage nach der Injektion war somit das injizierte Fleckfiebertivirus im Kaninchen Nr. 6 und zwar im Gehirne des intraperitoneal infizierten Tieres nachweisbar; es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß sich die injizierten Keime stark vermehrt und in alle Organe verbreitet haben mußten.

Kaninchen Nr. 13, welches ein Viertel vom virulenten Gehirne des Kaninchens Nr. 6 erhalten hatte, ließen wir 14 Tage am Leben. Während dieser Zeit war weder eine auffällige Temperaturveränderung zu konstatieren, noch auch traten im Serum Agglutinine für  $X_{10}$  oder Typhusbazillen auf. Am 14. Tag wurde Kaninchen Nr. 13 entblutet; je ein Sechstel seines Gehirnes, den Meerschweinchen Nr. 461 und 462 intraperitoneal einverleibt, löste nach 11- bis 12tägiger Inkubation hochgradiges Fieber ( $40.6$  bis  $40.7^{\circ}\text{C}$ ) aus, dem ein Zustand absoluter Immunität gegen die nochmalige Einimpfung großer Dosen virulenten Meerschweinchenpassagehirnes folgte.

### 7. Versuch.

Kaninchen Nr. 7 (850 g), intrazerebral geimpft mit Gehirnemulsion von Meerschweinchen 389<sup>1</sup>. Bleibt 11 Tage fieberfrei, wird dann entblutet.  $X_{10}$  im Gehirne nicht nachweisbar. Das Serum von Kaninchen Nr. 7, vor dem Versuch frei von Agglutininen, flockt  $X_{10}$  und Typhusbazillen schließlich bei 10facher Grenzverdünnung aus.

Vom Gehirne des Kaninchens Nr. 7 erhalten: Kaninchen Nr. 14  $\frac{1}{4}$  i. p., die Meerschweinchen Nr. 434 und 435 je  $\frac{1}{5}$  i. p.

Meerschweinchen 434: typische, schwere Reaktion, Maximum  $40.7^{\circ}\text{C}$ , Inkubation nicht genau bestimmbar, Fieberdauer etwa 10 Tage. Das Tier erweist sich gegen neuerliche Virusinjektion als refraktär.

Meerschweinchen Nr. 435: 4 Tage Inkubation, Maximum  $39.8^{\circ}\text{C}$ , wird 11 Tage post infectionem entblutet. Das Gehirn von Nr. 435 erweist sich für Nr. 454 und 455 als hochvirulent; die beiden letztgenannten Tiere bleiben nach dem Überstehen der Infektion gegen erneute Virusinjektion völlig refraktär.

<sup>1</sup> Dasselbe Virus wie im 4., 5. und 6. Versuch.

Kaninchen Nr. 14 (750 g) wird etwa 2 Wochen lang beobachtet, bleibt afebril, zeigt nie Agglutinine und wird am 13. Tag nach der infizierenden Injektion entblutet. Die Meerschweinchen Nr. 463 und 464, beide injiziert mit dem frisch emulgierten Gehirn von Kaninchen Nr. 14, reagieren nach 10tägiger Inkubation mit Fieber von 40.3 bzw. 41.1° C. Nr. 463 wird später der Immunitätsprobe unterzogen und erweist sich als immun; Nr. 464 wird 13 Tage nach der infizierenden Injektion getötet und sein Gehirn zu weiteren Übertragungen (auf Meerschweinchen Nr. 490 und 491) benutzt. Nr. 490 und 491 reagieren nach 7 Tagen Inkubation typisch und widerstehen einer neuerlichen Einspritzung von Organvirus ohne krankhafte Symptome.

#### 8. Versuch.

Kaninchen Nr. 8 (750 g) erhält 0.2 g Gehirn von Meerschweinchen Nr. 389 intravenös, bleibt 15 Tage fieberfrei, wird dann getötet. Das Serum des Kaninchens, welches ursprünglich nicht agglutinierte, enthält am 10. Tag post injectionem schwache Antikörper für X<sub>19</sub> (1:10) und Typhusbazillen (1:40); der Titer für Typhusbazillen sinkt dann bis zum 15. Tag auf 1:20.

Mit dem Gehirne des Kaninchens Nr. 8 ( $\frac{1}{6}$  bis  $\frac{1}{4}$  der Gesamtmasse) injizierten wir 3 Meerschweinchen, Nr. 440, 441 und 442. Alle 3 Meerschweinchen begannen nach 5 Tagen zu fiebern, Nr. 440 und 441 niedrig (bis 39.4° C), Nr. 442 hoch (bis 40.3° C), keines jedoch in typischer Art, so daß vielleicht Sekundärinfektionen im Spiele waren. Eine zweite Einspritzung von Organvirus hatte jedenfalls bei Nr. 440 und 441 eine erneute Fieberreaktion mit höherem Maximum (40 bis 40.3° C), 6tägiger Inkubation und typischer Beschaffenheit zur Folge.

#### 9. Versuch.

Kaninchen Nr. 11 (830 g) erhält die Hälfte des Gehirnes von Passage meerschweinchen Nr. 406 subkutan (etwa 1.2 g); bleibt 13 Tage fieberfrei und wird dann getötet. Von dem emulgierten Gehirn des Kaninchens wird etwa 0.12 g auf Meerschweinchen Nr. 439 und ebensoviel auf Kaninchen Nr. 15 durch intraperitoneale Injektionen übertragen.

Meerschweinchen Nr. 439 zeigt nach etwa 8tägiger Inkubation einen Temperaturanstieg auf 40.7° C; die Fieberdauer beträgt 10 Tage. Die nochmalige Einspritzung von viralem Passagehirn wird reaktionslos vertragen.

Kaninchen Nr. 15 zeigt weder im serologischen Verhalten noch hinsichtlich der Temperatur irgendeine Veränderung. Nach 14 Tagen wird es entblutet, das Gehirn emulgiert, die Emulsion durch sterile Gaze filtriert und  $\frac{1}{10}$  der Emulsion (etwa 0.5 g Gehirn) dem Meerschweinchen Nr. 470 intraperitoneal eingespritzt. Die Temperaturen des Meerschweinchens wurden nach der (intraperitonealen) Injektion unregelmäßig, schwankten um 38.5° C und zeigten nur einmal (am 10. Tag) eine kurze zackenartige Elevation auf 40° C. Nach Ablauf von 3 Wochen wurde das Meerschwein-

chen Nr. 470 der Immunitätsprüfung unterworfen (0.15 g Gehirn von Passagemeerschweinchen Nr. 480 intraperitoneal); diesmal erfolgte nach einer Inkubation von 4 Tagen ein brusker Anstieg auf 41° C. Weitere Übertragungen mit dem Gehirne des in diesem Stadium getöteten Meerschweinchen Nr. 470 gelangen.

#### 10. Versuch.

Kaninchen Nr. 12 (900 g) wird mit 0.9 g Gehirn von Passagemeerschweinchen Nr. 408 intraperitoneal geimpft, bleibt fieberfrei und wird am 13. Tag post injectionem entblutet. Das Serum des Tieres wirkte zu Beginn des Versuches weder auf X<sub>19</sub>, noch auf Typhusbazillen, gewann aber für beide Stämme schwach ausflockende Fähigkeiten:

	X <sub>19</sub>	Typhusbazillen
Aderlaß vom 6. Tag post infectionem . . . . .	negativ	1:40
„ „ 11. „ „ „ . . . . .	1:10	1:20
„ „ 13. „ „ „ . . . . .	1:60	1:10

Mit je  $\frac{1}{10}$  der Gesamtmasse des Gehirnes wurden 3 Meerschweinchen intraperitoneal injiziert. Keines der 3 Tiere (Nr. 447, 446 und 445) zeigte auffällige Temperaturschwankungen; alle reagierten vollkommen typisch auf eine neuerliche intraperitoneale, nach 4 Wochen ausgeführte Einspritzung von Passagevirus (Gehirn des Meerschweinchens Nr. 472).

#### 11. Versuch.

Kaninchen Nr. 16 (900 g), infiziert intraperitoneal mit dem Gehirn des Passagemeerschweinchens Nr. 424, zeigt während einer 17tägigen Beobachtungszeit weder eine Änderung seiner Temperaturkurve noch auch seines negativen serologischen Verhaltens. Von dem am 17. Tage entnommenen Gehirn erhält Kaninchen Nr. 18 (900 g) 0.3 g intraperitoneal, das Meerschweinchen Nr. 485 die gleiche Menge, Meerschweinchen Nr. 486 0.06 g, beide ebenfalls intraperitoneal.

Die Meerschweinchen Nr. 485 und 486 beginnen nach etwa 8 Tagen zu fiebern. Maximum 40.3 bzw. 40.0° C, Fieberdauer 12 Tage. Kurven nicht ganz typisch. Die Immunitätsprüfung ergibt aber bei beiden Tieren ein eindeutiges Resultat, indem die nochmalige intraperitoneale Injektion einer massiven Dosis Organvirus reaktionslos vertragen wird.

Kaninchen Nr. 18 bot während einer 25tägigen Beobachtung keine irgendwelchen bemerkenswerten Erscheinungen.

#### 12. Versuch (Kontrollen).

Kaninchen Nr. 9 (900 g) wird mit 0.3 g **normalen**, frisch emulgierten Meerschweingeirnes intraperitoneal injiziert. Nach einem rasch ausgeglichenen Temperatursturz um 1.5° C Rückkehr zur Norm; die Kurve zeigt 25 Tage hindurch ein ganz konstantes Niveau. Die bei verschiedenen Aderlässen gewonnenen Sera verhalten sich agglutinatorisch, wie folgt:

					X <sub>19</sub>	Typhusbazillen
Aderlaß	6 Tage	nach	der	Injektion	negativ	negativ
„	10	„	„	„	1:10	1:40
„	15	„	„	„	1:10	1:40
„	20	„	„	„	negativ	negativ
„	25	„	„	„	„	„

Ferner wurden mehrere Meerschweinchen (Nr. 457, 458, 471 und 468) mit 0.3 bis 2.0 g Gehirn von **normalen** Kaninchen intraperitoneal injiziert. Nur eines der Tiere, welches 1.5 g erhalten hatte, zeigte unmittelbar nach der Einspritzung einen jähen Temperaturanstieg um 2° C, dem sich jedoch sofort ein Abfall zur Norm anschloß. Sonst boten die Temperaturkurven keine Abweichungen vom normalen Verlaufe. Alle 4 Meerschweinchen reagierten auf eine spätere Einspritzung von 0.15 g virulenten Meerschweinchenpassagehirnes nach 5tägiger Inkubation mit einer völlig typischen Fieberbewegung.

Aus den mitgeteilten Versuchsreihen lassen sich nachstehende Folgerungen ableiten:

1. Wenn man Kaninchen mit frisch bereiteten Emulsionen aus dem Gehirne **normaler** Meerschweinchen intraperitoneal injiziert oder umgekehrt in die Bauchhöhle von Meerschweinchen normales Kaninchenhirn einspritzt, reagieren die derart behandelten Tiere weder mit Temperatursteigerungen noch mit sonstigen Krankheitserscheinungen. In einzelnen Fällen beobachtet man allerdings im unmittelbaren Anschluß an die Injektion einen rasch vorübergehenden Temperatursturz oder eine transitorische Fieberbewegung; es entwickelt sich aber nie eine Temperaturkurve, wie man sie bei fleckfieberinfizierten Menschen, Affen oder Meerschweinchen erhält. Die einmalige Vorbehandlung mit normalem Kaninchenhirn schützt Meerschweinchen nicht gegen eine spezifische Fleckfieberinfektion, auch wenn letztere wieder mit Gehirnsubstanz als Virusträger ausgeführt wird (Versuch 12).

2. Keines der mit **virulenter** Gehirnsubstanz von Passagemeerschweinchen injizierten Kaninchen reagierte mit einer Fieberbewegung, die als klinischer Ausdruck einer Fleckfieberinfektion aufgefaßt werden konnte, gleichgültig ob die virulente Hirnemulsion subkutan, intraperitoneal, intravenös oder intrazerebral beigebracht wurde und trotz der Verwendung hoher Dosen, welche oft weit mehr als das Hundertfache der infizierenden Minimaldosis des gleichen Materiales für Meerschweinchen betrug. Diese Angabe erfährt jedoch dadurch eine Einschränkung, daß die Temperaturmessungen nur bei einem Teil der geimpften Kaninchen genügend lange fortgesetzt wurden; die Beobachtungsdauer betrug:

bei Kaninchen 6 . . . . .	10	Tage
.. .. 1 und 7 . . . . .	11	..
.. .. 11, 12 und 13 . . . . .	13	..
.. .. 13 und 15 . . . . .	14	..
.. .. 8 . . . . .	15	..
.. .. 16 . . . . .	17	..
.. .. 5 . . . . .	18	..
.. .. 4 . . . . .	21	..
.. .. 3 . . . . .	36	..
.. .. 2 . . . . .	58	..

3. Versuche, das Fleckfiebertvirus im Gehirne der geimpften Kaninchen verschiedene Zeit nach seiner Einverleibung durch Übertragung auf Meerschweinchen nachzuweisen, lieferten teils negative (Kaninchen Nr. 1, 5, 8, 12), teils ganz **eindentige positive**, durch alle erforderlichen Kontrollen gestützte Ergebnisse (Kaninchen Nr. 6, 13, 7, 14, 91, 16). Der Nachweis gelang 10, 11, 13, 14 und 17 Tage nach der Einbringung des Virus in den Kaninchenorganismus; doch war der negative oder positive Ausfall der Experimente nicht von der Einhaltung dieser zeitlichen Bedingungen, sondern anscheinend mehr von der Individualität der Kaninchen abhängig. Da das Fleckfiebertvirus bei den Kaninchen Nr. 6, 13, 14 und 16 intraperitoneal, bei Kaninchen Nr. 11 subkutan appliziert wurde und nach einem so beträchtlichen Intervall im Gehirne der Tiere mühelos festzustellen war, müssen wir annehmen, daß sich der Fleckfiebererreger im Körper mancher Kaninchen erhalten, stark vermehren und in ganz analoger Weise wie im Organismus des Menschen und des Meerschweinchens ausbreiten kann. Das Kaninchen wäre also als minder empfängliche Spezies zu klassifizieren und würde sich gegen das Fleckfiebertvirus tatsächlich verhalten wie Tauben gegen das Virus der Hühnerpest.

4. Der Nachweis des Fleckfiebertvirus im Gehirne der geimpften Kaninchen legt die Vermutung nahe, daß es vielleicht hier ebenso wie beim Menschen und Meerschweinchen zur Bildung der bekannten perivaskulären Zellanhäufungen und endothelialen Nekrosen kommt, welche von E. Fränkel, Ceelen, Benda, Jarisch, Nicol, Otto und Dietrich, Doerr und L. Kirschner u. a. beschrieben wurden. Wir haben daher die Gehirne der Kaninchen Nr. 5, 6, 7, 8, 11, 12 und 14 auch histologisch untersucht, fanden aber nie irgendwelche auffällige Zellanhäufungen oder sonstige anatomische Veränderungen, welche mit den Fleckfieberherden

im Gehirne infizierter Meerschweinchen zu vergleichen gewesen wären. Bei den Tieren Nr. 5, 8, 12 erscheint dieser Befund selbstverständlich, da es ja hier zu keiner nachweisbaren Ansiedelung der Fleckfieberkeime im Gehirne kam; bei den Kaninchen Nr. 6, 7 und 11 dagegen, bei welchen die Infektiosität des Gehirnes sichergestellt wurde, könnte das Fehlen der charakteristischen pathologischen Prozesse an den präkapillaren Arterien befremden. Vielleicht hängt diese Tatsache in irgendeiner Art mit der Symptomlosigkeit, mit dem afebrilen Verlauf der Fleckfieberinfektion zusammen.

5. Mit dem virulenten Gehirne erfolgreich inokulierter Kaninchen läßt sich die (latente) Infektion auf weitere Kaninchen übertragen (Kaninchen Nr. 13 und 14). Eine fortgesetzte Passage durch den Kaninchenorganismus ist also im Prinzip möglich, wenn auch in praxi kaum durchführbar (Versager, Schwierigkeiten des Nachweises der latenten Infektion beim Kaninchen).

6. Das Virus ändert anscheinend seine Eigenschaften während des Aufenthaltes im Kaninchen nicht. Die mit virulentem Gehirn der ersten oder zweiten Kaninchenpassage intraperitoneal infizierten Meerschweinchen erkrankten nach der gleichen Inkubation und mit gleich starkem Fieber wie Meerschweinchen, die man mit Läusevirus oder Meerschweinchenorganvirus impft. Die (zweimalige) Kaninchenpassage vermag also das Virus nicht in einen „Impfstoff“ umzuwandeln, mit dem man Meerschweinchen unter Vermeidung einer Vollreaktion aktiv immunisieren kann; damit darf wohl auch die Hoffnung, auf diesem Wege einen Fleckfieberimpfstoff für den Menschen zu gewinnen, als gescheitert betrachtet werden, da sich Mensch und Meerschweinchen gegen Fleckfiebervirus ganz gleichartig verhalten.

7. Manche der mit Fleckfiebervirus geimpften Kaninchen lieferten 10 bis 15 Tage nach der Injektion schwach agglutinierende Sera, welche  $X_{19}$  in der Maximalverdünnung von 1:20, einmal sogar 1:60, Typhusbazillen in durchschnittlich stärkerer Verdünnung 1:20 bis 40 ausflockten. Vor der Infektion und in der ersten Zeit nachher waren die Sera der Tiere ganz unwirksam. Da aber die erreichten Titerwerte sehr niedrig waren und da weiters die Erscheinung auch bei Kaninchen auftrat, in denen das Virus nicht zur Vermehrung gelangte (10. Versuch), ja sogar bei Tieren, welche nicht mit virulentem, sondern mit normalem Meerschweinchengehirn vorbehandelt wurden (12. Versuch), vermochten wir keinen Konnex mit der Fleckfieberinfektion zu erkennen und verschoben die weitere

Analyse dieser vermutlich ganz unspezifischen Serumveränderungen auf einen späteren Zeitpunkt.

8. Im Gehirn der Kaninchen ließen sich, auch wenn dasselbe virulent war, X<sub>19</sub>-Bazillen weder durch direkte Kultur noch mittels vorheriger Anreicherung in Galle nachweisen.

---

### Literaturverzeichnis.

---

- Dreyer, *Archiv f. Schiffs- und Trophyg.* 1911. Bd. XV.  
Gavino und Girard, *Publicaciones del Inst. bact. nacional.* Nr. 7. México  
1911.  
Nicolle und Conseil, *Annal. Pasteur.* 1912.  
Fuertth, *Diese Zeitschrift.* 1912. Bd. LXX.  
Piquet, *Bull. Soc. Path. exot.* Paris, Dezember 1909.  
Anderson und Goldberger, *Treas. Depart., Hyg. Laboratory Bulletin.* Nr. 86.  
1912.
-



[Aus dem Hygienischen Institut der Freien und Hansestadt Hamburg.]  
(Direktor: Prof. Dr. Dunbar.)

## Erfahrungen aus der Praxis der Typhus- und Cholerabekämpfung mit epidemieeigenen Impfstoffen.

Von

**Dr. L. Schwarz,**

früherem beratenden Hygieniker einer osmanischen Armeestapeninspektion.

Die Erfahrungen über die Typhus- und Choleraschutzimpfung festigen sich immer mehr. Nur sehr wenige Ärzte sprechen diesem meines Erachtens außerordentlich wichtigen Teil der Typhus- und Cholerabekämpfung den Erfolg ab, nur einige stehen auf Grund ihrer Erfahrungen der einen oder anderen Schutzimpfung zweifelhaft gegenüber. Die meisten sind von dem großen Wert dieser vorbeugenden Maßnahme bei der praktischen Seuchenbekämpfung überzeugt. Zahlenmäßig genaue Beweise über den Wert einer Schutzimpfung gegen Typhus und Cholera lassen sich nur sehr schwer erbringen; dazu bedarf es eines Vergleiches des Seuchenverlaufs bei einer Gruppe geimpfter und nichtgeimpfter Personen, wobei die Ansteckungsgelegenheit völlig die gleiche ist. Niemals sind aber alle der tatsächlich gleichen Ansteckungsmöglichkeit ausgesetzt; dazu kommt, daß trotz verhältnismäßig gleicher Ansteckungsquelle nicht alle im normalen Epidemieverlauf ohne vorherige Schutzimpfung gleichmäßig erkranken. Auch ist das, was wir als *Genius epidemicus* bezeichnen, in verschiedenen Ländern mit verschiedenem Klima selbst in verschiedenen Ortschaften desselben Landes ein anderes. Wir haben keine genaue Erklärung dafür, weshalb die Krankheits- und Sterbeziffer, sowie die Zahl der während der betreffenden Typhus- bzw. Choleraepidemie festgestellten sonst gesunden Bazillenträger in zwei zeitlich oder örtlich getrennten Epidemien der gleichen Krankheit ganz verschieden ist. Die Einführung des immer noch ziemlich dunklen Begriffs der Krankheitsdisposition bringt uns auch keine Aufklärung darüber.

Selbst größere sonst einwandfreie Statistiken leiden naturgemäß an den genannten Fehlerquellen, die der epidemiologischen Beweisführung immer anhaften werden. Ganz genaue Beweise über den Impfschutz bei Typhus und Cholera lassen sich nur durch wissenschaftliche Experimente am Menschen selbst erbringen und das auch nur, wenn die Versuche in dem erforderlichen Umfange angestellt werden könnten. Selbstversuche, wie Ärzte sie gelegentlich anstellen, sind nicht zahlreich genug, um beweisend zu sein.

Antikörper, die im Serum schutzgeimpfter Menschen nachgewiesen werden, z. B. Agglutinine, Präzipitine, Bakteriotropine, Bakteriolyse, sind zwar ein objektives Beweismittel für eine gewisse Einwirkung des Antigens auf den menschlichen Körper, doch kein absoluter Beweis für die eingetretene antiinfektiöse Immunität. Denn es ist keineswegs möglich, aus der Bildung z. B. der Agglutinine auf die allgemeine Immunisierung einigermaßen einwandfreie Schlüsse zu ziehen. Es erkrankten Leute, die Unterleibstyphus überstanden haben und keinerlei nachweisbare Agglutinine im Blutserum mehr zeigen, erfahrungsgemäß nur selten zum zweitenmal an Unterleibstyphus. Andererseits können schutzgeimpfte Leute mit Agglutininen im Blut trotzdem an Typhus erkranken. Bakterizidine sind etwas geeigneter zum Immunitätsnachweis.

Tierversuche bei Typhus und Cholera geben uns zwar gewisse wichtige Anhaltspunkte, führen aber nicht zum genauen Beweis, da Laboratoriumstiere bei oraler Infektion nicht in der Weise wie Menschen erkranken.

Aus den angeführten Gründen sind Erfahrungen des Einzelnen, die auf persönlichem Eindruck beruhen, für die Praxis der Seuchenbekämpfung nützlich.

In Deutschland wurden m. W. die Impfstoffe in zahlreichen Instituten aus einer Anzahl von Stämmen, die meist von einem bestimmten Institut geliefert waren, hergestellt und waren dementsprechend verhältnismäßig einheitlich zusammengesetzt nach Art der einzelnen verwendeten Ausgangsstämme (Laboratoriumskulturen). Nicht gleichmäßig waren sie ihrer äußeren Beschaffenheit nach. Man braucht bloß einmal einige Impfstoffproben verschiedener Herkunft miteinander zu vergleichen und kann leicht die Unterschiede im Farbton, der von der Farbe des zur Kultur verwendeten Nährbodens herrührt, und Durchsichtigkeit, die mit dem Gehalt an Bakterien zusammenhängt, feststellen.

Manche ältere Impfstoffe, insbesondere wenn sie nicht bei kühler Temperatur aufbewahrt werden konnten — und das ist während des Sommers kaum dauernd möglich — zeigen eine Aufhellung, die auf autolytischer Veränderung der Bakterienleiber beruht. Ungermann hat die Selbstauflösung mikroskopisch im gefärbten Präparat nachgewiesen. Er konnte

in alternden Choleraimpfstoffen eine bemerkenswerte fortschreitende Abnahme der Bakterienleiber feststellen. Bei Typhusimpfstoffen fand nur eine geringfügige Abnahme statt. Auf Grund von Tierversuchen nimmt er an, daß Choleraimpfstoffe in ihrer immunisatorischen Wirkung etwa 6 Monate gleichwertig bleiben und bis zu 14 Monaten nur sehr wenig abnehme<sup>1</sup>. Er setzt dabei wahrscheinlich eine einwandfreie Aufbewahrung des Impfstoffes voraus. Die Aufbewahrung läßt aber in der Praxis besonders bei Versendung des Impfstoffes über weite Wegstrecken bei schlechten Verkehrsverhältnissen oder in heißen Klimaten meist recht viel zu wünschen übrig. Man wird daher rein empirisch die Altersgrenze für Impfstoffe in heißem Klima herabsetzen. Andererseits wird man in verkehrsarmen tropischen Ländern älteren Impfstoff in Ermangelung von frischem doch gelegentlich verwenden müssen.

Jedem Fachmann ist bekannt, daß die verschiedenen Stämme, die wir beim Typhus oder der Cholera züchten, besonders solange sie noch nicht durch wiederholtes Überimpfen und längeres Aufbewahren in Laboratoriumskulturen degeneriert sind, sich in ihren feineren biologischen Eigenschaften verschieden verhalten; ich erinnere an die Verschiedenheit der Agglutinationsart und des Endtiters, des Bakterizidiversuchs, der Virulenz, der Toxin- bzw. Endotoxinbildung, gewisser chemischer Reaktionen (Cholerarotreaktion Gelatineverflüssigung) usw.; so sind sie auch bezüglich ihrer immunisatorischen Wirkung verschieden. Ein Verhalten, das aus der Vakzinebehandlung der Furunkulose und anderer Erkrankungen schon länger bekannt ist. Denn ein Impfstoff, der aus den Staphylokokken usw. des Patienten selbst stammt (sogenanntes Autovakzin), ist viel wirksamer als die fabrikmäßig hergestellten polyvalenten Staphylokokken- usw. -Vakzins.

Da wir bei der Typhus- und Cholerabekämpfung die Impfstoffe nicht zur Behandlung der Erkrankten anwenden, sondern zur Vorbeugung bei Gesunden, müssen wir von Autovakzins absehen. Wir können jedoch den Begriff Autovakzin in epidemiologischem Sinne erweitern, indem wir ihn nicht auf die Person, sondern auf die Epidemie selbst beziehen und bei der Impfstoffherstellung die aus den ersten festgestellten Erkrankungsfällen gezüchteten Stämme zur Bekämpfung des Seuchenausbruchs selbst verwenden. Für solche Impfstoffe könnte man, um den irreführenden Ausdruck Vakzin zu vermeiden, die Bezeichnung epidemieeigene Impfstoffe gebrauchen im Gegensatz zu den sonst hergestellten epidemiefremden Impfstoffen, die entweder Mischimpfstoffe oder selektioniert (Babes) sein können. Letztere Bezeichnung ist für die Impfstoffe angewendet worden, die aus einzelnen im Tierexperiment erprobten, reichlich und schnell antikörperbildenden Bakterienkulturen bestehen.

Dies Verfahren des epidemieeigenen Impfstoffes ist von mir 1914 in Deutsch-Südwestafrika bei der Typhusbekämpfung angewendet worden durch Herstellung des Impfstoffes aus 6 verschiedenen von Deutschen und Eingeborenen frisch gezüchteten Typhusstämmen. Derselbe Grundsatz konnte von 1916 an bei einer türkischen Armee in Mesopotamien anlässlich auftretender Cholerafälle durchgeführt werden, da Seuchenbekämpfung und Impfstoffherstellung in einer Hand vereint war. Mehrere verschiedene immer möglichst frisch gezüchtete epidemieeigene Stämme von Cholera-kranken, -Leichtkranken und -Bazillenträgern wurden zur Impfstoffherstellung benutzt und so die aufgetretene Seuche mit ihren eigenen Waffen bekämpft. Auch der Typhusimpfstoff stammte von den wenigen in Mossul zur Beobachtung gelangten Typhuskranken.

Weber kommt in seiner 1916 erschienen Arbeit zur Frage der Typhus- und Choleraschutzimpfung auf Grund seiner Versuche zu dem Ergebnis, daß gegen die Verwendung von Typhusstämmen, die seit einem oder mehreren Jahren im Laboratorium fortgezüchtet sind, zur Impfstoffbereitung nichts einzuwenden ist, wenn sie im Tierversuch gut antigen wirken; dagegen empfiehlt er 1917 in seiner zweiten Mitteilung möglichst frische Cholera-kulturen zur Choleraimpfstoffherstellung.

Ungermann empfiehlt in seiner Arbeit zur Technik der Impfstoffbereitung, die ich erst nach Rückkehr aus Mesopotamien im Frühjahr 1919 gelesen habe, möglichst frisch isolierte Kulturen zur Impfstoffherstellung zu verwenden, und zwar, von ähnlichen Erwägungen wie ich ausgehend, am besten solche, die aus derjenigen Epidemie genommen wurden, gegen welche die Schutzimpfung ankämpfen soll, da wohl angenommen werden darf, daß in dem antigenen Charakter der Erreger der verschiedenen Epidemien Unterschiede, wenn auch nur geringen Grades, vorhanden sind.

Ich teile diese Auffassung, nur nehme ich an, daß die Unterschiede in den feineren biologischen Eigenschaften der einzelnen Bakteriensorten somit auch bei Typhus und Cholera erheblich sein können, wenn wir sie auch noch nicht mit unseren heutigen Mitteln der biochemischen Analyse immer nachzuweisen in der Lage sind. Wir kennen bereits die quantitative Verschiedenheit der Toxinbildung einzelner Diphtheriestämme und die großen Virulenzunterschiede der Pestkulturen, die eine Virulenzbreite vom avirulenten Stamm (Strong) bis zu den höchstvirulenten Lungenpeststämmen zeigen. Aber auch qualitative Unterschiede erheblicher Art sind uns bekannt, z. B. Geißellosigkeit sonst geißeltragender Bakterien, Toxinbildung bei sonst nur endotoxinbildenden Stämmen, Hämolysinbildung sonst nichthämolysinbildender Bakteriensorten usw.

Unter den in Mesopotamien vorliegenden überaus primitiven hygienischen Verhältnissen ließen sich die ersten Cholerafälle fast nie so rechtzeitig sanitätspolizeilich behandeln, daß nicht noch weitere Erkrankungen

einsetzen. An hygienischen Maßnahmen konnten wir nur Isolierung der Erkrankten und der festgestellten Bazillenträger, Unschädlichmachung der Fäkalien soweit möglich und gewisse Lagerquarantänenvorschriften durchführen. Wegen Fehlens der nötigen Kochgefäße und vor allem aus Mangel an Brennmaterial konnte das Trinkwasser nur bei wenigen Truppen abgekocht werden. Chemische Desinfektion des Trinkwassers war ebenfalls ausgeschlossen. Um so wichtiger erschien uns eine möglichst schnelle Durchimpfung der näheren und weiteren Umgebung der Erkrankten.

Die Typhus- und Choleraschutzimpfung ist bisher meist als allgemein vorbeugende Maßnahme, nur seltener in Gestalt der Umgebungsimpfung als wesentlicher Teil der Bekämpfung einer bereits ausgebrochenen Epidemie ausgeführt worden. Typhusschutzimpfungen in der Umgebung Typhuserkrankter habe ich im Frühjahr 1914 in Swakopmund begonnen. Wegen mangelnder gesetzlicher Unterlage konnten sie nicht in wünschenswertem Umfange zur Durchführung kommen, denn nur die, die sich freiwillig bereit erklärten, durften geimpft werden. Welche Gefahren hatte man bei der Umgebungsimpfung theoretisch zu fürchten? Höchstens die Impfung einiger Leute während der Inkubationszeit und die sogenannte negative Phase. Ich habe in Afrika keine auf die Impfung während der Inkubationszeit zurückgeführten Schädigungen beobachtet. Von einem Einfluß der negativen Phase, deren Existenz übrigens Pfeiffer und Friedberger verneinen habe ich nichts bemerkt. Doch war mein Material nicht hinreichend genug, um beweiskräftig zu sein.

Aus der Arbeit von Fürth, Pflugbeil, Oertel über Typhusschutzimpfung in Ostende habe ich nachträglich ersehen, daß Russel bereits 1911 eine Typhusepidemie der bürgerlichen Bevölkerung einer Stadt durch Schutzimpfung bekämpfte. Fürth und seine Mitarbeiter impften die Bevölkerung von Ostende und Umgebung im September 1915 mit polyvalenten, von verschiedenen deutschen Instituten gelieferten Typhusimpfstoffen zur Bekämpfung aufgetretener Typhuserkrankungen. Im September-Oktober 1915 ließ Abel in Jena anläßlich einer dort ausgebrochenen Typhusepidemie Schutzimpfungen in großem Maßstabe mit einem polyvalenten Impfstoff ausführen, „da die Impfung den einzigen positiven Schutz darstellt, den man den Bedrohten gewähren kann“. Er empfiehlt die Umgebungsimpfung bei Massenausbrüchen mit unüberblickbarer Verstreuung des Ansteckungstoffes. Die Schutzimpfung ist nach Abel in einfacher Weise ohne sorgsame gesundheitliche Voruntersuchung der Impflustigen und ohne Besorgnis vor einer Schädigung der Geimpften durchführbar. Hünermann berichtet über ein sehr großes Material; er fand, daß Typhusschutzimpfungen im Inkubationsstadium den Krankheitsverlauf nicht ungünstig beeinflussen, im Gegenteil in der Regel einen leichteren Verlauf zur Folge haben.

Auch Walko vertritt diese Auffassung, nur meint er, daß die Krankheit beim Impfen im Inkubationsstadium rascher und intensiver einsetzt.

Ein ausgezeichnetes Beobachtungsmaterial hatten Hegar und Möckel, die im Herbst 1916, als schon Erfahrungen über die Typhusschutzimpfungen im deutschen Heere gesammelt waren, anlässlich einer in der Heil- und Pflegeanstalt Wiesloch ausgebrochenen Typhusepidemie trotz dringenden Abratens von klinischer Seite, die Typhusschutzimpfung in ausgedehntem Maßstabe anwendeten, in der Absicht, die weitere Ausbreitung der Epidemie zu verhindern. Sie konnten bei der leichten Beobachtungsmöglichkeit ihrer Anstaltspfleglinge sehr wichtige Feststellungen machen. Wenn die sogenannte negative Phase praktisch bedeutungsvoll wäre, so hätte sie bei den zahlreichen Insassen der Anstalt durch Vermehrung der Krankheitszugänge bald nach der Impfung in Erscheinung treten müssen. Hegar und Möckel berichten indes das Gegenteil. Eine Reihe von Leuten wurden in der Inkubationszeit geimpft, es schadete ihnen nichts. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, daß die Schutzimpfung ohne Schaden während einer Epidemie vorgenommen werden kann und wahrscheinlich eine Milderung und Abkürzung der Epidemie zur Folge hat. Ende August 1917 bekämpfte Evers in Mihla bei Eisenach eine Typhusepidemie mittels Schutzimpfung. Von ca. 1500 Einwohnern stellten sich 892 freiwillig zur Impfung; ein Erfolg, der sich leider nicht verallgemeinern läßt. Nach Evers hat die Schutzimpfung nicht zuletzt zu dem guten Erfolge der schnellen Beendigung der Epidemie beigetragen. Auch Evers hält die Schutzimpfung für ein der wirksamsten Mittel der Typhusbekämpfung.

Hoffmann berichtet über den Schutz des deutschen Heeres gegen Cholera und nennt die geringe Morbidität der Truppen in choleraverseuchten Gebieten sowie die Herabsetzung der Sterblichkeit bei Cholera auf 20 bis 10 Prozent einen glänzenden Erfolg der systematischen Cholerenschutzimpfung. In verseuchten Ortschaften wurden zur direkten Krankheitsbekämpfung Schutzimpfungen der Zivilbevölkerung durchgeführt mit dem Erfolg, daß die Seuche nach kurzer Zeit verschwand. Kaup spricht sich in gleicher Weise über den vorzüglichen Erfolg der Cholerenschutzimpfung im österreichisch-ungarischen Heer aus.

Choleraumgebungsschutzimpfungen wurden in Mesopotamien grundsätzlich von mir vorgenommen bei auftretenden Erkrankungsfällen, wenn die allgemeine vorbeugende terminmäßige Schutzimpfung länger als etwa 2 Monate zurücklag, oder, wie es häufiger der Fall war, durchkommende Truppenteile nicht regelmäßig geimpft waren. Auch bei der Zivilbevölkerung in Mossul wurden Umgebungsimpfungen bei Choleraausbruch zum Teil durchgeführt.

Kersten berichtet von Umgebungsimpfungen anlässlich eines Choleraausbruchs und fand keinerlei Nachteile dadurch; er hält sie vielleicht sogar für therapeutisch wertvoll bei Leuten, die sich bereits im Inkubationsstadium befinden.

Auf Grund der Beobachtung einer Reihe von Choleraerkrankungsfällen während einer Epidemie in Mossul habe ich nun den Eindruck gewonnen, daß der Impfstoff aus frisch an Ort und Stelle isolierten Stämmen (epidemie-

eigener Impfstoff) eine höhere immunisatorische Wirkung ausübte als aus Deutschland bezogener oder in Konstantinopel hergestellter. Hierbei ist das Alter des Impfstoffs, die klimatischen Einwirkungen während des Lagers und Transports mit zu berücksichtigen.

Die Zahl der wirklich Erkrankten war in Mossul trotz der erheblichen Infektionsgefahr bei mangelnden hygienischen Einrichtungen und infolgedessen notgedrungen Weise lückenhafter Seuchenbekämpfung im Verhältnis zu den gesund gebliebenen recht gering. Die mit frischem Impfstoff Mossuler Herkunft früher prophylaktisch Geimpften erkrankten nach späterer natürlicher Infektion während der länger dauernden Epidemie meist nur unter leichteren Symptomen, oder wurden nur durch die bakteriologische Untersuchung als Bazillenträger festgestellt. Die mit anderweitig hergestelltem (epidemiefremdem) Impfstoff Geimpften zeigten im allgemeinen ein nicht so leichtes Krankheitsbild. Diese Beobachtung einer günstigeren Wirkung epidemieeigenen Impfstoffes trägt vielleicht dazu bei, die von einigen Forschern trotz prophylaktischer Impfungen beobachteten Mißerfolge aufzuklären. Es ist eine eigene Sache, Epidemien miteinander zu vergleichen, aber vielleicht beruht der geringe Erfolg der Typhusschutzimpfung der deutschen Truppen in Südwestafrika während des Hereroaufstandes im Gegensatz zu dem von mir beobachteten günstigen Erfolg der Typhusschutzimpfung während des Krieges 1914/15 — abgesehen von der höheren Erhitzung des Impfstoffes — zum Teil darauf, daß früher epidemiefremder deutscher Impfstoff verwendet wurde.

Es wäre erwünscht, wenn etwaige Beobachtungen anderer Autoren mit epidemieeigenen Impfstoffen veröffentlicht würden.

Bei der Seuchenbekämpfung durch Schutzimpfung wird die Impfung von Zeit zu Zeit wiederholt. Für die Choleraimpfung war ein dreimonatlicher Turnus mit 1·0 ccm, für die Typhusschutzimpfung ein sechsmonatlicher Turnus mit 0·5 ccm angeordnet. Um Impflingen und Ärzten möglichst Zeit zu sparen, wurde, wie es auch andere Autoren gemacht haben, zur Vermeidung von zwei Impfterminen die halbjährliche Typhusimpfung zu gleicher Zeit mit der vierteljährlichen Choleraimpfung vorgenommen. Der Impfstoff wurde in dem entsprechenden Verhältnis von 1 Teil Typhus- und 2 Teilen Choleraimpfstoff in der beim Impftermin etwa benötigten Menge gemischt und 1·5 ccm der vorher gut geschüttelten Mischung injiziert. Die Mischung fand möglichst steril im Laboratorium statt etwa 2 Tage vor dem Impftermin, um Keime aus der Luft, die doch beim Umfüllen in den Impfstoff hineingelangt sein konnten, der desinfizierenden Einwirkung der  $\frac{1}{2}$ prozentigen Karbolsäure hinreichend lange auszusetzen. Der Forderung Wal-  
kos, Mischimpfstoff in staatlichen serotherapeutischen Anstalten gebrauchts-

fertig herzustellen, möchte ich mich nicht anschließen, da vielleicht doch Umsetzungen nicht erwünschter Art in länger lagernden Mischimpfstoffen auftreten könnten. Im Frieden wird wohl immer Gelegenheit sein, den Impfstoff einige Tage vor der Benutzung steril zu mischen; außerdem wird es nur selten vorkommen, eine Mischepidemie von Cholera und Typhus zugleich bekämpfen zu müssen. Unter militärischen Verhältnissen kann die Mischung in den Laboratorien der Hygieniker oder der Sanitätsdepots erfolgen.

Impfeschädigungen durch diese kombinierte Impfung sind, abgesehen von Temperatursteigerungen bei Einzelnen, nicht zur Beobachtung gelangt. Die Impfungen werden zweckmäßig nachmittags etwa gegen 4 Uhr vorgenommen, so daß die auftretenden Reaktionen in der Nacht abklingen können. Die halbjährlichen kombinierten Typhus-Choleraschutzimpfungen wurden im Herbst auf September oder spätestens Anfang Oktober und dementsprechend im Frühjahr auf März oder Anfang April gelegt, da der Unterleibstyphus in Mesopotamien während meines dreijährigen Aufenthaltes dort hauptsächlich als Herbstkrankheit, und zwar nur in wenigen Fällen auftrat. Auf diese Weise hatten die Impflinge während des voraussichtlichen Typhusbegins eine möglichst große Menge Schutzstoffe in ihrem Körper. Diese Termine (März, Juni, September, Dezember) paßten auch gut für die Cholera, da wir die ersten Cholerafälle meist Anfang Juli erwarteten, doch trat die Cholera auch zu anderen Jahreszeiten auf.

Bei dem sehr schwierigen Nachschub von Sanitätsmaterial mußte auch bei der Impfstoffherstellung in gewisser Weise mit Ersatzmitteln gearbeitet werden. Die mehrere Hektoliter betragende Impfstoffmenge konnten wir nicht in kleine Medizingläser abfüllen, da wir keine zur Verfügung hatten. Wir benutzten Wein- und Bierflaschen; diese haben den Vorzug, auf schwierigen Transporten nicht so leicht zu zerbrechen, den Nachteil, daß sie meist  $\frac{3}{4}$  Liter und mehr fassen. Da selbst Wein- und Bierflaschen häufig nicht in der nötigen Menge zu beschaffen waren, halfen wir uns damit, den Choleraimpfstoff in doppelter Konzentration herzustellen und nur die halbe Dosis injizieren zu lassen. Nachteile sind dadurch nicht entstanden. Die Reinigung der Flaschen erfolgte vor der Sterilisierung durch einheimisches Personal und bedurfte sehr eingehender Überwachung. Korke waren nicht aufzutreiben; wir ließen als Ersatz Stopfen aus Pappelholz dreheln. Sie wurden ausgekocht, mit sterilem Tupfermull in einfacher Lage umhüllt, auf die mit Impfstoff gefüllten Flaschen gesetzt, fest darauf gebunden und in Ermangelung von Siegellack und Paraffin mit Bienenwachs gedichtet. Dieses Verfahren hat sich in mehrjähriger Praxis als Ersatz bewährt.

Die Technik bei Massenimpfungen — wir hatten manchmal eine ganze



Division an einem Nachmittag gegen Cholera zu impfen — war folgende: Ein Arzt, drei in der Impftechnik gut ausgebildete Gehilfen (wegen Mangels an Ärzten mußte dies geschehen), außerdem zwei Gehilfen zur Jodierung der Impfstellen bildeten das nötige Personal. Zwei kleine Tische, 4 bis 5 sterilisierte Rekordspritzen von je 5 ccm, etwa 120 Kanülen, 2 Porzellanschalen mit flachem Boden und Glasdeckel (Petrischale), 8 kleine Desinfektionsschalen (Petrischalen), eine Flasche mit Desinfektionsmittel für die Kanülen, 2 Flaschen mit Jodtinktur und 2 mit Wattebausch armierte Holzstäbchen, der erforderliche Impfstoff sowie Waschgerät bildeten das nötige Material. Die Impfer nehmen an der Schmalseite der Tische Aufstellung, die Impflinge werden in Reihen zu vier hintereinander gruppiert, machen die Brust frei und treten nach der Desinfektion der Impfstelle (Unterschlüsselbeingrube) an den Impfer heran. Die Impfer stehen mit gefüllter Spritze bereit, wechseln nach jeder Impfung die Kanüle, Impfstoff füllen sie nach jeder fünften Impfung auf. Vor Beginn der Impfung sind die Kanülen durch Kochen sterilisiert, während der Impfung werden sie der Reihe nach in die Desinfektionsflüssigkeit gelegt, wo sie etwa 10 Minuten verbleiben (1916 diente noch 80prozentiger Alkohol, später wegen Mangels an Spiritus 3 bis 5prozentige Karbollösung als Desinfiziens), indem immer die zuerst hineingelegte und alsdann die nächste Kanüle usw. wieder benutzt wird. Irgendwelche Nachteile dieser Desinfektionsmethode sind trotz vieler tausender von Impfungen nicht zur Beobachtung gelangt. Ein ständiges Auskochen der Kanülen verbot sich wegen Zeitmangels, Ersparnis von Brennmateriale, vor allem aber auch wegen zu starker Abnutzung der nicht mehr tadellos vernickelten Kanülen.

Militärische Massenimpfungen, wie sie im Kriege nötig waren, sind hoffentlich in diesem Umfange vorläufig nicht wieder erforderlich. Aber zur Seuchenbekämpfung in der Zivilbevölkerung sollten Schutzimpfungen der besonders gefährdeten Personen, ferner auch der näheren und weiteren Umgebung wie der Bewohner des verseuchten Hauses, der verseuchten Straße, der verseuchten Ortschaft, des verseuchten Stadtteils in weitestem Maße vorgenommen werden. Nebenher müßten die sonstigen Bekämpfungsmaßnahmen erfolgen. Bei solchen Umgebungsimpfungen sollte nach Möglichkeit Impfstoff aus Kulturen der betreffenden Epidemie selbst (epidemieeigener Impfstoff) verwendet werden. Ist besondere Eile geboten, so kann mit einem vorhandenen nicht zu alten epidemiefremden Impfstoff begonnen und der schnell hergestellte epidemieeigene Impfstoff bei der doch erforderlichen Nachimpfung mit verwendet werden. Zur Durchführung der Umgebungsimpfungen müßten einige Zusätze in die Seuchengesetze aufgenommen werden, die den beamteten Arzt ermächtigen, Impfungen bei besonders gefährdeten Personen usw. anzuordnen. Eine solche Vollmacht gibt bereits

der hamburgische Staat dem Hafendarzt. § 22 der Hafendarordnung vom 30. 6. 1897 lautet: Der Hafendarzt ist befugt, alle Isolierungen, Ausschiffungen, Desinfektionen, Impfungen und sonstige Maßnahmen, welche ihm im Interesse der öffentlichen Gesundheitspflege erforderlich scheinen, an Bord anzuordnen und erforderlichenfalls mit Hilfe der Hafendarpolizei ausführen zu lassen.

### **Zusammenfassung.**

1. Bei der Typhus- und Choleraschutzimpfung scheint die Verwendung epidemieeigenen Impfstoffes, hergestellt aus mehreren Kulturen der ersten zur Beobachtung gelangten Krankheitsfälle der betr. Epidemie, wirksamer zu sein als fabrikmäßig hergestellter Impfstoff aus Kulturen anderer Herkunft (epidemiefremder Impfstoff). Dieser Befund kann vielleicht mit zur Erklärung dienen für die von einigen Forschern trotz prophylaktischer Schutzimpfungen beobachteten Mißerfolge.

2. Es werden einige technische Bemerkungen über Impfstoffherstellung, kombinierte Typhus- und Choleraschutzimpfung und über Massenimpfungen mitgeteilt.

3. Es wird empfohlen, auch bei der Typhus- und Choleraabekämpfung unter der Zivilbevölkerung die Umgebungsimpfungen möglichst mit epidemieeigenem Impfstoff in weitem Umfang auszuführen. Zur Durchführung der Umgebungsimpfungen müßten entsprechende Zusätze in die Seuchengesetze aufgenommen werden.

### Literaturverzeichnis.

- Abel, *Öffentliche Gesundheitspflege*. II. 1917. S. 469.  
 Evers, *ebenda*. III. 1918. S. 309.  
 Friedberger. *Berl. klin. Wochenschr.* 1917. S. 597; *Wien. med. Wochenschr.* 1917. Nr. 51.  
 Derselbe, *Zeitschrift f. Immunitätsforschung*. Bd. XXVIII. S. 119.  
 Fürth, Pflugbeil, Oertel. *Diese Zeitschr.* 1917. Bd. LXXXIII.  
 Hegar und Möckel. *Münchn. med. Wochenschr.* 1918. S. 695.  
 Hoffmann, *ebenda*. 1916. S. 777.  
 Hünermann. *Congreß f. innere Medizin*. Warschau 1916.  
 Joetten. *Diese Zeitschr.* 1917. Bd. LXXXIII. S. 276.  
 Kaup, *Münchener med. Wochenschrift*. 1916. S. 778.  
 Kersten. *Münchn. med. Wochenschr.* 1918. S. 563.  
 R. O. Neumann. *Arch. f. Hygiene*. 1915. Bd. LXXXIV.  
 R. Pfeiffer. *Münchn. med. Wochenschr.* 1918. S. 979.  
 L. Schwarz. *Ebenda*. 1916. S. 726.  
 Ungermann. *Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt*. 1917. S. 376.  
 Walko. *Münchn. med. Wochenschr.* 1916. S. 1461.  
 Weber. *Diese Zeitschr.* 1916. Bd. LXXXII. S. 351; 1917. Bd. LXXXIV. S. 425.  
 E. Weil. *Wien. med. Wochenschr.* 1917. Nr. 32/33.

[Aus dem Institut für Hygiene und Bakteriologie der Deutschen  
Medizinschule in Schanghai.]  
(Leiter: Prof. Dr. Dold.)

Über das Verhältnis der tatsächlichen  
zur theoretisch möglichen Gefahr der Keimübertragung  
durch Fingerberührungen (illustriert am Typhusbacillus).

Von

Hermann Dold und Chen Yü Hsiang.

Die Übertragung von Krankheitskeimen durch den unmittelbaren oder mittelbaren Kontakt spielt bekanntlich eine große Rolle bei allen jenen Infektionskrankheiten, bei welchen die Erreger entweder von vornherein auf der Körperoberfläche zahlreich vorhanden sind (Haut- und Haarkrankheiten) oder aber irgendwie, meist durch die Exkrete, in größeren Massen nach außen befördert werden. Die Bedeutung, welche dieser Kontaktinfektion zukommt, ist wohl am eingehendsten beim Abdominaltyphus studiert worden; sie spielt hier nach den übereinstimmenden Angaben aller Untersucher eine wichtige, ja die wichtigste Rolle. So betrafen nach Frosch<sup>1</sup> von 978 beobachteten und aufgeklärten Typhusfällen 642 = 65·6 Prozent Kontaktinfektionen und von v. Drigalski<sup>2</sup> wird für die Jahre 1904 bis 1909 die Anzahl der Kontaktfälle im Typhusbekämpfungsgebiet zu 64·7 Prozent angegeben.

Wie Klinger<sup>3</sup> feststellte, erfolgt bei der Kontaktinfektion die Übertragung in den weitaus meisten Fällen durch infizierte Hände, nämlich unter 1397 beobachteten Typhusfällen 1315mal. Ähnlich dürften die Verhältnisse für die anderen Darminfektionskrankheiten liegen. Es muß allerdings bemerkt werden, daß derartige Feststellungen der Natur der Sache nach

<sup>1</sup> Siehe Kirchner, *Klin. Jahrbuch.* 1908. Bd. XIX.

<sup>2</sup> v. Drigalski, *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* 1912. Bd. XI.I. Denkschrift.

<sup>3</sup> Klinger, *Ebenda.* Bd. XXX. S. 584.

nicht auf exakten Beweisen, sondern nur auf Vermutungen, Schätzungen und Wahrscheinlichkeiten, die oft an Gewißheit grenzen, beruhen. Trotzdem dürfte die ungefähre Richtigkeit dieser Angaben nicht zu bezweifeln sein.

Man nimmt also — sicherlich mit Recht — allgemein an, daß durch Hände und besonders durch die Finger Krankheitskeime direkt und indirekt, d. h. durch Vermittlung irgendeines unbelebten Gegenstandes häufig übertragen werden. Diese Annahme stützt sich nicht bloß auf epidemiologische Beobachtungen, sondern auch auf experimentelle Erfahrungen, nämlich auf gelungene Infektionen durch Aufbringen der betreffenden Erreger auf die Haut oder Schleimhaut von Versuchstieren. Bei diesen Experimenten sind aber die natürlichen Bedingungen und Verhältnisse wenig oder gar nicht berücksichtigt worden, indem erstens die Zahl der aufgestrichenen Keime meist eine übertrieben große war, oder zweitens die Keime nicht durch einfaches Berühren aufgestrichen, sondern mehr oder weniger energisch eingerieben wurden, oder drittens das Aufbringen der Keime nicht mit dem nackten, sondern mit einem behandschuhten Finger oder mit einem Instrument erfolgte.

Soweit wir die Literatur hier überblicken können, sind Keimübertragungsversuche durch Berührungen mit dem nackten Finger und unter möglicher Nachahmung der natürlichen Verhältnisse und Bedingungen noch nicht gemacht worden.<sup>1</sup> In der Absicht, diese Lücke auszufüllen, haben wir die folgenden Versuche angestellt, von denen wir einen genaueren Einblick in diese Art von Keimübertragung erhofften. Die Oberflächenbeschaffenheit der Haut, ihr Gehalt an vielleicht nicht ganz indifferenten Sekretstoffen, und vor allem die flüchtige Natur der im täglichen und gesellschaftlichen Leben üblichen Hautberührungen rechtfertigen von vornherein die Erwartung gewisser Besonderheiten bei dieser Art von Keimübertragung. Im Speziellen kam es uns darauf an, zu ermitteln, wie viele von den absichtlich auf einen bestimmten Fingerbezirk gebrachten Infektionskeime unter den wechselnden Versuchsbedingungen durch direkte und indirekte Berührungen als lebensfähige Keime tatsächlich weiter übertragen werden. Als Testobjekt benützten wir Typhusbazillen und betrachteten als Kriterium ihrer Lebensfähigkeit ihr Vermögen, auf der Endoplatte zu einer Kolonie auszuwachsen. Wir sind uns dessen wohl bewußt, daß dies ein willkürlicher Maßstab ist, aber es ist immerhin ein, wie wir glauben, praktisch brauchbarer Maßstab.

<sup>1</sup> Ähnliche Untersuchungen, jedoch von anderen Gesichtspunkten ausgehend, hat Ostermann beim Tuberkelbacillus angestellt. (A. Ostermann, Die Bedeutung der Kontaktinfektion für die Ausbreitung der Tuberkulose. *Diese Zeitschrift*. 1908. Bd. LX. S. 400.)

der es ermöglicht, experimentell eine zahlenmäßige Vorstellung von den bei derartigen Keimübertragungen waltenden Verhältnissen zu gewinnen.

Technik: Bei den hier mitgeteilten Versuchen haben wir in der Regel Typhusbazillen von demselben Stamm, und zwar 18stündige in der gewöhnlichen Nährbouillon gezüchtete Kulturen verwendet. Bei einer Versuchsreihe wurde eine 10tägige Agarkultur des Typhusbacillus, bei einer anderen Versuchsreihe Typhusstuhlmaterial benutzt. Die notwendigen Verdünnungen wurden mit einer sterilen Flüssigkeit, die zur Hälfte aus Bouillon, zur andern Hälfte aus physiologischer Kochsalzlösung bestand, hergestellt. Die Verdünnungen wurden derartig gewählt, daß eine kleine Öse (in den Protokollen „Minimalöse“ genannt) zu einer Agarplatte verarbeitet oder auf einer Endplatte ausgestrichen, noch gut zählbare isolierte Kolonien lieferte.

Da fast in allen Versuchsreihen auch ein Ausstreichen mit dem Finger erfolgte, wurde darauf geachtet, daß die Hände und Finger der am Versuch beteiligten Person nicht etwa noch Spuren von Desinfizienten von einer vorausgegangenen Händedesinfektion her enthielten, und um ganz sicher zu gehen, wurde in der Regel vor Ausführung des Versuches eine gründliche Seifenwaschung und Wasserspülung der Hände vorgenommen.

Eine Versuchsreihe spielte sich im allgemeinen folgendermaßen ab: Zunächst wurde von der frisch hergestellten Typhusbouillonkulturverdünnung eine Minimalöse zu einer gewöhnlichen Agarplatte verarbeitet und eine zweite Minimalöse auf einer Endplatte in der üblichen Weise mit einem Glasstabe verstrichen. Diese beiden Platten dienten dazu, festzustellen, wieviel Keime in einer Minimalöse zur Zeit der Untersuchung enthalten waren; sie gaben also Aufschluß über die theoretisch mögliche Größe der Infektionsgefahr. Unmittelbar darauf wurden die eigentlichen Versuche angestellt, indem der Inhalt einer Minimalöse (es wurde selbstverständlich immer dieselbe Öse benützt) auf dem Tastballen eines Fingers, und zwar auf einer etwa 1 qcm großen Fläche vollständig ausgebreitet wurde, worauf die Versuchsperson mit dieser Fingerpartie entweder sofort oder nach bestimmten Zeitintervallen in der weiter unten näher beschriebenen Weise über eine Endplatte strich. In anderen Versuchsreihen wurde mit der infizierten Fingerpartie erst ein lebloser Gegenstand kräftig berührt (Glas<sup>1</sup>, Holz<sup>2</sup>, Papier<sup>3</sup>, Leder<sup>4</sup>, Stoff<sup>5</sup>, Metall<sup>6</sup>), worauf dann ein anderer Finger

<sup>1</sup> Glas, nämlich Objektträgerglas.

<sup>2</sup> Holz, und zwar gewöhnliches nicht poliertes Holz.

<sup>3</sup> Papier, und zwar mäßig glattes, ziemlich festes Papier (chines. Papiergeld).

<sup>4</sup> Leder, und zwar weiches Handschuhleder (sämisch, mit Alaun behandeltes Leder).

<sup>5</sup> Stoff, und zwar teils Leinen, teils Baumwollstoff (weiß).

<sup>6</sup> Metall, und zwar vernickelte Messer oder andere vernickelte Instrumente.

wiederum diese infizierte Stelle des Gegenstandes berührte und schließlich teils sofort teils nach bestimmten kurzen Zeitintervallen mit der infizierten Hautpartie (Fingerballen) über eine Endplatte strich. Oder es wurde der zuerst infizierte Finger sofort oder nach bestimmten Zeitintervallen von einem zweiten Finger (Fingerballen) berührt, worauf der letztere auf der Endplatte ausgestrichen wurde.

Alle diese Arbeiten wurden im zerstreuten Tageslicht des Laboratoriums — unter sorgfältiger Vermeidung jeder direkten Sonnenbestrahlung — ausgeführt. Die Temperatur bewegte sich zwischen 18 bis 26°, die Luftfeuchtigkeit zwischen 66 bis 90 Prozent.

Unter „Berührung“ möchten wir ein ziemlich energisches Abtupfen der betreffenden infizierten Stelle mit dem Fingerballen verstanden wissen, etwas energischer vielleicht als es unter praktischen Verhältnissen die Regel ist.

Es bedarf wohl kaum einer besonderen Hervorhebung, daß stets peinlich darauf geachtet wurde, daß der Inhalt der Minimalöse in jedem Falle vollständig zur Aussaat kam.

Das Ausstreichen mit dem Finger auf der Endplatte geschah in der Weise, daß der infizierte Teil des Tastballens unter mäßigem Druck langsam über die Fläche der Endplatte geführt wurde, wobei wir die ersten Striche über den Durchmesser der Platte legten. Dieser Modus wurde gewählt, weil mit dem ersten Striche, falls er richtig ausgeführt ist, die meisten Keime übertragen werden, und es darum vorteilhaft ist, für diesen Strich die längste Fläche zur Verfügung zu haben. Die weiteren Striche wurden dann in geeigneten Abständen gleichmäßig nach oben und unten verteilt. Es wurden in der Regel 9 bis 10 Striche angelegt. Selbstverständlich achteten wir darauf, daß immer die gesamte infizierte Fläche des Fingerballens abgestrichen wurde, was bei unserer Versuchsanordnung keinerlei Schwierigkeiten machte. Die immer wiederkehrende Beobachtung, daß die Zahl der übertragenen Keime im allgemeinen in der Reihenfolge der Striche abnahm, war uns ein willkommenes Zeichen für die Zuverlässigkeit der Methode.

Sehr wichtig ist, daß die Endplatten vor der Beimpfung mit dem Finger vollständig trocken sind, sonst erhält man statt der gewünschten isolierten Kolonien schmierige Streifen. Solche fehlerhaften Versuche haben wir stets ausgeschaltet. Im folgenden sind nur Versuche aufgeführt, bei denen die Kolonien gut isoliert gewachsen waren, so daß über die Zahl der aufgefundenen Keime keine Zweifel bestehen konnten.

Die Platten, sowohl die Agar- als auch die Endplatten, verweilten 24 bis 48 Stunden im Brutschrank, ehe ihr Koloniengehalt ermittelt wurde; auf etwaige später noch sich entwickelnde Kolonien wurde geachtet.

Wir identifizierten die Typhuskolonien außer durch ihr typisches Aussehen auf der Endplatte und ihre morphologischen Merkmale immer auch noch durch die Agglutination. In zweifelhaften Fällen wurden Kulturen angelegt.

Nach dem Gesagten dürfte es nicht schwierig sein, die Tabellen in ihren Einzelheiten zu verstehen. In der Versuchsreihe 1 bedeuten z. B. die Angaben bei Versuch Nr. 3, daß eine Minimalöse der auf 1:6000 verdünnten Typhusbouillonkultur zunächst auf einen Finger (Fingerballen) gebracht wurde. Mit dieser infizierten Stelle des Fingerballens haben wir sodann ein Stück Holz durch Berühren infiziert; nach einer Minute wurde diese infizierte Stelle des Holzes wieder mit einem anderen Finger berührt, worauf die nunmehr infizierte Partie dieses Fingers in der oben näher beschriebenen Weise über eine Endplatte gestrichen wurde.

Betrachten wir nunmehr die Ergebnisse unserer Versuche, wie sie in den Versuchsreihen 1 bis 13 zusammengestellt sind, so sei zunächst die Tatsache hervorgehoben, daß überall da, wo wir zwecks Ermittlung der tatsächlichen Größe der Infektionsgefahr eine Minimalöse sowohl zu einer Agarplatte verarbeitet als auch auf einer Endplatte ausgestrichen haben, die Endplatte regelmäßig bedeutend weniger Keime auswachsen ließ als die Agarplatte. So waren in den Versuchsreihen 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 und 11 die entsprechenden Kolonienzahlen auf der Agarplatte und auf der Endplatte 62 und 22; 63 und 47; 86 und 61; 275 und 335; 185 und 147; 122 und 60; 180 und 132; 70 und 63; 37 und 30; 35 und 20; 38 und 23. Ferner ergab sich in der aus je 5 Einzelversuchen sich zusammensetzenden Versuchsreihe 10 für die in der Agarplatte gewachsenen Kolonienzahlen ein Mittelwert von 353, während für die auf der Endplatte gewachsenen Kolonienzahlen ein Mittelwert von 261 ausgerechnet wurde. Diese beträchtliche und regelmäßige Differenz läßt zwei Erklärungsmöglichkeiten zu: 1. der Endonährboden liefert ungünstigere Wachstums- und Ernährungsverhältnisse oder 2. beim Beimpfen eines Nährbodens durch Aufstreichen des Materials geht ein Teil der auf den Nährboden gebrachten Keime zugrunde und nur ein Teil vermag zu einer Kolonie auszuwachsen. Um zu entscheiden, welche dieser beiden Möglichkeiten als tatsächlicher Faktor in Betracht kommt, haben wir in einer besonderen Versuchsreihe an ein und demselben Nährboden (gewöhnlicher Agar) beide Impfverfahren unter Verwendung gleicher Aussaatmengen angewandt. Wir haben von derselben Typhusbouillonverdünnung einerseits je eine Öse auf einer Anzahl von Agarplatten in der üblichen Weise mit einem Glasstabe verstrichen, andererseits je eine Öse durch Vermischen mit dem Agar zu Platten verarbeitet. Das Ergebnis, welches in Versuch 14 zu-



sammengestellt ist, entspricht den früheren Beobachtungen: Beim Beimpfen der Agarplatten durch Ausstreichen des Materials auf der Oberfläche kommen bedeutend weniger Keime zur Entwicklung als beim Beimpfen desselben Agars durch Vermischen des Impfmateri als mit dem Nährboden. Es ist also die Methode des Ausstreichens auf der Oberfläche, welche in der Hauptsache den beträchtlichen Verlust an lebensfähigen Keimen bedingt, ein Umstand, der — nebenbei bemerkt — den Wert der auf Oberflächenbeimpfung beruhenden diagnostischen Methoden wesentlich vermindert.

Betrachten wir weiterhin die kulturelle Ernte, die sich aus derselben Aussaat (1 Minimalöse) ergab, wenn das Material mit dem nackten Fingerballen auf einer Endoplatte ausgestrichen wurde. Wie die Versuchsreihen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 12 und 20 deutlich zeigen, wuchsen auf den mit dem nackten Finger beimpften Platten regelmäßig bedeutend weniger als auf den mit einem Glasstab beimpften Endoplaten, von den gewöhnlichen Agarplatten gar nicht zu reden. Eine einzige Ausnahme wurde in der Versuchsreihe 7 beobachtet, wo auf der mit dem Finger beimpften Platte etwas mehr Keime wuchsen wie auf der mit dem Glasstab beimpften (74:60); trotzdem tritt auch hier die beträchtliche Verminderung, welche die Zahl lebensfähiger Keime durch das Ausstreichen mit dem Finger erleidet, deutlich in die Erscheinung, wenn man die auf der gewöhnlichen Platte gewachsenen Keime (122) zum Vergleich heranzieht. Um diese Verhältnisse noch klarer zu erkennen, haben wir noch zwei besondere größere Versuchsreihen (10 und 11) gemacht, deren Ergebnisse die früheren Beobachtungen bestätigen. So waren in der Versuchsreihe 10 die aus je 5 Einzelversuchen gewonnene mittlere Kolonienzahl für die gewöhnliche Agarplatte 353, für die mit dem Glasstab ausgestrichene Endoplatte 261 und für die mit dem nackten Finger beimpften Endoplaten 121.

Wenn man die mit einer Minimalöse Typhusbouillonkultur infizierten Finger (Fingerballen) nach einer Minute mit einem anderen Finger (Fingerballen) energisch berührt, und mit diesem sekundär infizierten Fingerballen sofort eine Endoplatte beimpfte, so erschienen entweder gar keine oder nur ganz vereinzelt Kolonien: in den Versuchsreihen 4, 5, 6, 7, 8 und 9 war in zwei Fällen je eine Kolonie, in den übrigen vier Fällen gar keine Typhuskolonie aufgegangen.

Ähnliche Ergebnisse erzielten wir, wenn der primär mit einer Minimalöse infizierte Finger einen unbelebten Gegenstand (Glas, Holz, Papier, Stoff, Leder, Metall [Nickel]) berührte, und diese infizierte Stelle des Gegenstandes sodann nach verschiedenen Zeitintervallen von einem anderen Finger wieder berührt wurde. Der so infizierte zweite Finger vermochte in der Regel schon nach einer Minute keine lebens- und wachstumsfähigen Typhuskeime mehr

auf die Endplatte zu übertragen, wobei es keinen Unterschied ausmachte ob der Gegenstand Glas, Papier, Stoff, Leder, Holz oder Metall war (siehe Versuchsreihen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 15).

Das bisher Gesagte gilt im allgemeinen nur für jene Versuchsreihen, wo sich die Aussaatmengen in mäßigen Grenzen hielten, nämlich bis zu Aussaaten von 500 bis 600 Keimen (ermittelt auf der Endplatte). Wurden die Aussaatmengen gesteigert, so konnten mit dem Finger durch Vermittlung eines unbelebten Gegenstandes (Glas) nach einer Minute noch lebensfähige (wachstumsfähige) Keime auf die Endplatte übertragen werden, und zwar im allgemeinen um so mehr, je größer die Aussaatmengen waren. So wurden, wie aus der Versuchsreihe 13 hervorgeht, bei einer Aussaat von 540 Keimen (Endplatte) 5 und 12, bei einer Aussaat von 850 Keimen (Endplatte) 25 und 26, bei einer Aussaat von 1100 Keimen (Endplatte) 138 und 174 wachstumsfähige Keime übertragen. Und aus der Versuchsreihe 17 ersehen wir, daß bei einer Aussaat von 2700 Keimen (Endplatte) nach einer Minute mit dem Finger von dem infizierten Glas 460 vermehrungsfähige Keime verschleppt werden konnten.

Eine scheinbare Ausnahme von dieser Regel bildet die Versuchsreihe 16, wo trotz einer Aussaat von ca. 18000 Keimen (Endplatte) schon nach einer Minute von den infizierten Gegenständen mit dem Finger keine wachstumsfähigen Keime übertragen wurden. Aber die in diesem Versuch verwendeten Typhusbazillen entstammten nicht wie bisher einer 18stündigen Typhusbouillonkultur, sondern einer 10tägigen Agarkultur; ihre Vitalität war demnach wesentlich geringer als die der Typhusbazillen, welche aus den 18stündigen Bouillonkulturen stammten. Umgekehrt konnten, bei Verwendung von frischem Typhusstuhl (also von sehr virulenten Bazillen) nach einer Minute von den infizierten Gegenständen mit dem Finger mehr lebende Keime übertragen werden, als bei Verwendung der 18stündigen Bouillonkulturen (Sammlungskulturen). Die Versuche 16 und 20 lehren somit, daß das Ergebnis der Übertragungen in hohem Maße von der Lebenskraft der Keime abhängig ist, und speziell, daß die Gefahr der Keimverschleppung durch Berührungen mit dem Sinken der Lebensenergie der Keime bedeutend abnimmt.

In den früheren Versuchen, wo wir mit geringeren Aussaatmengen arbeiteten, konnten wir hinsichtlich des Materials, welches die Kontaktübertragung vermittelte, keine Unterschiede beobachten: Glas, Holz, Papier, Stoff, Leder, Metall schienen sich alle gleich zu verhalten, denn schon nach einer Minute konnte man von den infizierten Stellen aller dieser Materialien mit dem Finger in der Regel keine Typhuskeime mehr übertragen. Steigert man aber die Aussaatmengen, so stellen sich deutliche Unterschiede ein,

wie aus den Versuchsreihen 17 und 18 hervorgeht. Bei einer Aussaat von 2700 Keimen (Endoplatte) sehen wir in Versuch 17 von Glas nach einer Minute durch den Finger 460 wachstumsfähige Keime übertragen, während nach der gleichen Zeit von Papier nur 5 und von Stoff und Leder überhaupt keine entwicklungsfähigen Typhusbazillen mit dem Finger verschleppt werden konnten. Ähnlich ist das Ergebnis in der Versuchsreihe 18, wo bei einer Aussaat von durchschnittlich 854 Typhusbazillen (Endoplatte) nach einer Minute von Papier und Stoff mit dem Finger kein einziger lebensfähiger Keim verschleppt wurde, von Glas dagegen 78. Wir glauben aus diesen Ergebnissen schließen zu müssen, daß die Gefahr der Keimverschleppung durch Hautberührungen (Finger) beträchtlich geringer ist, wenn diese Übertragung vermittelt wird durch Gegenstände mit aufsaugungsfähigen, nicht glatten Oberflächen (Stoff, Leder), als wenn sie auf dem Wege über Gegenstände mit glatten, nicht aufsaugungsfähigen Oberflächen erfolgt (Glas).

Die Versuchsreihen 17 und 18 belehren uns auch über den Einfluß, welchen die Zeit auf das Ergebnis der Übertragungen ausübt. So wurden im Versuch 17 von dem infizierten Glas mit dem Finger nach einer Minute (vom Zeitpunkt der Infektion des Glases an gerechnet) 460 Keime, nach zwei Minuten 190 Keime, nach drei Minuten nur noch 32 Keime verschleppt, und im Versuch 18 wurden von dem infizierten Glas mit dem Finger nach einer Minute 78 Keime, nach zwei Minuten kein lebensfähiger Typhusbazillus mehr übertragen.

Die Zahlen, welche wir oben als Aussaatmengen angegeben haben, beziehen sich sämtlich auf die Endoplattenkolonien, d. h. auf die Kolonien, die durch Verstreichen des Inhalts einer Minimalöse Typhusbouillonkultur mit einem Glasstab auf der Endoplatte zur Auskeimung kamen. Nun wissen wir aus unseren früheren Versuchen, daß bei diesem Verfahren durchschnittlich ungefähr nur  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{1}{3}$  der tatsächlich vorhandenen Keime (wie sie durch das gewöhnliche Plattenverfahren ermittelt werden) zu Kolonien auswachsen. Die Zahl der ausgestreuten Typhusbazillen ist also in allen den oben beschriebenen Versuchen tatsächlich eine viel größere, nämlich schätzungsweise ungefähr um das Doppelte bis Dreifache so groß als wir oben als Aussaatmengen angenommen haben. In der Versuchsreihe 18 tritt diese Tatsache noch einmal deutlich in die Erscheinung; wir erhielten dort auf der Endoplatte 748 bzw. 960 Kolonien, während die Verarbeitung der gleichen Menge Typhusbouillon in der gewöhnlichen Agarplatte 2400 Kolonien ergab. Dieser große Verlust an entwicklungsfähigen Keimen, wie ihn die Endoplatte aufweist, ist, wie wir oben gezeigt haben in der Hauptsache auf die Methode der Oberflächenbeimpfung zurück-

zuführen. Da wir bei unseren Keimverschleppungsversuchen uns der Oberflächenbeimpfung als Arbeitsmethode bedient haben, so bekommen wir nur dann ein richtiges Bild von den Keimverlusten, welche bei der Keimverschleppung durch Fingerberührungen (Hautberührungen) von Oberfläche zu Oberfläche stattfinden, wenn wir von der Oberflächenkolonienzahl der Endplatte ausgehen.

Würden wir die in der gewöhnlichen Agarplatte gewachsene Kolonienzahl zum Vergleich heranziehen, so würden wir zwei durch verschiedene Arbeitsmethoden gewonnene Resultate miteinander vergleichen. Immerhin ist es nützlich und lehrreich, zur richtigen Abschätzung der Gefahr, welche in der Keimübertragung durch Fingerberührung liegt, auch die in der gewöhnlichen Agarplatte gewachsene Kolonienzahl in Betracht zu ziehen, da sie uns ein annähernd richtiges Bild von den tatsächlich ausgestreuten lebensfähigen Keimen liefert.

Es bedarf wohl kaum einer besonderen Hervorhebung, daß wir mit unseren Feststellungen, wonach von den verschiedenen infizierten Gegenständen oft schon nach einer Minute keine lebensfähigen, d. h. auf Endoagar zu Kolonien auswachsenden Keime durch Fingerberührungen übertragen werden konnten, nicht etwa behaupten wollen, daß auf den betreffenden Gegenständen nach der genannten kurzen Zeitperiode keine lebenden Keime mehr vorhanden gewesen seien. Wir haben uns im Gegenteil durch besondere Versuche selbst davon überzeugt, daß solche tatsächlich vorhanden sind. Bekanntlich liegen ja auch schon eine Reihe von eingehenden Untersuchungen vor über die Haltbarkeit und Lebensdauer der Typhusbazillen unter den verschiedensten äußeren Verhältnissen und speziell auch über ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber Eintrocknung. Man fand, daß sie sich in getrocknetem Zustand stunden- bis tagelang lebend erhalten können. Diese Tatsache steht mit unseren Beobachtungen in keinem Widerspruch. Denn bei jenen Untersuchungen wurde festgestellt, daß wenn man Typhusbazillen an einen Gegenstand antrocknet, noch nach Stunden und Tagen sich einzelne Individuen finden, welche in geeigneten Nährlösungen zur Vermehrung befähigt sind; bei unseren Versuchen dagegen wurde gezeigt, daß schon nach sehr kurzer, nach Minuten bemessener Zeit die Zahl der durch Fingerberührungen übertragbaren lebensfähigen (d. h. auf Endo zu Kolonien auswachsenden) Keime stark abnimmt und bald gleich 0 wird.

Ähnlich werden die Dinge unter den natürlichen Verhältnissen des täglichen Lebens bei den reinen Kontaktübertragungen durch Fingerberührungen liegen. Die Bedingungen werden für die Bakterien kaum günstiger, eher ungünstiger sein. Denn erstens finden die keimverschleppenden Berührungen im gewöhnlichen täglichen Leben unabsichtlich statt und sind

darum meist ganz flüchtiger Natur, während bei unseren Versuchen die Kontakte absichtlich und darum mit einer gewissen Sorgfalt und Energie ausgeführt wurden. Und zweitens wird unter natürlichen Verhältnissen die endgültige Keimübertragung wohl selten auf oder in ein Medium erfolgen, welches als ein günstiger Nährboden zu bezeichnen ist, sondern in Medien, welche außer günstigen Faktoren auch ungünstige (bakterienfeindliche) enthalten. Nehmen wir an, daß z. B. der infizierte Finger schließlich zum Munde geführt wird, so ist es sehr fraglich, ob in der Mundhöhle für die etwa eingeführten noch lebensfähigen Keime ebenso günstige Bedingungen existieren wie auf der mit dem Finger beimpften und dann in den Brutschrank gebrachten Endplatte.

Das Gesagte gilt natürlich nur für die reinen Kontaktübertragungen. Die Lage ändert sich sofort, wenn der infizierte Finger die Keime nicht direkt auf ein neues Individuum überträgt, sondern sie vorher in ein Medium bringt, in dem sofort eine starke Vermehrung eintreten kann (z. B. Wasser, Milch und andere Nahrungsmittel). Aber in solchen Fällen handelt es sich nicht um eine reine Kontaktübertragung, sondern um eine Kombination von Kontakt- und Nahrungsmittelübertragung.

Welches sind nun die Ursachen für die so auffallende Keimzahlverminderung bei den Kontaktübertragungen durch Finger? Wie wir schon eingangs hervorhoben, wuchsen schon bedeutend weniger Keime, wenn wir die Minimalöse Typhuskultur mit dem nackten Finger statt mit dem Glasstab auf der Endplatte ausstrichen (siehe Versuche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11 und 12). Für diese Keimverminderung sind zweierlei Ursachen denkbar. Man könnte annehmen, daß die auf der Haut befindlichen Sekretstoffe (Schweiß, Spuren von Zersetzungsprodukten) die Vitalität der aufgebrauchten Typhusbazillen ungünstig beeinflussen. Versuche, die wir nach dieser Richtung hin anstellten, indem wir den Einfluß von abgeschabtem Hautsekret auf Typhusbazillen prüften, belehrten uns, daß dieser Faktor zur Erklärung der beobachteten starken Keimzahlverminderung nicht genügt. Es bleibt als zweite Erklärungsmöglichkeit die Oberflächenbeschaffenheit der Haut übrig. Auf der Haut mit ihren zahlreichen Vertiefungen und Buchten wird beim Ausstreichen ein viel größerer Teil der Keime festgehalten als auf der glatten Oberfläche des Glasstabes. Diese Annahme bedarf wohl kaum einer weiteren Begründung.

Ein Faktor von vielleicht noch größerer Bedeutung für die Keimverminderung ist die rasch einsetzende Austrocknung. Um diesen Einfluß zu studieren, haben wir in der Versuchsreihe 12 das Aussaatmaterial direkt auf den Glasstab bzw. auf den Finger gebracht, und dann teils sofort, teils nach 20, 40 und 60 Sekunden ausgestrichen. In beiden Reihen zeigt

sich die rasch einsetzende Abnahme der übertragungsfähigen und wachstumsfähigen Keime. Das Gleiche lehren die Versuchsreihen 17 und 18, wo die Keimzahl nach je einer Minute von 460 auf 190 und weiter auf 32 Keime (Vers. 17) bzw. von 78 auf 0 Keime (Vers. 18) gesunken waren, und ferner Versuch 19, wo bei Aussaat einer unzählbaren Keimmenge nach fünf Minuten kein wachstumsfähiger Keim mehr mit dem Finger übertragen werden konnte. Dabei ist zu bemerken, daß wohl nicht allein die Austrocknung als solche und die dadurch bedingte Abnahme der Vitalität der Keime diese Ergebnisse zeitigt, sondern daß zu diesem biologischen Faktor noch ein mechanischer hinzukommt, indem mit der Antrocknung zunächst auch die Schwierigkeit, die Keime durch einfache Berührung loszulösen und auf andere Oberflächen zu übertragen, wachsen wird. Wenn allerdings die Austrocknung weiter geht und bis zur Staubtrockenheit des aufgetragenen Materials führt, dann wird die Loslösung der Bakterien durch Berührungen wiederum leichter erfolgen, aber in diesem Falle werden die Keime sämtlich oder wenigstens zum größten Teil ihre Lebensfähigkeit eingebüßt haben.

Da die Austrocknung einen so großen Einfluß auf die Keimübertragung durch Fingerberührungen ausübt, ist zu erwarten, daß das Ergebnis der Keimverschleppung eine deutliche Beziehung zur Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Windbewegung aufweisen wird. Auch gewisse individuelle Unterschiede bei den die Kontaktübertragung vermittelnden Personen werden mit hereinspielen, indem es z. B. nicht bedeutungslos sein wird, ob der übertragende Finger trocken oder infolge von Schweißsekretion feucht ist; denn im letzteren Falle wird nicht bloß der Prozeß der Austrocknung eine Verzögerung erfahren, sondern es wird auch von vornherein die Aufnahme und Übertragung der Keime erleichtert sein.

Neben der Austrocknung ist auch der bakterienfeindlichen Wirkung der Belichtung (diffuses Tageslicht) zu gedenken. Sofern es sich, wie bei unseren Versuchen, um das diffuse Tageslicht geschlossener Räume handelt, dürfte diese Wirkung, verglichen mit dem Einfluß der Austrocknung, gering zu veranschlagen sein.

Schließlich sei noch bemerkt, daß unsere Versuchsergebnisse und Ausführungen nicht bloß für die Fingerberührungen, sondern im wesentlichen für alle jene mehr oder weniger flüchtigen Hautberührungen, wie sie im alltäglichen und gesellschaftlichen Leben vorkommen, gelten werden, während für jene Kontakte, welche mit dem Geschlechtsleben im Zusammenhange stehen, die Verhältnisse in mancherlei Beziehung andere sind.

### Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Wenn man gleiche Mengen einer Typhusbouillonkultur gleichzeitig einerseits zu einer gewöhnlichen Agarplatte verarbeitet, andererseits auf einer Endplatte in der üblichen Weise verstreicht, so erhält man regelmäßig auf der Endplatte bedeutend weniger Kolonien (nämlich oft nur  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{1}{3}$  so viel Kolonien) als auf der Agarplatte.

Es ist in der Hauptsache die Methode der Oberflächenbeimpfung als solche, welche diesen Verlust an entwicklungsfähigen Keimen bedingt, indem hierbei offenbar nur die lebenskräftigeren Keime zu Kolonien auswachsen.

2. Wenn man gleiche Mengen einer Typhusbouillonkultur einerseits mit dem nackten Finger, andererseits in der üblichen Weise mit dem Glasstab ausstreicht, so erhält man auf den mit dem Finger beimpften Platten regelmäßig bedeutend weniger Kolonien als auf den mit dem Glasstab beimpften.

Wir erklären diesen Unterschied mit der Oberflächenbeschaffenheit der Haut, welche in ihren vielen Buchten und Rinnen mehr Keime festhält als der Glasstab mit seiner glatten Oberfläche.

3. Wenn man einen Fingerballen mit einer kleinen Menge Typhusbazillen (in unseren Versuchen bis zu 275 Keimen) infiziert, dann nach einer Minute diese Stelle mit einem anderen Fingerballen berührt und hierauf den sekundär infizierten Finger sofort auf einer Endplatte ausstreicht, so werden schon nach dieser kurzen Zeit keine wachstumsfähigen Keime mehr übertragen.

4. Wenn man einen Fingerballen mit einer mäßigen Menge Typhusbazillen (in unseren Versuchen bis zu 580 Keimen) infiziert und mit diesem Finger einen unbelebten Gegenstand (Glas, Holz, Papier, Leder, Metall [Nickel]) berührt, so lassen sich von diesem sekundär infizierten Gegenstand in der Regel schon nach einer Minute mit dem Finger keine wachstumsfähigen Keime mehr auf die Endplatte verschleppen.

5. Steigert man die Aussaat von Typhusbazillen, so werden bei Befolgung des gleichen Übertragungsmodus wachstumsfähige Keime verschleppt. Die Dauer der Verschleppungsgefahr ist um so länger und die Zahl der übertragenen Keime um so größer, je größer die Aussaat war.

6. Aber auch in diesen Fällen ist der Verlust an Übertragungs- und wachstumsfähigen Keimen ein sehr großer, und die Zeitdauer, während welcher eine Verschleppungsmöglichkeit besteht, beziffert sich, vom Augenblick der Infektion der Gegenstände an gerechnet, selbst bei stärkster Infektion nur nach Minuten.

7. Das Verhältnis der tatsächlichen zur theoretisch möglichen Gefahr der Keimverschleppung durch Fingerberührungen (d. h. das Verhältnis der tatsächlich übertragenen Keimzahl zur ausgestreuten Keimzahl) ist von der Vitalität der Keime abhängig. Bei Typhusbazillen, die aus alten Kulturen stammen, ist die absolute und relative Zahl der übertragungsfähigen Keime viel geringer als bei Typhusbazillen, die aus frischen Kulturen oder gar direkt aus frischem Typhusstuhl stammen.

8. Die Gefahr der Keimverschleppung durch Fingerberührungen ist auch abhängig von der Oberflächenbeschaffenheit der die Übertragung vermittelnden Gegenstände.

Wird die Übertragung vermittelt durch Gegenstände mit aufsaugungsfähiger, nicht glatter Oberfläche (z. B. Papier, Leder), so werden — ceteris paribus — weniger Keime verschleppt, als wenn sie vermittelt wird durch Gegenstände mit glatter, nicht aufsaugungsfähiger Oberfläche (z. B. Glas).

9. Aus allen unseren Versuchen geht hervor, daß die tatsächliche Gefahr der Keimverschleppung durch gewöhnliche Fingerberührungen (Hautberührungen) weit hinter der theoretisch möglichen zurückbleibt.

10. Die Gründe dafür sind: a) die Oberflächenbeschaffenheit der Haut; b) die bald einsetzende Antrocknung des infektiösen Materials, wodurch erstens die Lebensfähigkeit der Keime geschädigt wird, und zweitens auch die Schwierigkeit wächst, die Keime durch Berührungen von einer Oberfläche abzulösen und auf eine andere zu übertragen; c) in geringerem Maße auch die bakterienfeindliche Wirkung des Lichtes; d) bei manchen Materialien außerdem noch spezielle bakterienfeindliche Wirkungen (z. B. oligodynamische Wirkungen bei Metallen).

Alle Faktoren, welche die Antrocknung und Abschwächung des infektiösen Materials beschleunigen, vermindern die Gefahr der Keimverschleppung durch Berührungen.

### Protokolle.

#### Versuch 1.

18stündige Typhusbazillenbouillonkultur, 1:6000 verdünnt.

Nr.	Aussaat	Verfahren	Ergebnis (Kol.-Zahl)
1	1 Min.-Öse	sofort mit Glasstab auf Endoplatte ausgestrichen	25
2	"	" " Finger "	13
3	"	Finger — Holz — nach 1 Min. Finger — Endopl.	0



Versuch 2.  
18stündige Typhusbazillenbouillonkultur, 1:3000 verdünnt.

Nr.	Aussaat	Verfahren	Ergebnis (Kol.-Zahl)
1	1 Min.-Öse	sofort zu gewöhnlicher Agarplatte verarbeitet	62
2	"	" mit Glasstab auf Endplatte ausgestrichen	22
3	"	" " Finger	12
4	"	Finger — Holz — nach 1 Min. Finger — Endopl.	0
5	"	" " " 2 " " "	0
6	"	" " " 5 " " "	0

Versuch 3.  
18stündige Typhusbazillenbouillonkultur, 1:2000 verdünnt.

Nr.	Aussaat	Verfahren	Ergebnis (Kol.-Zahl)
1	1 Min.-Öse	sofort zu gewöhnlicher Agarplatte verarbeitet	68
2	"	" mit Glasstab auf Endplatte ausgestrichen	47
3	"	" " Finger	20
4	"	Finger — Holz — nach 1 Min. Finger — Endopl.	0
5	"	" Glas " 1 " " "	0
6	"	" Holz " 5 " " "	0
7	"	" Glas " 5 " " "	0

Versuch 4.  
18stündige Typhusbazillenbouillonkultur, 1:2000 verdünnt.

Nr.	Aussaat	Verfahren	Ergebnis (Kol.-Zahl)
1	1 Min.-Öse	sofort zu gewöhnlicher Agarplatte verarbeitet	86
2	"	" mit Glasstab auf Endplatte ausgestrichen	61
3	"	" " Finger	7
4	"	Finger — Holz — nach 1 Min. Finger — Endopl.	0
5	"	" Glas " 1 " " "	0
6	"	" Papier " 1 " " "	1
7	"	" " " 1 " " "	0

Versuch 5.  
18stündige Typhusbazillenbouillonkultur, 1:1500 verdünnt.

Nr.	Aussaat	Verfahren	Ergebnis (Kol.-Zahl)
1	1 Min.-Öse	sofort zu gewöhnlicher Agarplatte verarbeitet	275
2	"	" mit Glasstab auf Endplatte ausgestrichen	135
3	"	" " Finger	46
4	"	Finger — Holz — nach 1 Min. Finger — Endopl.	4
5	"	" Glas " 1 " " "	0
6	"	" Papier " 1 " " "	0
7	"	" Stoff " 1 " " "	0
8	"	" Leder " 1 " " "	0
9	"	" Metall " 1 " " "	0
10	"	" (Nickel) " 1 " " "	0

## Versuch 6.

20stündige Typhusbazillenbouillonkultur, 1:1500 verdünnt.

Nr.	Aussaat	Verfahren	Ergebnis (Kol.-Zahl)
1	1 Min.-Öse	sofort zu gewöhnlicher Agarplatte verarbeitet	185
2	"	" mit Glasstab auf Endplatte ausgestrichen	147
3	"	" " Finger	51
4	"	Finger — Holz — nach 1 Min. Finger — Endopl.	2
5	"	" Glas .. 1 .. ..	5
6	"	" Papier .. 1 .. ..	0
7	"	" Stoff .. 1 .. ..	0
8	"	" Leder .. 1 .. ..	0
9	"	" Metall .. 1 .. ..	0
10	"	" .. 1 .. ..	0

## Versuch 7.

18stündige Typhusbazillenbouillonkultur, 1:1700 verdünnt.

Nr.	Aussaat	Verfahren	Ergebnis (Kol.-Zahl)
1	1 Min.-Öse	sofort zu gewöhnlicher Agarplatte verarbeitet	122
2	"	" mit Glasstab auf Endplatte ausgestrichen	60
3	"	" " Finger	74
4	"	Finger — Holz — nach 1 Min. Finger — Endopl.	0
5	"	" Glas .. 1 .. ..	0
6	"	" Papier .. 1 .. ..	0
7	"	" Stoff .. 1 .. ..	0
8	"	" Leder .. 1 .. ..	0
9	"	" Metall .. 1 .. ..	0
10	"	" .. 1 .. ..	1

## Versuch 8.

18stündige Typhusbazillenbouillonkultur, 1:1500 verdünnt.

Nr.	Aussaat	Verfahren	Ergebnis (Kol.-Zahl)
1	1 Min.-Öse	sofort mit Glasstab auf Endplatte ausgestrichen	92
2	"	" " Finger	28
3	"	Finger — Holz — nach 1 Min. Finger — Endopl.	0
4	"	" Glas .. 1 .. ..	2
5	"	" Papier .. 1 .. ..	0
6	"	" Stoff .. 1 .. ..	0
7	"	" Leder .. 1 .. ..	2
8	"	" Metall .. 1 .. ..	1
9	"	" .. 1 .. ..	0

Versuch 9.  
18stündige Typhusbazillenbouillonkultur, 1:1500 verdünnt.

Nr.	Aussaat	Verfahren	Ergebnis (Kol.-Zahl)
1	1 Min.-Öse	sofort zu gewöhnlicher Agarplatte verarbeitet	180
2	..	.. mit Glasstab auf Endplatte ausgestrichen	132
3	..	.. Finger ..	65
4	..	Finger — Holz — nach 1 Min. Finger — Endopl.	1
5	..	.. Glas .. 1 .. ..	0
6	..	.. Papier .. 1 .. ..	0
7	..	.. Stoff .. 1 .. ..	0
8	..	.. Leder .. 1 .. ..	0
9	..	.. Metall .. 1 .. ..	0
10	..	.. .. 1 .. ..	1

Versuch 10.  
18stündige Typhusbazillenbouillonkultur, 1:1500 verdünnt.

Nr.	Aussaat	Verfahren	Ergebnis (Kol.-Zahl)
1	1 Min.-Öse	sofort zu gewöhnlicher Agarplatte verarbeitet	350
2	..	.. .. .. ..	363
3	..	.. .. .. ..	380
4	..	.. .. .. ..	392
5	..	.. .. .. ..	280
6	..	sofort mit Glasstab auf Endplatte ausgestrichen	260
7	..	.. .. .. ..	240
8	..	.. .. .. ..	330
9	..	.. .. .. ..	271
10	..	.. .. .. ..	205
11	..	.. .. Finger .. ..	26
12	..	.. .. .. ..	160
13	..	.. .. .. ..	187
14	..	.. .. .. ..	150
15	..	.. .. .. ..	80

Versuch 11.  
18stündige Typhusbazillenbouillonkultur, 1:5000 verdünnt.

Nr.	Aussaat	Verfahren	Ergebnis (Kol.-Zahl)
1	1 Min.-Öse	sofort zu gewöhnlicher Agarplatte verarbeitet	70
2	..	.. mit Glasstab auf Endplatte ausgestrichen	63
3	..	.. .. Finger .. ..	18
4	..	.. zu gewöhnlicher Agarplatte verarbeitet	57
5	..	.. mit Glasstab auf Endplatte ausgestrichen	30
6	..	.. .. Finger .. ..	18
7	..	.. zu gewöhnlicher Agarplatte verarbeitet	55
8	..	.. mit Glasstab auf Endplatte ausgestrichen	20
9	..	.. .. Finger .. ..	14
10	..	.. zu gewöhnlicher Agarplatte verarbeitet	58
11	..	.. mit Glasstab auf Endplatte ausgestrichen	23
12	..	.. .. Finger .. ..	12

## Versuch 12.

18stündige Typhusbazillenbouillonkultur, 1:3000 verdünnt.

Nr.	Aussaat	Verfahren	Ergebnis (Kol.-Zahl)
1	1 Min.-Öse	auf Glasstab gebracht — sofort auf Erdo ausgestr.	74
2	„	„ „ „ nach 20 Sek. „ „ „	2
3	„	„ „ „ 40 „ „ „	0
4	„	„ „ „ 60 „ „ „	0
5	„	„ Finger „ sofort „ „ „	35
6	„	„ „ „ nach 20 Sek. „ „ „	2
7	„	„ „ „ 40 „ „ „	0
8	„	„ „ „ 60 „ „ „	0

## Versuch 13.

18stündige Typhusbazillenbouillonkultur.

Nr.	Aussaat	Verfahren	Ergebnis (Kol.-Zahl)
Verdünnung 1:100.			
1	1 Min.-Öse	sofort mit Glasstab auf Endplatte ausgestrichen	1160
2	„	Finger — Glas — nach 1 Min. Finger — Endopl.	138
3	„	„ „ „ „ „ „ „	174
Verdünnung 1:500.			
4	„	sofort mit Glasstab auf Endplatte ausgestrichen	850
5	„	Finger — Glas — nach 1 Min. Finger — Endopl.	25
6	„	„ „ „ „ „ „ „	26
Verdünnung 1:1000.			
7	„	sofort mit Glasstab auf Endplatte ausgestrichen	540
8	„	Finger — Glas — nach 1 Min. Finger — Endopl.	5
9	„	„ „ „ „ „ „ „	12

## Versuch 14.

18stündige Typhusbazillenbouillonkultur, 1:1500 verdünnt.

Nr.	Aussaat	Verfahren	Ergebnis (Kol.-Zahl)
1	1 Min.-Öse	sofort zu gewöhnlicher Agarplatte verarbeitet	108
2	„	„ „ „ „ „ „	130
3	„	„ „ „ „ „ „	127
4	„	„ „ „ „ „ „	125
5	„	„ mit Glasstab auf Agarplatte ausgestrichen	72
6	„	„ „ „ „ „ „	85
7	„	„ „ „ „ „ „	88
8	„	„ „ „ „ „ „	68

Versuch 15.

18stündige Typhusbazillenbouillonkultur, 1:700 verdünnt.

Nr.	Aussaat	Verfahren	Ergebnis (Kol.-Zahl)
1	1 Min.-Öse	sofort mit Glasstab auf Endplatte ausgestrichen	580
2	„	Finger — Glas — nach 1 Min. Finger — Endopl.	0
3	„	„ „ „ 2 „ „ „	0
4	„	„ „ „ 3 „ „ „	0
5	„	„ „ Papier „ 1 „ „ „	0
6	„	„ „ Stoff „ 1 „ „ „	0
7	„	„ „ Leder „ 1 „ „ „	0

Versuch 16.

1 Öse (Normalöse) einer 10tägigen Agarkultur in 15 ccm Bouillon verteilt.

Nr.	Aussaat	Verfahren	Ergebnis (Kol.-Zahl)
1	1 Min.-Öse	sofort mit Glasstab auf Endplatte ausgestrichen	ca. 18000
2	„	Finger — Glas — nach 1 Min. Finger — Endopl.	0
3	„	„ Holz „ „ „ „	0
4	„	„ Papier „ „ „ „	0
5	„	„ Stoff „ „ „ „	0
6	„	„ Leder „ „ „ „	0
7	„	„ Metall „ „ „ „	0

Versuch 17.

18stündige Typhusbazillenbouillonkultur, 1:10 verdünnt.

Nr.	Aussaat	Verfahren	Ergebnis (Kol.-Zahl)
1	1 Min.-Öse	sofort mit Glasstab auf Endplatte ausgestrichen	2700
2	„	Finger — Glas, — nach 1 Min. Finger — Endopl.	460
3	„	„ „ „ 2 „ „ „	190
4	„	„ „ „ 3 „ „ „	32
5	„	„ „ Papier „ 1 „ „ „	5
6	„	„ „ Stoff „ 1 „ „ „	0
7	„	„ „ Leder „ 1 „ „ „	0

Versuch 18.

18stündige Typhusbazillenbouillonkultur, 1:50 verdünnt.

Nr.	Aussaat	Verfahren	Ergebnis (Kol.-Zahl)
1	1 Min.-Öse	sofort zu gewöhnlicher Agarplatte verarbeitet	2400
2	„	„ mit Glasstab auf Endplatte ausgestrichen	748
3	„	„ „ „ „ „	960
4	„	Finger — Glas — nach 1 Min. Finger — Endopl.	78
5	„	„ „ „ 2 „ „ „	0
6	„	„ „ „ 3 „ „ „	0
7	„	„ „ Papier „ 1 „ „ „	0
8	„	„ „ Stoff „ 1 „ „ „	0

## Versuch 19.

## 18stündige Typhusbazillenbouillonkultur, unverdünnt.

Nr.	Aussaat	Verfahren	Ergebnis (Kol.-Zahl)
1	1 Min.-Öse	sofort mit Glasstab auf Endoplatte ausgestrichen	unzählbar
2	„	Finger — Glas — nach 5 Min. Finger — Endopl.	0

## Versuch 20.

Frischer Typhusstuhl, mit physiol. Kochsalzlösung + Bouillon aa verdünnt  
(ungefähr 1:50).

Nr.	Aussaat	Verfahren	Ergebnis (Kol.-Zahl)
1	1 Min.-Öse	sofort mit Glasstab auf Endoplatte ausgestrichen	520
2	„	„ „ Finger „ „ „	195
3	„	„ „ „ „ „	230
4	„	Finger — „ nach 1 Min. Finger — Endopl.	24
5	„	„ „ „ „ „	29
6	„	„ Papier „ „ „	4
7	„	„ „ „ „ „	3
8	„	„ Glas „ „ „	13
9	„	„ Stoff „ „ „	0
10	„	„ Metall „ „ „	1

[Aus dem allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Barmbeck.  
(Direktor: Prof. Dr. Rumpel.)  
Bakteriologisch-serologische Abteilung.  
(Abteilungsvorst.: Dr. med. Fr. Graetz.)]

Über den Einfluß der Temperatur  
auf das Komplementbindungsvermögen bei der  
Wassermannschen Reaktion  
und seine Bedeutung für die Serodiagnostik der Syphilis.

Von

Dr. med. Fr. Graetz.

Über ein Jahrzehnt ist bereits verflossen, seitdem A. von Wassermann und seine Mitarbeiter in Gestalt der sog. Wassermannschen Reaktion das Komplementbindungsphänomen der Syphilisdiagnostik dienstbar gemacht haben, ohne daß jedoch bislang der Widerstreit der Meinungen, wie er seitdem in vielen hunderten von Abhandlungen über den Wert oder Unwert dieser Reaktion, über ihr Wesen und ihre endgültige technische Ausgestaltung, zum Ausdruck gekommen ist, auch nur eine einzige der mannigfachen Fragen einer endgültigen und befriedigenden Lösung zuzuführen vermocht hätte. Bereits in den letzten Jahren vor dem Kriege ist allerdings ein unverkennbares Abflauen der Diskussion über die Fragen der Wassermannschen Reaktion zugunsten des aktuelleren Themas der Abderhaldenschen Reaktion festzustellen gewesen und in der Kriegsliteratur sind Abhandlungen über die Wassermannsche Reaktion durch andere augenblicklich vielleicht brennendere Fragen in noch erhöhtem Maße aus dem Arbeitsprogramm abgesetzt worden.

Es wäre indessen ein großer Irrtum, wollte man aus diesem augenblicklichen Stillstand der Erörterungen, einen endgültigen Schluß der Debatte in diesen Fragen als gegeben erachten. Die nicht unbeträchtliche Zunahme

der Geschlechtskrankheiten während des Krieges und die große Bedeutung einer zweckdienlichen Syphilisbekämpfung im Interesse unserer künftigen Bevölkerungspolitik verlangt von der medizinischen Wissenschaft ein diagnostisches Rüstzeug, welches auch den erhöhten Anforderungen in jeder Weise gerecht zu werden vermag. Zu diesem Rüstzeug gehört vor allem die Wassermannsche Reaktion, über deren praktische Bedeutung heute kaum mehr ein Zweifel bestehen dürfte und deren Wichtigkeit für die Syphilisbekämpfung wohl auch von seiten solcher Venerologen anerkannt wird, die sich nicht als rückhaltlose Bewunderer der genannten Methode bekennen.

Eine erfolgreiche Verwendung der Wassermannschen Reaktion für die Syphilisbekämpfung während des Krieges und nach diesem hat selbstverständlich eine ausreichende Feinheit und Zuverlässigkeit der Methode zur unbedingten Voraussetzung und diese unerläßliche Voraussetzung steht und fällt mit der Beantwortung der Frage, ob die technische Ausgestaltung der Wassermannschen Reaktion in ihrer heutigen Form eine ausreichende Gewähr für einwandfreie und namentlich für einheitliche Ergebnisse bei der Untersuchung des gleichen Materials an verschiedenen Stellen bietet.

Es ist allen mit dem Gebiete vertrauten Untersuchern bekannt, daß die technische Ausgestaltung der Wassermannschen Reaktion auch heute noch nicht das allseits erstrebenswerte Ziel erreicht hat, und daß der einem allseitigen Bedürfnis entsprungene Wunsch nach einer Vereinheitlichung der Technik bisher eben noch immer ein frommer Wunsch geblieben ist.

Für die im Heeresdienste arbeitenden Untersuchungsstationen ist man dem Bestreben nach einer Vereinheitlichung der Technik ja ohne Zweifel theoretisch insofern einen Schritt näher gekommen, als die betr. Stationen durch kriegsministerielle Verordnung angehalten sind, streng nach der ursprünglichen Wassermannschen Originaltechnik und unter Benützung der von einer Zentralstelle (Kaiser Wilhelms-Institut in Berlin) gelieferten Reagenzien die Reaktion auszuführen. Damit ist für die fraglichen Stationen natürlich mancherlei gewonnen, wenn es auch, und davon haben mich eigene vergleichende Untersuchungen ausreichend überzeugt, nach den bislang gesammelten Erfahrungen nicht gerade sehr aussichtsvoll erscheint, die biologischen Gesetze dieser Reaktion dem preußischen Exerzierreglement anpassen zu wollen. Dies um so weniger, als ja neben den militärischen Untersuchungsstationen noch zahlreiche, von dieser Verordnung nicht betroffene Untersuchungsanstalten bestehen, die bei der Ausführung der Wassermannschen Reaktion zwar im Prinzip die Originalvorschriften befolgen, sich im übrigen aber bezüglich mehr oder minder einschneidender Modifikationen der Technik völlig freie Hand behalten.



Die in der kriegsministeriellen Verordnung für die Ausführung der Wa. R. gegebenen Vorschriften, als deren geistiger Urheber wohl A. von Wassermann zu gelten hat, verlangen das Festhalten an einer strengen Norm und verbieten jedes Ausbiegen von dem vorgezeichneten Wege. Liegt dies im Interesse der Diagnostik? Entspricht es den experimentellen Erfahrungen der letzten Jahre und ist dieses Verbot allen Modifikationen gegenüber in gleicher Weise gerechtfertigt?

Es ist nicht meine Absicht heute an dieser Stelle auf diese Fragen in extenso einzugehen, die Antwort hierauf, die im wesentlichen mit nein erfolgen müßte, will ich einer späteren Abhandlung vorbehalten und mich heute lediglich mit dem Wert oder Unwert einer bestimmten Modifikation der Originalvorschrift, nämlich mit dem Komplementbindungsverfahren bei niedrigen Temperaturen befassen.

Auf Grund experimenteller Studien und vergleichender klinischer Beobachtungen sind wir bekanntlich gewohnt, die biologischen Phänomene, wie sie bei der Untersuchung des Serums künstlich oder natürlich infizierter Individuen mit Hilfe der modernen Reagenzglasmethoden in Erscheinung treten, als den Ausdruck gleichsinniger Vorgänge im Organismus der betreffenden Serumspender zu betrachten. Und dieser Auffassung der Reagenzglasphänomene ist es wohl auch zum großen Teil zu danken, daß die Körpertemperatur der am meisten beforschten Tierspezies, d. h. des Menschen, als Optimum für den Ablauf dieser Laboratoriumsreaktionen gilt, und daß wir deshalb die einschlägigen Versuche zum weitaus größten Teil bei Brutschranktemperatur, d. h. also bei Temperaturen zwischen  $35^{\circ}$  und  $37^{\circ}$  C ablaufen lassen.

Wie schädlich aber ein Schematisieren nach dieser Richtung sein müßte, das haben uns zahlreiche experimentelle Beobachtungen eindeutig gelehrt. Für eine große Zahl von biologischen Reaktionen kann und muß zweifellos auch heute noch die Brutschranktemperatur als optimal gelten, doch müßte uns ein starres Festhalten an dieser Norm ebenso sicher auf ein totes Geleise bringen, wie uns ein Variieren der Temperaturen wertvolle Einblicke in die Geheimnisse biologischen Geschehens zu geben vermocht hatte.

So wissen wir, um nur einige Beispiele herauszugreifen, auf Grund der experimentellen Studien, daß die Agglutination der Bakterien durch spezifische Immunkörper zwar auch bei  $37^{\circ}$  bewerkstelligt werden kann, daß aber das Optimum für die Agglutinationsphänomene gerade bei niedrigen Temperaturen, und zwar speziell bei Eisschranktemperatur zu suchen ist.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den fermentativen Prozessen. Auch die Fermentwirkungen lassen sich bekanntlich bei  $37^{\circ}$  zur Entfaltung bringen, obgleich das Optimum für die Fermentwirkungen bei Temperaturen zwischen  $50^{\circ}$  und  $60^{\circ}$  C liegt und andererseits ein Einblick in die komplexe Natur mancher Fermente nur bei Temperaturen zwischen  $0^{\circ}$  und  $4^{\circ}$  C zu gewinnen ist.

Andere biologische Phänomene treten bei höheren Temperaturen, speziell bei Brutschranktemperatur, überhaupt nicht oder doch erst nach

vorangehender Einwirkung von niedrigen Temperaturen in Erscheinung. So ist beispielsweise für das Hämolysin der paroxysmalen Hämoglobinurie eine Abkühlung des hämolysinhaltigen Serums die unerläßliche Vorbedingung für eine Verankerung des hämolysischen Ambozeptors an die homologen Blutkörperchen, wobei die Wirkung des Hämolysins dann späterhin wieder von der Einwirkung höherer Temperaturen, speziell der Brutschranktemperatur, abhängig ist.

Und endlich hat uns ja der bekannte Kältentrennungsversuch von Ehrlich und Morgenroth die Kenntnis von der komplexen Natur des hämolysischen Immunkörpers vermittelt, eine Beobachtung, welche bekanntlich zur Grundlage für eine erfolgreiche Inangriffnahme zahlreicher biologischer Probleme geworden ist.

Daß auch für das Komplementbindungsphänomen im Bordet-Gengouschen Versuch die Variation der Temperatur und speziell die Anwendung niedriger Temperaturen mit Erfolg bewerkstelligt werden kann, ist in neuester Zeit von zahlreichen Autoren unter den verschiedensten Vorbedingungen festgestellt worden.

Donatti und Satta haben wohl als die ersten zu gelten, welche auf die Tatsache hinwiesen, daß für die Bindung des Komplementes an die Kuppelung von Antigen mit homologem Antikörper keineswegs die allgemein verwendete Bruttemperatur erforderlich ist, daß vielmehr auch bei wesentlich niedrigeren Temperaturen, ja selbst bei 0° eine Bindung des Komplementes an den Komplex-Antigen-Antikörper stattfinden kann.

Auch von Haendel und Gildemeister, sowie von Sebligmann und Pinkus konnten prinzipiell gleichartige Feststellungen gemacht und die Bindungsfähigkeit des Komplementes auch bei niedrigen Temperaturen experimentell erwiesen werden. Sowohl bei den Versuchen der italienischen Autoren wie bei denen der letztgenannten deutschen Forscher handelte es sich jedoch im wesentlichen um theoretisch wissenschaftliche Studien ohne praktische Nutzenanwendung für diagnostische Zwecke, und ich muß es mir deshalb versagen, an dieser Stelle auf die theoretisch interessanten Schlußfolgerungen der erwähnten Arbeiten einzugehen.

Es ist das unbestreitbare Verdienst von E. Jacobsthal, auf Grund gleichartiger, aber unabhängig von den erwähnten Autoren durchgeführter Studien, das Prinzip der Komplementbindung bei niedrigen Temperaturen der praktischen Diagnostik, und zwar speziell wieder der technischen Ausgestaltung und Verfeinerung der Wassermannschen Reaktion dienstbar gemacht zu haben. Nach den Vorschriften Wassermanns und seiner Schüler gilt es bekanntlich als Regel, daß bei der Wa.R. zunächst (I. Phase) die für die eigentliche Reaktion erforderlichen Ingredienzen, d. h. alkoholischer Extrakt, Patientenserum und Meerschweinchenkomplement in den erforderlichen optimalen Mengen gemischt und dann 1 bis 2 Stunden, bis zur möglicherweise stattfindenden Komplementbindung, bei 37° im Brutschrank oder im Wasserbad belassen werden, worauf dann (II. Phase) das als Indikator dienende hämolysische System hinzugefügt und der weitere Versuch wieder für längere Zeit bei Brutschranktemperatur (37°) digeriert wird. Die Voraussetzung für den Erfolg dieses Verfahrens ist die schon weiter oben erwähnte, ziemlich allgemein verbreitete Anschauung, daß die

Körperwärme des Menschen unbedingt die optimale Temperatur für derartige Versuche darstellen müsse.

Jacobsthal ist nun von diesem Prinzip, und zwar wie es scheint mit Recht und Erfolg, beträchtlich abgewichen. Seine einschlägigen, in der Literatur verhältnismäßig nur wenig beachteten ultramikroskopischen Studien über das Wesen der Wa.R. hatten in ihm die Überzeugung gefestigt, daß es sich bei der Wa.R. um einen, allerdings nur ultramikroskopisch sichtbaren, Präzipitationsvorgang zwischen Patientenserum und alkoholischem Extrakt handle, der dann seinerseits wieder die auf Adsorption beruhende Bindung des Komplementes an das erwähnte Präzipitat zur Folge haben sollte.

Wenn die Auffassung Jacobsthals von der primären Präzipitation und der darauffolgenden Adsorption des Komplementes zu Recht bestand, so mußte der Vorgang der Komplementbindung an den bewußten Komplex Extrakt-Serum auch den Gesetzen der Adsorption gehorchen, wobei speziell eine Verstärkung der Adsorption bei abnehmender Temperatur zu erwarten stand.

Von solchen Überlegungen ausgehend versuchte Jacobsthal an einer zunächst allerdings kleinen Reihe von Seris festzustellen, ob eine derartige Variation der Temperatur während der ersten Phase der Reaktion, unter sonst durchaus gleichen Versuchsbedingungen, einen erkennbaren Einfluß auf den Ausfall der Reaktion bei ein und demselben Serum haben könne. Der Erfolg der praktischen Versuche schien den theoretischen Überlegungen durchaus Recht zu geben, denn Jacobsthal konnte aus den in Frage kommenden Vergleichsversuchen den Schluß ziehen, „daß die Wassermannsche Reaktion weit schärfer ausfallen kann, wenn man die I. Phase nicht im Brutschrank, sondern im Eisschrank vor sich gehen läßt“, wobei sich bei den von Jacobsthal zunächst untersuchten 200 Fällen eine, wenn auch nicht gerade überwältigende, Überlegenheit der Kältemethode ergab, welche in einem Plus von 2 Prozent positiver Resultate gegenüber der Originalmethode in Erscheinung trat.

Jacobsthal selbst ist sich bei seiner ersten Mitteilung der geringen Beweiskraft dieser kleinen Versuchsreihen durchaus bewußt geworden und hat es in der betreffenden Abhandlung auch unzweideutig zum Ausdruck gebracht, daß nur durch eine vergleichende Untersuchung einer großen Zahl von Seris die Entscheidung für oder gegen die praktische Brauchbarkeit der Kältemethode erbracht werden könne, ohne daß er aber bis jetzt durch Mitteilung seiner eigenen ausgiebigen praktischen Erfahrungen dem an sich beachtenswerten Vorschlag selbst den nötigen Nachdruck verliehen hätte.

Es kann demnach als eine gewisse Folge der eigenen Zurückhaltung Jacobsthals betrachtet werden, wenn die an sich empfehlenswerte Methode sich nicht nur in der P. axis keinen allgemeinen Eingang verschafft hat, sondern auch in wissenschaftlicher Hinsicht keiner allzu großen Würdigung teilhaftig geworden ist.

Von den Autoren, die sich eingehender mit der, theoretisch wie praktisch gleiches Interesse beanspruchenden, Kältemethode befaßt haben, wäre zunächst H. Guggenheimer, ein Schüler von H. Sachs, zu nennen, der im Prinzip die Angaben Jacobsthals, wonach manche Sera nur bei nied-

rigen Temperaturen, speziell bei  $0^{\circ}$  reagieren, bestätigen konnte, ohne allerdings, wegen des differenten Verhaltens mancher Sera, die Überlegenheit der Kältemethode vorbehaltlos anzuerkennen. Guggenheimer sieht vielmehr eine Möglichkeit zur praktischen Anwendung der Methode Jacobssthal's nur dann, wenn die Kältemethode nicht etwa als Ersatz der Originalmethode, sondern nur gleichzeitig neben der letzteren und als deren Ergänzung in Frage käme. In einer solchen Kombination der beiden Methoden läge aber zweifellos ein großer Vorteil insofern, als dadurch noch manche positive Reaktion, die bei dem üblichen Verfahren dem Nachweis entgeht, aufgedeckt werden und demzufolge noch mancher verdächtige Fall auf diese Weise mit Erfolg geklärt werden könnte. Ebenso wie Jacobssthal erachtet es aber auch Guggenheimer vor einer endgültigen Heranziehung der Kältemethode zu diagnostischen Zwecken für wünschenswert, ja sogar für unbedingt erforderlich, erst an einem umfassenden Material Sicherheit darüber zu gewinnen, ob die Kältemethode auch einwandfreien diagnostischen Charakter besitzt.

In nahezu gleicher Richtung wie die Ausführungen Guggenheimers bewegt sich das Urteil, welches Altmann und Zimmern auf Grund ihrer einschlägigen, auf wesentlich breitere Basis gestellten, Studien über die Brauchbarkeit der Kältemethode abgeben zu können glauben. Bei der vergleichenden Untersuchung von 1962 Seris ergab sich mit einem Plus von 32 positiven Reaktionen gegenüber der Originalmethode eine unzweifelhafte Überlegenheit des Kälteverfahrens. Dies um so mehr, als von den genannten Autoren auch gleichzeitig der Beweis einer absolut gleichen klinischen Spezifität der Kältemethode und somit auch ihrer prinzipiellen Gleichwertigkeit gegenüber der Originalmethode erbracht werden konnte. Wenn die beiden Autoren trotzdem die Anwendung des Kälteverfahrens nicht vorbehaltlos empfehlen, so hat dies seinen Grund in Beobachtungen, wie sie Guggenheimer schon veranlaßt hatten, eine Substitution der Originalmethode durch das Kälteverfahren abzulehnen und nur einem Nebeneinander der beiden Methoden das Wort zu reden. Auch Altmann und Zimmern konnten nämlich die Tatsache feststellen, „daß eben nicht nur mehr Sera in der Kälte positiv reagieren, sondern auch eine große Anzahl von solchen Seris, die nach Jacobssthal einen negativen Ausfall der Komplementbindung aufweisen, nach dem bisher üblichen Verfahren positiv reagieren“, und daß diese positiven Reaktionen dann eben unter der Voraussetzung der ausschließlichen Anwendung des Kälteverfahrens, der Beobachtung entgangen wären. Die beiden Autoren leiten daraus, ebenso wie Guggenheimer, die Forderung ab, daß die Kältebindungsmethode nur neben dem bislang üblichen Originalverfahren Verwendung finden dürfe, erkennen aber ohne weiteres an, daß sie mit dieser Einschränkung äußerst wertvolle Dienste zu leisten vermag.

Altmann hat dann in einer weiteren Abhandlung, in welcher er sich auch mit den theoretischen Voraussetzungen der Komplementbindung bei höherer ( $37^{\circ}$ ) bzw. niedriger ( $0$  bis  $4^{\circ}$ ) Temperatur eingehender befaßt, die Frage der Kältebindung nochmals aufgerollt und ist dabei, namentlich was die praktische Verwertbarkeit der Kältemethode anlangt, wieder zu gleichen Ergebnissen gelangt, wie bei den gemeinsam mit Zimmern durch-

geführten Untersuchungen. Altmann stützt sein Urteil diesmal auf eine Versuchsreihe von insgesamt 1378 Fällen aus den verschiedensten Stadien der Syphilis und empfiehlt angesichts der von ihm erzielten Ergebnisse das Kälteverfahren mit den bewußten Einschränkungen wieder aufs wärmste.

Mehr vom Standpunkt theoretischer Studien als von dem einer praktischen Nutzanwendung aus haben Thomsen und Boas, in einer verhältnismäßig kleinen Versuchsreihe von 158 Fällen, den Einfluß einer Variation der Temperatur auf das Komplementbindungsvermögen bei der Wa.R. geprüft und sind im Prinzip zu dem Ergebnis gelangt, daß der Einfluß der Temperatur auf den Ausfall der Reaktion eines Serums von so weittragender Bedeutung sein kann, daß es sich nach ihrer Ansicht empfiehlt, durch eine Kombination von mehreren Temperaturen „möglichst allen Seris optimale Bedingungen für die Komplementbindung zu geben“. Wie weit die beiden dänischen Forscher aus dieser theoretischen Erkenntnis die Konsequenzen für die praktische Ausführung der Wassermannschen Reaktion in ihrem Institut gezogen haben, entzieht sich augenblicklich leider meiner Kenntnis.

Allzugroß scheint die Verbreitung der Kältebindungsmethode nach Jacobsthal jedoch nicht zu sein, das geht einesteils aus den Antworten auf persönliche Anfragen, andererseits aus der Literatur hervor, wo die fragliche Methode selbst in den neuesten großen Arbeiten über die Wassermannsche Reaktion, ich nenne hier nur die Abhandlungen von Margarete Stern, Lange, Gaup u. a., kaum Erwähnung findet, obgleich sich diese Arbeiten fast ausschließlich, oder doch zum größten Teil, mit der technischen Ausgestaltung der Wassermannschen Reaktion befassen. Diese Außerachtlassung eines höchst beachtungswerten Vorschlages ist um so betrübender, als sich gerade in der letzten Zeit wieder die Klagen über die Unzulänglichkeit der technischen Ausgestaltung der Wassermannschen Reaktion ganz beträchtlich gemehrt und zu dem begreiflichen Wunsch einer größeren Vereinheitlichung des Verfahrens geführt haben. Soweit sich nun aus einschlägigen Äußerungen in der jüngsten Literatur erkennen läßt, scheint man sich an maßgebenden Stellen mit dem Gedanken zu tragen, durch Vermittlung einer zentralen Behörde, eventuell des Reichsgesundheitsamtes, eine Einheitsvorschrift für die Ausführung der Wa.R., etwa nach Art der schon eingangs erwähnten Vorschriften für die Militäruntersuchungsstationen, herauszugeben, ohne dabei offenbar zu berücksichtigen, daß eine solche Vorschrift heute, wo die technische Ausgestaltung der Wassermannschen Reaktion noch keineswegs ein abgeschlossenes Kapitel bedeutet, zu unübersehbaren Irrtümern führen müßte, wenn in dieser Vorschrift, wie dies auch tatsächlich bei den Anweisungen des Kriegsministeriums der Fall ist, dem Einfluß der Temperatur auf das Komplementbindungsphänomen keine oder so gut wie keine Rechnung getragen wird.

Den Anweisungen des Kriegsministeriums liegt die im Kaiser-Wilhelm-Institut zu Dahlem durch A. von Wassermann und seine Schüler ausgearbeitete, in Fachkreisen ausreichend bekannte und auch gewürdigte Originalvorschrift zugrunde. Diese Vorschrift, die sonst den Untersuchungsgang bis in kleinste Einzelheiten festlegt, wobei gleichzeitig durch Abgabereinheitlich abgestimmter Reagenzien versucht wird, die oft bemängelte Diskrepanz der Ergebnisse auszuschalten, läßt dem Untersucher in einem sehr wesentlichen Punkte, nämlich hinsichtlich der Temperatur, bei welcher die Komplementbindungsversuche ablaufen sollen, vollkommen freie Hand. Formell scheint die Einheitlichkeit der Temperatur durch die Forderung, die Reaktion bei 37° im Brutschrank oder im Wasserbad ablaufen zu lassen, ja gewahrt zu sein, doch weiß jeder, der sich einmal eingehender mit der Temperaturfrage befaßt hat, welche erhebliche Unterschiede in den Ergebnissen zutage treten können und tatsächlich auch vielfach zutage treten, je nachdem sich der Ablauf der Komplementbindungsreaktion im Wasserbad oder im Brutschrank vollzieht.

Aus den schon oben erwähnten Versuchen von Donatti und Satta, Seligmann und Pinkus, Haendel und Gildemeister, sowie verschiedener anderer Autoren, hatte sich die unzweifelhafte Tatsache ergeben, daß die Bindung des Komplementes auch bei anderen Temperaturen als 37° erfolgen kann, daß somit nach den Ergebnissen der genannten Forscher zwischen der Komplementbindung bei 0° und 16° kein prinzipieller, zwischen der Komplementbindung bei Temperaturen zwischen 16° und 37° C aber überhaupt kein merklicher Unterschied bestand. An sich schien es also irrelevant zu sein, ob das Komplementbindungsphänomen im Brutschrank, wo wir erfahrungsgemäß selbst bei längerer Versuchsdauer in den Versuchsröhrchen eine Temperatur von 37° nicht zu beobachten pflegen, oder im Wasserbade, wo die Reaktionsgemische schon nach kürzester Zeit die Außentemperatur des Wassers (37°) annehmen, vor sich geht, da das Ergebnis bei gleichartigen Seris theoretisch doch schließlich das gleiche sein müßte. Daß diese letztere Voraussetzung in der Praxis durchaus nicht zutrifft, das haben uns die einschlägigen Versuche von Jacobsthal, Thomsen und Boas, Guggenheimer, Altmann u. a. gezeigt und auch wir selbst haben uns in mehrjährigen Versuchen, die sich auf einige Zehntausend von Fällen beziehen, so ausgiebig von der Bedeutung des Temperatureinflusses auf die Wa.R. überzeugt, daß wir es für dringend geboten halten, unsere Erfahrungen zur allgemeinen Kenntnis zu bringen, um dadurch der Temperaturfrage bei der Ausarbeitung einer eventuellen Einheitsvorschrift möglichst eine ausreichende Berücksichtigung zu sichern.

In diesem Zusammenhang soll es gleich vorweg gesagt sein, daß es nicht

unsere Absicht ist, für eine einschneidende Modifikation der Wa.R., etwa im Sinne der Sternschen Modifikation oder ähnlicher Verfahren, eine Lanze zu brechen, daß es sich vielmehr um ein Verfahren handelt, welches sich streng und eng an die Grundsätze der Originalmethode anlehnt und nur hinsichtlich der Variation der Temperatur von der Originalvorschrift abweicht.

Diese Originalvorschrift selbst ist in jüngster Zeit wieder, vor allem in den ausführlichen Darstellungen von Marg. Stern, C. Lange, Gaup u. a. Gegenstand einer so eingehenden Diskussion gewesen, daß es überflüssig erscheinen mag, diese technische Frage noch besonders zu berühren. Trotzdem möchten aber auch wir dieser Frage unsere Aufmerksamkeit zuwenden, da es für uns gleichzeitig den Beweis zu erbringen gilt, daß mit der von uns, in Übereinstimmung mit Jacobsthal, Altmann und Zimmermann, Guggenheimer u. a., empfohlenen Variation der Temperatur bei der Bindungsphase der Wa.R. keine prinzipielle Veränderung der Originaltechnik Platz gegriffen hat.

Alle Maßnahmen von Temperaturvariationen beziehen sich selbstverständlich nur auf die sogenannte „erste Phase“ der Wa.R., da nur in diesem Stadium der Reaktion ein einschneidender Einfluß der Temperatur auf das Komplementbindungsphänomen erwartet werden darf. Die sogenannte „zweite Phase“ steht nach unseren Erfahrungen nur hinsichtlich des zeitlichen Ablaufes der eventuell eintretenden Hämolyse unter dem Einfluß der Temperatur. Trotzdem haben wir uns an zahlreichen Versuchen davon überzeugt, daß die Funktion des hämolytischen Systems an sich durch die Maßnahmen der Temperaturvariation während der „ersten Phase“ des Versuches in keiner Weise ungünstig beeinflusst wird. Wir pflegen also die sogenannte „zweite Phase“ der Wa.R. durchweg, ohne Rücksicht auf die während der Bindungsphase angewandte Temperatur, im Wasserbad, und zwar bei der vorschriftsmäßigen Außentemperatur des Wassers (37°) ablaufen zu lassen.

Bezüglich der Zusammensetzung und Auswertung des hämolytischen Systems halten wir uns stets an die Vorschriften der Originalmethode, nur gehen wir für die Gewinnung der vorschriftsmäßigen 5prozentigen Blutkörperchenaufschwemmung von einem gutgeschüttelten Vollblut, nicht vom gewaschenen Sediment aus, wobei wir durch Bestimmung des Hämoglobingehalts der jeweils verwendeten Aufschwemmung gegenüber einer konservierten Testlösung und, je nach dem Ausfall dieser Hämoglobinbestimmung, entweder durch weitere Verdünnung der Aufschwemmung oder durch Hinzufügen weiterer gewaschener Erythrozyten eine Gleichmäßigkeit der an verschiedenen Versuchstagen verwendeten Hammelblutaufschwemmungen zu erreichen suchen. Gegenüber einer derart gewonnenen Blutkörperchenemulsion werden dann Ambozeptor und Komplement in der üblichen Weise ausstitriert, wobei im eigentlichen Versuch stets 4 bis 5 Einheiten des Ambozeptors zur Verwendung gelangen. Als Komplement benutzen wir stets

Meerschweinchenmischkomplement, welches von mehreren Tieren stammt und an jedem Versuchstage mit Hilfe der erwähnten 4 bis 5 Ambozeptor-einheiten auf seine hämolytische Kraft geprüft und außerdem gegenüber den im Versuch verwendeten Extrakten und Patientenseris quantitativ austitriert wird. Wir halten diese Austitrierung des Komplementes, entgegen der Auffassung Langes, auch bei gut eingestellten Extrakten keineswegs für überflüssig, sondern möchten diese Komplementtitrierung nur allerseits dringend empfehlen, da wir der neuerdings ebenfalls von Lange geäußerten Anschauung, als ob bestimmte Extrakte sich hinsichtlich ihrer antikomplementären Wirkung verschiedenen, in ihrer hämolytischen Funktion gleichwertigen, Komplementen gegenüber durchaus gleichwertig verhielten, energisch widersprechen müssen. Wir stehen nach wie vor auf dem Standpunkt, daß uns nur eine regelmäßige quantitative Titration der einzelnen Reagenzien (Extrakte und Patientenserum) gegenüber dem hämolytischen System und speziell gegenüber dem Komplement vor schwerwiegenden Irrtümern zu bewahren vermag.

Für das Komplementbindungsverfahren bei niedrigen Temperaturen möchten wir die Komplementtitration direkt obligatorisch fordern, schon um dem Einwand zu begegnen, als ob die erhöhte Ausbeute an positiven Reaktionen bei Anwendung der niedrigen Temperaturen lediglich als durch eine Verstärkung der unspezifischen Adsorption des Komplementes an die Extrakte und Patientensera bedingt gelten müsse, eine Anschauung wie sie in den Abhandlungen von Altmann, Altmann und Zimmern sowie von Guggenheimer ja auch tatsächlich mehr oder minder zum Ausdruck gekommen ist. Daß wir uns demgemäß in der Praxis unserer eigenen Komplementbindungsversuche stets an die erwähnte Vorschrift gehalten haben, bedarf eigentlich keiner weiteren Bekräftigung. Unsere Extrakte werden in der Gebrauchsdosis an jedem Versuchstage erneut gegenüber dem jeweils zur Verwendung kommenden Komplementgemisch, zur Feststellung einer eventuellen antikomplementären Wirkung, austitriert und der eigentliche Versuch mit dem fraglichen Komplement nur dann angesetzt, wenn nach Abzug der durch eventuelle Antikomplementärwirkung der Extrakte und Patientensera unspezifisch verbrauchten Komplementmenge noch ein genügender Überschuß an komplementärer Energie bleibt, um den einwandfreien Ausfall der eigentlichen Komplementbindung zwischen Extrakt und Patientenserum zu gewährleisten. Das gleiche Prinzip gilt natürlich auch für die Auswertung der Patientensera gegenüber dem Komplement, wobei wir stets die Titration der einfachen, im Versuch verwendeten Serumdosis gegenüber fallenden Mengen des Komplementes bis hinunter zur Komplementeinheit durchführen. Diese Maßnahmen der Titration der einzelnen Reagentien beanspruchen zweifellos ein Mehr an Zeit und Arbeitskraft und schließlich auch einen erhöhten Materialverbrauch, sie geben uns dann aber auch die Gewähr, daß im eigentlichen Hauptversuch mit dem jüngst auch von Lange so nachdrücklich geforderten Komplementüberschuß gearbeitet wird, und daß dieser Überschuß nötigenfalls auch auf das im Interesse der Schärfe der Reaktion erforderliche Maß reduziert werden kann. Es ist mir im Rahmen dieser Abhandlung natürlich nicht möglich, auf all die zum Teil noch heißumstrittenen Einzelheiten der Technik einzugehen, ich will mir



vielmehr meine Stellungnahme für eine weitere, demnächst erscheinende, Abhandlung vorbehalten, in welcher ich auch zu den Ausführungen von Marg. Stern, Gaup und namentlich von C. Lange Stellung nehmen werde. Bezüglich der Technik sei noch das eine hervorgehoben, daß wir das Patientenserum stets im inaktivierten Zustande, und zwar in der Dosis von 0.1 ccm untersuchen, wobei das Gesamtvolumen unseres Versuchs 2.5 ccm beträgt.

Kurz zusammengefaßt verläuft der Versuch nach unserem Verfahren also folgendermaßen: In einem Vorversuch wird zunächst die Ambozeptor-einheit und parallel damit, unter Verwendung von 4 bis 5 Ambozeptor-einheiten, die Komplementeinheit, welche nebenbei gesagt im allgemeinen eine ziemlich konstante Größe darstellt, bestimmt, wobei dieser Vorversuch regelmäßig im Wasserbad bei 37° zum Ablauf gelangt. Hieran schließt sich als weiterer Vorversuch die Titration der Extrakte im Wasserbad bei 37° und im Parallelversuch dazu bei 4° C im Eisschrank. In beiden Versuchsreihen wird die Gebrauchsdosis der in Frage kommenden Extrakte mit fallenden Mengen des 10prozentigen Komplementes bis herab zur Komplementeinheit gemischt, worauf die gut durchgemischten Reagenzien zur Bindung, entweder ins Wasserbad bei 37° oder in den Eisschrank bei 4°, verbracht werden. Diejenige Serie, welche für die Bindung bei Eisschranktemperatur bestimmt ist, wird zunächst in einer mit schmelzendem Eis gefüllten Glasschale auf die Eisschranktemperatur abgekühlt, um die Wirkung der niedrigen Temperatur möglichst sofort herbeizuführen. Nach einer Bindungszeit, die u. E., sowohl für das Wasserbad wie für den Eisschrank, mit 30 bis 45 Minuten genügend hoch bemessen zu sein scheint, wird bei beiden Versuchsreihen das hämolytische System, d. h. speziell Ambozeptor und Blutkörperchen, zugesetzt, dann werden beide Serien für eine weitere halbe Stunde, bis zum Eintritt der Hämolyse, im Wasserbad bei 37° belassen. In gleicher Weise werden die sämtlichen, zur Untersuchung anfallenden Patientensera sowohl im Wasserbad bei 37° wie im Eisschrank bei 4° C gegenüber dem Komplement — in der Praxis genügt meist die Prüfung des Serums gegenüber der Komplementeinheit — austitriert, und aus dem Ergebnis beider Versuche die Komplementmenge bestimmt, welche nach der bei uns üblichen Praxis die durch unspezifische Adsorption an Extrakte und Patientensera verbrauchte Komplementmenge um 1 bis 1½ Komplementeinheiten übertrifft und, je nach Lage der Versuchsverhältnisse, zwischen 0.3 ccm und 0.5 ccm des 10prozentigen Komplementes schwanken kann. Der eigentliche Versuch gestaltet sich dann in der Weise, daß je 0.1 ccm des inaktivierten Patientenserums mit fallenden Mengen der zum Versuch geprüften Extrakte gemischt und unter Zusatz der entsprechenden Komplementmenge, einerseits im Wasserbad bei 37°, andererseits im Parallelversuch bei Eisschranktemperatur von 4° — selbstverständlich nach vorhergehender Abkühlung der Reagenzgemische im schmelzenden Eis — für 30 bis 45 Minuten zur Bindung belassen werden. Nach Ablauf dieser Bindungszeit, die nach unserer Erfahrung vollkommen genügt, werden wieder Ambozeptor und Hammelblut hinzugesetzt, worauf nach einem weiteren halbstündigen Aufenthalt der Reaktionsgemische im Wasserbad das endgültige Resultat abgelesen wird.

Ich habe im Vorausgehenden wiederholt von einer Titration der Extrakte gesprochen, ohne zunächst auf die Extraktfrage selbst, die doch zweifellos auch für das Kältebindungsverfahren eine hervorragende Bedeutung beanspruchen kann, näher eingegangen zu sein. Jacobsthal selbst hat ja ursprünglich für das Kälteverfahren nur die cholesterinisierten Rinderherzextrakte nach Sachs empfohlen, und auch andere Autoren, ich nenne beispielsweise nur Altmann und Zimmern, empfehlen die Cholesterinherzextrakte als besonders vorteilhaft, wengleich sie auch mit den im allgemeinen gebräuchlicheren Luesleberextrakten gute Ergebnisse erzielen konnten. Wir selbst haben von Anfang an beide Arten von Extrakten, nämlich alkoholische Luesleberextrakte, sowie die alkoholischen Rinderherzextrakte mit Cholesterinzusatz nach Sachs, nebeneinander für die Versuche verwendet, und zwar handelte es sich meist um Extrakte, die wir hier selbst vorschriftsmäßig hergestellt und auch austitriert hatten. Daneben stand uns auch ein Originalcholesterinextrakt nach Sachs, der uns ehemals vom genannten Autor freundlichst überlassen worden war, sowie seit etwa 2 $\frac{1}{2}$  Jahren auch noch verschiedene Luesleberextrakte aus dem Kaiser Wilhelm-Institut zu Dahlem (Original-Wassermann), die wir für unsere militärischen Untersuchungen zugewiesen erhielten, zum Vergleich zur Verfügung. Was nun die Güte dieser einzelnen Extraktarten anlangt, so erwiesen sich unsere eigenen Luesleberextrakte mit den Originalextrakten des Wassermannschen Instituts als durchaus gleichwertig, standen aber beide, bei absoluter klinischer Spezifität der Cholesterinextrakte, wenigstens soweit das Originalverfahren und die Temperatur von 37° in Frage kommt, weit hinter diesen Cholesterinextrakten an Empfindlichkeit zurück. Bei Anwendung niedriger Temperaturen, speziell der Temperaturen zwischen 4° und 16° C fand allerdings meist ein Ausgleich im Sinne einer erhöhten Empfindlichkeit der Luesleberextrakte statt, wodurch es dann im Kälteverfahren meist zu prinzipiell gleichartigen Ergebnissen mit beiden Extraktarten kam. Wurden die Luesleberextrakte, entsprechend den Angaben von Sachs, ebenfalls cholesterinisiert, so trat dieser Ausgleich in der Empfindlichkeit der beiden Extraktarten auch im Originalverfahren und bei der üblichen Temperatur von 37° bereits in Erscheinung. Es handelt sich hier also um prinzipielle Unterschiede in der Empfindlichkeit und Wirksamkeit der fraglichen Extrakte, nicht etwa nur um quantitative Unterschiede, wie sie natürlich auch vorkommen können, und vor allem auch nicht um Unterschiede, die ihren Grund in der primär stärkeren antikomplementären Wirkung der Cholesterinextrakte an sich haben, wie dies neuerdings von Lange behauptet worden ist. Ich möchte hier gleich nochmals der, sicher nicht allgemein gültigen, Anschauung, wie sie namentlich von Altmann und Zimmern ausgesprochen wurde, entgegenreten, als ob die Verwendung von Temperaturen unter 37° notwendigerweise eine Verstärkung der antikomplementären Wirkung der Extrakte zur Folge haben müsse. Wir haben uns bei vielen Hunderten von Extraktprüfungen immer wieder davon überzeugen können, daß die Vornahme der Bindung bei der von uns für den Kälteversuch regelmäßig gewählten Temperatur von 4° C nicht nur keine stärkere Antikomplementärwirkung der Extrakte und, wie wir gleich hinzufügen möchten, auch der Patientensera bedingte, sondern daß die Anwendung

der niedrigen Temperatur vielmehr so gut wie regelmäßig eine Abschwächung dieser Eigenschaft zur Folge hatte. In den meisten Fällen war ein unterschiedliches Verhalten der Extrakte und Patientensera, soweit die Autotropie in Frage kommt, bei den verschiedenen Temperaturen ja überhaupt nicht zu beobachten und vor allem gehört das von Guggenheimer, Altmann und Zimmern, sowie von anderen Autoren beobachtete gegenteilige Verhalten, nach unseren Erfahrungen, zum mindesten zu den Seltenheiten. Die Individualität der von den verschiedenen Autoren verwendeten Extrakte und auch der jeweils geprüften Patientensera mag dabei allerdings eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen, denn allgemein gültige Gesetze scheinen, auch nach den Erfahrungen von Altmann und Zimmern, in dieser Hinsicht weder für die Extrakte noch für die Patientensera zu bestehen. Auf Grund unserer eigenen, an einem großen Material gesammelten Erfahrungen möchte ich jedoch nochmals hervorheben, daß wir die größere Hemmungstendenz, sowohl bei den Extrakten wie bei den Patientensera, durchweg bei Anwendung der Brutschranktemperaturen beobachten konnten.

In praktischer Hinsicht werden die erwähnten Beobachtungen m. E. wohl kaum jemals ernstlich störend ins Gewicht fallen, und vor allem natürlich dann nicht, wenn man sich an unseren Vorschlag hält und die zum Versuch benötigten Reagentien, speziell Extrakte und Patientensera, vor ihrer Verwendung jeweils sorgfältig gegenüber dem hämolytischen System austitriert.

Nach diesen mehr technischen Vorbemerkungen möchte ich nun zur Besprechung unserer eigenen Versuchsergebnisse und der sich daraus ergebenden Schlußfolgerungen für die praktische Nutzenanwendung des Kältebindungsverfahrens übergehen.

Die Ergebnisse, über die wir heute zu berichten vermögen, sind im Verlauf systematischer Vergleichsuntersuchungen innerhalb der letzten 5 Jahre gewonnen worden und umfassen ein Material von etwa 25 bis 30000 Einzelfällen. Raummangel und äußere Schwierigkeiten machen es natürlich unmöglich, das Gesamtmaterial im Rahmen dieser Abhandlung auch nur annähernd zur Wiedergabe zu bringen und wir möchten uns deshalb darauf beschränken, unsere Ausführungen auf eine Auswahl von 4000 Fällen zu stützen, welche im Laufe der beiden letzter Kriegsjahre in unserer Abteilung zur Untersuchung kamen. Die Mannigfaltigkeit des Materials — es befinden sich unter diesen 4000 Fällen neben zahlreichen Seris von sicher syphilitisfreien Individuen selbstverständlich auch Blutproben aus allen Stadien der Lues und der sogenannten metaluischen Erkrankungen — scheint mir dabei, trotz der Einschränkung der Gesamtzahl, eine ausreichende Gewähr dafür zu bieten, daß die von uns zur allgemeinen Kenntnis gebrachten Ergebnisse auch ein wahrheitsgetreues Abbild der tatsächlichen Verhältnisse zu geben vermögen, da es ja dem der Methode Fernerstehenden nur unter diesen Voraussetzungen möglich sein dürfte, sich ein Urteil über die Brauchbarkeit und Zuverlässigkeit der fraglichen Methode zu bilden.

Von diesen in den beiden letzten Kriegsjahren auf der Abteilung geprüften 4000 Blutproben ergaben also 2784 übereinstimmend mit beiden Methoden ein negatives Resultat. Unter diesen 2784 Fällen befanden sich selbstverständlich auch eine große Zahl von Patienten, welche früher eine syphilitische Infektion durchgemacht hatten, die sich aber augenblicklich infolge energischer Behandlung klinisch frei von allen Symptomen einer Lues erwiesen. Des weiteren enthielt diese Gruppe eine kleine Zahl von Fällen mit frischen Primäraffekten, die sich aber in einem so frischen Stadium nach der Infektion befanden, daß eine Generalisation des Virus offenbar noch nicht stattgefunden hatte, und daß somit die Existenz syphilitischer Reaktionskörper im Blute weder durch die eine noch durch die andere der beiden Methoden angezeigt wurde. Das gleiche galt im übrigen von ganz vereinzelt, ebenfalls zu dieser Gruppe gehörigen Fällen von frischer bzw. rezidivierender sekundärer Syphilis, wo trotz manifester Symptome weder mit der Originalmethode, noch mit der Kältemethode nach Jacobsthal ein positives Ergebnis erzielt werden konnte. Und endlich gehören in diese Gruppe alle jene, nach Hunderten zählenden, Fälle, bei denen weder anamnestisch noch klinisch irgendwelche Anhaltspunkte für eine syphilitische Infektion vorhanden waren, und die auch mit der Lues erfahrungsgemäß in keinem ätiologischen Zusammenhang stehen. Es würde mich natürlich zu weit führen, wollte ich alle diese Erkrankungsformen einzeln oder gruppenweise hier aufzählen. Zusammenfassend sei hier nur hervorgehoben, daß wir bei unseren ausgedehnten Untersuchungsreihen keine Anhaltspunkte dafür gewinnen konnten, daß das Kälteverfahren nach Jacobsthal der Originalmethode hinsichtlich der klinischen Spezifität irgendwie unterlegen wäre. Das ist um so bedeutungsvoller, als die Brauchbarkeit der von Jacobsthal vorgeschlagenen Modifikation ja von vornherein mit ihrer absoluten klinischen Spezifität, die im übrigen bisher auch von allen übrigen mit der Methode arbeitenden Untersuchern rückhaltlos anerkannt werden konnte stehen oder fallen mußte.

Die Spezifitätsfrage kann also, um es nochmals hervorzuheben, auch nach unseren eigenen ausgiebigen Erfahrungen als im Sinne der Kältemethode entschieden gelten. Das trifft namentlich auch für solche Erkrankungen zu, welche, um von Wassermanns Ausdrucksweise zu gebrauchen, im „Streukegel“ der Lueskomplementbindungsreaktion liegen, wie etwa Malaria, Rekurrens usw. Gerade was die der Lues genetisch am nächsten verwandte, weil ebenfalls durch Spirochaeten bedingte, Rekurrensinfektion anlangt, so habe ich mich im Jahre 1915 an systematischen einschlägigen Versuchen davon überzeugen können, daß das Serum von luesfreien Rekurrenskranken, unter der Voraussetzung einer einwandfreien Versuchs-

technik, weder mit der Original-Wa.R., noch mit der Kältemethode nach **Jacobsthal** ein positives Resultat ergibt. Und ebenso habe ich mich durch die Untersuchung einschlägiger Fälle davon überzeugen können, daß hinsichtlich der Malaria und des Scharlach bei der Beurteilung einer positiven Wa.R. für das Kälteverfahren keine größere Vorsicht am Platze ist als für die Originalmethode, wobei ich bezüglich der Scharlachinfektion noch besonders bemerken möchte, daß ich in Anbetracht meiner eigenen diesbezüglichen Erfahrungen überhaupt noch keineswegs von der Häufigkeit positiver Wa.R. mit dem Serum Scharlachkranker so überzeugt bin, wie etwa **Much** und andere Untersucher.

Liegen also hinsichtlich der Spezifität keine Bedenken für die praktische Anwendbarkeit des Kälteverfahrens vor, so bedarf es doch noch einer endgültigen, bisher auch noch keineswegs in einheitlichem Sinne erfolgten Beantwortung der Frage, ob die Kältemethode **Jacobsthal's** an Stelle der bisher verwendeten Originalmethode stehen soll, oder ob nur ein Nebeneinander der beiden Methoden wünschenswert erscheint, wobei es speziell im letzteren Falle noch zu entscheiden gilt, ob der Vorteil, den die gleichzeitige Anwendung der beiden Methoden mit sich bringt, auch in einem entsprechenden Verhältnis zu dem erhöhten Materialverbrauch und zu der vergrößerten Arbeitsleistung steht.

Die Beantwortung dieser Frage führt uns notwendigerweise zu den positiven Ergebnissen unseres Materials, da der Vorteil des Kälteverfahrens selbstverständlich nur in der Richtung einer prozentualen Erhöhung dieser positiven Resultate liegen kann. Unser einschlägiges Material umfaßt also 1252 positive Fälle aus allen Stadien der Lues und der sogenannten Metalues und zerfällt, je nach dem Ausfall der Serumreaktion bei den beiden Temperaturen, in eine Reihe von Untergruppen, welche nun den Gegenstand einer eingehenden Besprechung bilden sollen.

Ich beginne mit einer Gruppe von Fällen, bei welchen im Rahmen der von uns für praktisch diagnostische Zwecke angewandten Versuchsanordnung kein merklicher Unterschied zwischen den mit der Originalmethode bzw. mit dem Kälteverfahren erzielten Ergebnissen in Erscheinung trat. Es handelte sich bei den fraglichen Fällen durchweg um ganz stark positive Reaktionen, bei denen im Versuch eine vollständige Hemmung der Hämolyse eingetreten war. Ich möchte indessen an dieser Stelle gleich bemerken, daß wir aus praktischen Gründen durchweg nur zwei, allerhöchstens drei abfallende Extraktdosen, bei gleichbleibender Serummenge, für die Prüfung eines Serums herangezogen haben, und daß nur unter diesen Voraussetzungen keine Unterschiede in der Reaktionsstärke der einzelnen Sera bei den beiden fraglichen Methoden in Erscheinung traten. Wurden dagegen die Sera, wie

dies von theoretischen Gesichtspunkten aus in zahlreichen Fällen durchgeführt wurde, sei es unter weiterer Abstufung der Extrakt Dosen oder mit Abstufung der Serumdosen bei gleichbleibender Extrakt Dosis, weiter aus titriert, so trat auch in diesen Fällen nicht selten ein quantitativer Unterschied in der Reaktionsstärke der geprüften Sera, und zwar meist in Gestalt einer stärkeren Reaktion bei dem Kälteverfahren in Erscheinung.

Im Rahmen dieser eben nochmals kurz skizzierten Versuchsanordnung ergaben also bei 465 der von uns untersuchten Fälle die Sera mit beiden Temperaturen (37° bzw. 4° C) und mit allen zum Versuch verwendeten Extrakten völlig übereinstimmend ein stark positives Resultat. Unter diesen 465 Fällen mit gleichartiger Reaktion bei beiden Methoden befanden sich 48 Fälle mit Initialsklerose, 148 Fälle mit manifester sekundärer Syphilis, 20 Fälle mit sogenannten Tertiärererscheinungen, wie Gummibildungen usw., sowie endlich 206 Fälle sog. latenter Lues. Zu dieser Gruppe gehörten weiter eine Anzahl von metaluesischen Erkrankungen, nämlich 11 Fälle von *Tabes dorsalis*, und 4 Fälle von progressiver Paralyse, sowie des ferneren 5 Fälle von *Lues cerebri*. Und endlich finden sich unter dieser Gruppe noch 10 Fälle von *Lues congenita* mit mehr oder weniger ausgesprochenen Stigmata einer syphilitischen Infektion, 2 Fälle von Arthritis auf luischer Basis, 9 Fälle von *Mesaortitis luica* und endlich 2 Fälle von frischer *Malaria*, bei denen allerdings gleichzeitig eine Luesanamnese bestand, während klinische Erscheinungen der Lues zur Zeit der Blutuntersuchungen jedoch vollkommen fehlten.

Eine weitere Erörterung hinsichtlich dieser Fälle scheint mir bei der völligen Übereinstimmung der Versuchsergebnisse nicht mehr erforderlich zu sein; zusammenfassend soll nur noch hervorgehoben werden, daß also bei 37.14 Prozent der von uns untersuchten und als positiv befundenen Fälle die Variation der Temperatur während der Bindungsphase praktisch keinen oder zum mindesten keinen nennenswerten Einfluß auf das Endergebnis des Wassermannschen Reaktion auszuüben vermochte.

Wesentlich anders liegen die Verhältnisse bei jener zweiten Gruppe von Fällen, deren kurze tabellarische Zusammenfassung die nachstehende Tabelle I enthält. Diese Tabelle enthält allerdings nur den zahlenmäßigen Niederschlag unserer Versuche, da von einer Wiedergabe der ausführlichen Versuchstabellen wegen äußerer Schwierigkeiten leider Abstand genommen werden muß.

War in der ersten Gruppe von Fällen ein Einfluß der Temperaturvariation auf den Ausfall der Wa.R. nicht in Erscheinung getreten, so macht die vorstehend tabellarisch zusammengestellte Gruppe die Einwirkung der Temperatur auf das Ergebnis der Komplementbindung bei der Wa.R. um

Tabelle Ia.

Klinischer Befund der einschlägigen Fälle	Ergebnisse der Wa.R. mit Luesleberextrakt			
	b. 37° neg. b. 0—4° pos. Prozent	b. 37° pos. b. 0—4° neg. Prozent	b. 37° neg. b. 0—4° neg. Prozent	b. 37° pos. b. 0—4° pos. Prozent
	Lues latens . . . . .	176 = 65·45	—	17 = 6·32
Lues III Gummi usw.	18 = 6·69	—	1 = 0·37	—
Lues cerebri . . . . .	9 = 3·36	—	—	—
Tabes dorsalis . . . . .	11 = 4·09	—	1 = 0·37	—
Progr. Paralyse . . . . .	4 = 1·49	—	1 = 0·37	—
Manifeste Lues II . . . . .	13 = 4·48	—	—	—
Primäraffekte . . . . .	18 = 6·69	—	—	—
Sa. 269 Fälle . . . . .	249 = 92·57	—	20 = 7·43	—

Tabelle Ib.

Klinischer Befund der einschlägigen Fälle	Ergebnisse der Wa.R. mit Cholesterinherzextrakt			
	b. 37° neg. b. 0—4° pos. Prozent	b. 37° pos. b. 0—4° neg. Prozent	b. 37° neg. b. 0—4° neg. Prozent	b. 37° pos. b. 0—4° pos. Prozent
	Lues latens . . . . .	157 = 58·43	—	36 = 13·38
Lues III Gummi usw.	18 = 6·69	—	1 = 0·37	—
Lues cerebri . . . . .	9 = 3·35	—	—	—
Tabes dorsalis . . . . .	12 = 4·45	—	—	—
Progr. Paralyse . . . . .	5 = 1·85	—	—	—
Manifeste Lues II . . . . .	12 = 4·45	—	1 = 0·37	—
Primäraffekte . . . . .	7 = 2·60	—	11 = 4·09	—
Sa. 269 Fälle . . . . .	220 = 81·79	—	49 = 18·21	—

so sinnfälliger. Wie aus diesen Tabellen ersichtlich ist, war das Ergebnis der Blutuntersuchungen bei dieser zweiten Gruppe von Fällen ein diametrales, je nachdem die Ausführung der Wa.R. nach den Grundsätzen der Originalmethode, d. h. also bei Brutschranktemperatur (37° C), oder nach dem Vorschlage von Jakobsthal bei Eisschranktemperatur (0 bis 4° C) vollzogen wurde. Sämtliche 269 Fälle dieser Gruppe ergaben nach der Originalvorschrift entweder ein völlig negatives Resultat oder zeigten, wie bei ganz vereinzelt Fällen, zum mindesten nur eine so schwache Andeutung einer Reaktion (+), daß aus derartigen Ergebnissen diagnostische Schlüsse nicht zu ziehen gewesen wären. Demgegenüber ergab das Kältebindungsverfahren in sämtlichen Fällen, und zwar beim weitaus größten Teil derselben mit allem zum Versuch verwendeten Extrakten, ein ausgesprochen positives Resultat, welches in Form einer völligen Hemmung der Hämolyse in Er-

scheinung trat. Nur ein kleiner Prozentsatz der einschlägigen Fälle, insgesamt 46, ergab nur mit dem einen der beiden Extrakte ein positives Resultat, wobei zu bemerken ist, daß bald nur der Luesleberextrakt, bald nur der Cholesterinherzextrakt mit den fraglichen Seris positiv reagierte, daß also dabei eine absolute Gesetzmäßigkeit nicht zu ermitteln war, wenn auch die frischeren Fälle, wie Primäraffekte und Fälle rezidivierender sekundärer Lues, scheinbar den nicht cholesterinisierten Leberextrakt für positive Reaktion zu bevorzugen pflegten, während die Fälle aus der Spätlatens im wesentlichen häufiger mit den Cholesterinherzextrakten positiv reagierten. Für die Auswahl der zur Reaktion erforderlichen alkoholischen Extrakte dürfte diese Feststellung, die wir auch bei unserem übrigen Material noch häufig erheben konnten, sicherlich nicht ohne Bedeutung sein, da von der Auswahl eines geeigneten Extraktmaterials unter Umständen das ganze Ergebnis der Reaktion abhängig sein kann.

Die große, und man darf wohl sagen vielfach überlegene, Bedeutung des Kältebindungsverfahrens nach Jacobsthal tritt in dieser Versuchsreihe unwiderleglich zutage. Auf das Gesamtmaterial unserer positiven Fälle berechnet zeigte sich diese Überlegenheit in 21.49 Prozent der Fälle, ein Prozentsatz, der um so bedeutungsvoller ist, als diese Gruppe von Fällen ja alle Stadien der Lues und der metaluischen Erkrankungen umfaßt. Im einzelnen setzt sich das Krankenmaterial dieser zweiten Gruppe, von kleinen prozentualen Verschiebungen zugunsten der einen oder der anderen Erkrankungsform abgesehen, ziemlich gleichartig zusammen wie bei der ersten Gruppe.

Den Hauptanteil stellen wieder die Fälle der Spätlatens und der sogenannten Tertiärperiode, welche ja überhaupt die Domäne der Kältemethode zu bilden scheinen. Die tabellarische Zusammenstellung enthält insgesamt 212 Fälle dieser Kategorie. Darunter befinden sich 176 Fälle mehr oder weniger stark behandelter, latenter Lues, welche teils am Ende einer eben vollendeten Kur standen, teils auch längere Zeit außer Behandlung gewesen waren. Charakteristisch für diese Fälle war entweder das Fehlen jeglicher Symptome von Lues, oder aber die Existenz unbestimmter Symptome, welche zwar durch die früher erworbene Syphilis bedingt sein konnten, wie Cephalaea, Neurasthenie usw., welche aber nicht unbedingt die Folge der luischen Infektion zu sein brauchten. Des weiteren gehören hierzu 17 Fälle von unbehandelter aber klinisch latenter Lues, wobei meist gehäufte Aborte und die anamnestischen Angaben — Lues des Mannes usw. — den Verdacht auf Lues bestärkten, während ein „positiver Wassermann“ in diesen Fällen das einzig greifbare sichere Symptom der Lues darstellte. Welchen Vorteil gerade für derartige Fälle die Kältemethode bedeutet, bedarf eigentlich



keiner weiteren Erörterung. Der Rest von 9 Fällen entfällt auf die sogenannte Tertiärperiode, wobei vor allem Fälle mit gummösen bzw. gummiverdächtigen Prozessen des Skelettes oder mit chronischen, der Heilung trotztenden Unterschenkelgeschwüren in Frage kamen.

Des weiteren enthält diese Gruppe noch 10 Fälle von Aortitis luica und vor allem eine größere Anzahl von Fällen sogenannter Metalues und von Lues des Zentralnervensystems. Unter diesen letzteren Fällen befinden sich 9 Fälle von eigentlicher Lues cerebri (meningealer Lues), 5 Fälle von Paralyse und endlich 12 Fälle von mehr oder weniger fortgeschrittener Tabes dorsalis. Für die letztgenannten Fälle wäre dabei noch zu bemerken, daß wir so gut wie regelmäßig Gelegenheit hatten, unsere Blutbefunde durch eine Untersuchung des Liquor der betreffenden Patienten zu ergänzen und gleichzeitig zu kontrollieren. Bei der Auswertung der Liquores nach Nonne-Hauptmann vermochten wir stets eine ausgesprochen positive Reaktion zu erzielen. Wir konnten also durch die Anwendung des Kälteverfahrens eine erfreuliche Übereinstimmung zwischen den Blut- und Liquorbefunden feststellen und dabei gleichzeitig die von Jacobsthal, Saenger, Kafka und auch gelegentlich von mir erhobene Forderung nach einer vermehrten Heranziehung der verfeinerter Methoden, speziell für die Diagnose der Spät- bzw. Metalues, erneut in ihrer großen praktischen Bedeutung beleuchten.

Daß die Originalmethode nach Wassermann auch für die frische Lues keineswegs immer den an sie zu stellenden Anforderungen gerecht zu werden vermag, beweist uns die Tatsache, daß sich in unserer zweiten Gruppe nicht weniger als 31 Fälle von frischer Lues, und zwar 18 Fälle von Initialsklerose und 13 Fälle von sekundärer Lues befinden, bei denen es ausschließlich mit Hilfe der Kältemethode gelang, die Reaktionskörper im Blute der betreffenden Patienten nachzuweisen, wo also eine Serodiagnose nach den Prinzipien der Originalmethode schlechthin unmöglich gewesen wäre. Freilich beansprucht die Wassermannsche Reaktion gerade bei derartigen Fällen, welche durch die Eindeutigkeit der Symptome und vor allem durch die Möglichkeit des Spirochaetennachweises wohl auch bei negativer Wa. R. stets als Fälle sicherer Syphilis angesprochen worden wären, nicht die hohe diagnostische Bedeutung, wie etwa in der Latenzperiode und bei den metaluischen Erkrankungen. Es liegt aber doch, und zwar schon aus Gründen der Erhaltung und möglicherweise auch der Stärkung des Vertrauens der Praktiker in die Leistungsfähigkeit der Methode, ein unzweifelhaftes Interesse vor, auch derartige Fälle, wie die obengenannten, auf serodiagnostischem Wege sicher zu erfassen. Der vielbeschäftigte Praktiker, der auch heute noch vielfach über die Grundprinzipien der Wa. R. und über die aus den niologischen Gesetzen sich ergebenden praktisch-diagnostischen Schwierig-

keiten nur mangelhaft unterrichtet ist, muß ja unbedingt in seinem Vertrauen zu der diagnostischen Brauchbarkeit der Komplementbindungsmethode erschüttert werden, wenn er, entgegen seinen begrifflichen Erwartungen, bereits bei manifesten Symptomen der Lues mit einem Versagen der Wa.R. rechnen muß und sich so einer, zwar nicht unbedingt nötigen, aber doch oftmals erwünschten Unterstützung bei der klinischen Diagnoseberaubt sieht. Wer dagegen theoretisch und praktisch mit der Serodiagnostik der Syphilis in der Gestalt der sogenannten Wa.R. vertraut ist, der weiß heute teils aus eigener Anschauung, teils aus den einschlägigen Mitteilungen in der Literatur, daß keineswegs die Sera aller Syphilitiker biologisch und speziell in ihrem Verhalten zum Komplementbindungsphänomen als gleichartig bewertet werden dürfen, und daß die in der Wa.R. zur Anwendung gebrachten Gesetze, bei ihrem an sich nicht völlig vermeidbaren Schematismus, wohl bei dem weitaus größten Teil der untersuchten Sera optimale Bedingungen für das Zustandekommen der Reaktion bieten, daß aber bei einem nicht gerade kleinem Rest von Seris diese optimalen Bedingungen für eine positive Reaktion durch die Originalmethode in ihrer ursprünglichen Form nicht gewährleistet werden. Aus diesen Erwägungen heraus sind ja die zahlreichen, zum größten Teil wieder verlassenen, weil unzuverlässigen, Modifikationen der Wa.R. entstanden und auch das Kältebindungsverfahren verdankt in letzter Linie ähnlichen Erwägungen seine Existenz.

Soll also die Serodiagnostik der Syphilis wirklich unter optimalen Bedingungen arbeiten, so käme als Methode der Wahl zweifellos nur eine solche Versuchsanordnung in Frage, welche eben diesen optimalen Bedingungen möglichst weitgehend Rechnung zu tragen vermöchte. Daß dafür, nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse, das Originalverfahren in seiner ursprünglichen Form, d. h. ohne Berücksichtigung der Temperatureinflüsse, eigentlich nicht in Betracht kommt, das haben uns unsere eigenen ausgiebigen Erfahrungen, und nicht zuletzt auch der unerquickliche, selbst von der Tagespresse ausgeschlachtete, Meinungsstreit über die Zuverlässigkeit der Resultate an den verschiedenen Untersuchungsstellen zur Genüge bewiesen. Das „los von der Originalmethode in ihrer ursprünglichen Form“ scheint mir die mehr als berechtigte Forderung des Tages zu sein, ehe wir an die geplante Ausarbeitung einer gesetzlich vorzuschreibenden Einheitsvorschrift herantreten wollen. Nur unter der weitgehendsten Berücksichtigung des Temperatureinflusses auf den Ausfall der Wa.R. scheint mir das erstrebte Ziel einer wirklichen Vereinheitlichung der technischen Ausgestaltung der Methode und damit auch einer Vereinheitlichung der Versuchsergebnisse erreichbar zu sein. Solange noch die eine Untersuchungsstelle ihre Versuche im Brutschrank, die andere ihre Reaktionen im Wasserbad zum Ablauf

bringt, müssen notwendigerweise die in den Gesetzen der Komplementbindung mit alkoholischen Extrakten begründeten Schwankungen im Ausfall der Reaktion bei einem nicht unbeträchtlichen Prozentsatz der geprüften Sera in Erscheinung treten, auch wenn sonst mit durchaus gleichartigen Reagenzien und nach einheitlichen Prinzipien untersucht wird.

Aus den Ergebnissen unserer zweiten Gruppe von Fällen erhebt sich notwendigerweise die Frage, ob und in welchem Umfange das Kältebindungsverfahren nach Jacobsthal uns in die Lage versetzen könnte, die von uns bemängelten Nachteile der Originalmethode, soweit sie sich aus einer ungenügenden Berücksichtigung des Temperatureinflusses ergeben, sei es allein, sei es durch eine Kombination mit dem Originalverfahren, mit Erfolg zu beseitigen. Dabei könnte von einer erfolgreichen Beseitigung der bewußten Mängel natürlich nur dann die Rede sein, wenn die eventuell prozentual höhere Ausbeute an positiven Reaktionen nicht etwa auf Kosten der Spezifität des Resultates zustande käme. In dieser Hinsicht haben uns ja bereits die beiden ersten Gruppen unserer Fälle, nämlich die übereinstimmend negativen und die übereinstimmend positiven Fälle, gelehrt, daß das Kältebindungsverfahren hinsichtlich seiner Spezifität der Originalmethode als absolut gleichwertig an die Seite gestellt werden kann. Und auch unsere letztgenannte Gruppe von positiven Fällen hat die Spezifität des Kälteverfahrens wieder in vollem Umfange bestätigt, insofern auch die ausschließlich bei niedriger Temperatur eintretenden positiven Reaktionen nur bei solchen Fällen beobachtet werden konnten, welche anamnestic und klinisch als sichere Fälle von Lues angesprochen werden mußten.

Mit der absoluten Spezifität des Kälteverfahrens und der unbestreitbaren größeren Empfindlichkeit und Feinheit der Methode schienen ja somit die erforderlichen Vorbedingungen erfüllt zu sein, um die von Jacobsthal empfohlene Modifikation der Wa. R. als die Methode der Wahl vorzuschlagen, um so mehr, als sich das genannte Verfahren ja eng an die Grundregeln der Originaltechnik anschließt und nur bezüglich der für die Bindungsphase gewählten Temperatur einen geringeren Spielraum läßt als das Originalverfahren.

Leider ist ein derartiger vollkommener Ersatz der Originalmethode durch die Kältemethode nicht angängig, da auch die Kältemethode nicht für alle zur Untersuchung kommenden Sera die erwünschten optimalen Reaktionsbedingungen in sich schließt. Schon Guggenheimer und nach ihm Altmann, bzw. Altmann und Zimmern, haben darauf hingewiesen, daß der in vieler Hinsicht unbestreitbaren Überlegenheit des Kälteverfahrens ein stark ins Gewicht fallender Mangel gegenüber steht, und zwar insofern, als bei einem an sich allerdings nicht übermäßig hohen Prozentsatz von

Fällen mit anamnestic und klinisch sicherer Luesinfektion nur mit dem Originalverfahren, d. h. entweder bei Brutschranktemperatur oder im Wasserbad ein positives Resultat zu erzielen ist, während bei Anwendung der niedrigen Temperatur entweder eine positive Reaktion völlig ausbleibt, oder doch nur in so geringem Grade in Erscheinung tritt, daß ihre eindeutige diagnostische Verwertung in Zweifel gestellt wäre.

Tabelle IIa.

Klinischer Befund der einschlägigen Fälle	Ergebnisse der Wa.R. mit Luesleberextrakt			
	b. 37° neg. b. 0—4° pos. Prozent	b. 37° pos. b. 0—4° neg. Prozent	b. 37° neg. b. 0—4° neg. Prozent	b. 37° pos. b. 0—4° pos. Prozent
	Lues latens . . . . .	—	24 = 32·43	32 = 43·24
Lues III Gummi usw.	—	1 = 1·35	2 = 2·70	—
Lues cerebri . . . . .	—	—	—	—
Tabes dorsalis . . . . .	—	—	3 = 4·05	—
Progr. Paralyse . . . . .	—	—	—	—
Manifeste Lues II . . . . .	—	4 = 5·41	2 = 2·70	—
Primäraffekte . . . . .	—	5 = 6·74	1 = 1·35	—
Sa. 74 Fälle . . . . .	—	34 = 45·95	40 = 54·05	—

Tabelle IIb.

Klinischer Befund der einschlägigen Fälle	Ergebnisse der Wa.R. mit Cholesterinherzextrakt			
	b. 37° neg. b. 0—4° pos. Prozent	b. 37° pos. b. 0—4° neg. Prozent	b. 37° neg. b. 0—4° neg. Prozent	b. 37° pos. b. 0—4° pos. Prozent
	Lues latens . . . . .	—	54 = 72·97	2 = 2·70
Lues III Gummi usw.	—	3 = 4·05	—	—
Lues cerebri . . . . .	—	—	—	—
Tabes dorsalis . . . . .	—	3 = 4·05	—	—
Progr. Paralyse . . . . .	—	—	—	—
Manifeste Lues II . . . . .	—	6 = 8·11	—	—
Primäraffekte . . . . .	—	5 = 6·74	1 = 1·35	—
Sa. 74 Fälle . . . . .	—	71 = 95·95	3 = 4·05	—

Unsere eigenen Erfahrungen bewegen sich also in gleicher Richtung wie die der genannten Autoren, indem auch wir bei einem kleinen Teil unserer positiv reagierenden Fälle die Beobachtung machen konnten, daß der Nachweis der für Syphilis charakteristischen Serumreagine nur mit Hilfe der Wassermannschen Originalmethode geführt werden konnte. Nach unserer tabellarischen Zusammenstellung (Tabelle IIa und b) umfaßt diese Gruppe

insgesamt 74 derartige Fälle, d. h. also das Versagen der Kältemethode erstreckt sich auf ca. 5.75 Prozent unserer positiv reagierenden Fälle. Was die Fälle selbst anlangt, bei denen wir ein Überwiegen der Originalmethode zu ungunsten des Kälteverfahrens feststellen konnten, so entstammen sie wieder den verschiedensten Stadien der Lues, und zwar befinden sich darunter 56 Fälle von latenter symptomfreier Lues, je 6 Fälle des Primär- und des Sekundärstadiums, 3 Fälle von Tabes dorsalis, 2 Fälle von Lues III und 1 Fall von Mesaortitis luica. Auch in dieser Gruppe ist also wieder ein Überwiegen der latenten, symptomfreien Lues festzustellen, während die sogenannten frischen Fälle zahlenmäßig erst den zweiten Platz einnehmen und auch die Fälle aus der sogenannten Tertiärperiode und aus dem Spätstadium ganz erheblich zurückstehen. Doch war auch hier wieder keine eigentliche Gesetzmäßigkeit etwa im Sinne von Altmann zu erkennen und von einem Überwiegen der Fälle des Primär- bzw. Sekundärstadiums unter den ausschließlich bei der Originalmethode positiv reagierenden Fällen konnten wir uns, entgegen der Auffassung Altmanns, wenigstens soweit unser Material in Frage kommt, nicht überzeugen. Ich werde auf die speziell von Altmann eingehender behandelte Frage über die Leistungsfähigkeit des Kälteverfahrens bzw. der Originalmethode in den verschiedenen Stadien der Lues noch in einem späteren Abschnitt, speziell nach Wiedergabe unseres Gesamtmaterials, ausführlicher zurückkommen, möchte aber doch gleich an dieser Stelle hervorheben, daß die in unseren beiderseitigen Versuchsreihen zutage tretenden Unterschiede in den Ergebnissen möglicherweise darauf zurückzuführen sind, daß Altmann und seine Mitarbeiter für ihre Untersuchungen fast ausschließlich cholesterinisierte Normalorganextrakte herangezogen haben, während bei uns auch die vorschriftsmäßigen Luesleberextrakte ausgiebige Verwendung fanden. Ich habe ja schon in einem früheren Abschnitt bei der Besprechung anderer Versuchsreihen auf die Bedeutung der jeweils verwendeten Extrakte hingewiesen und ich glaube auch die letzte von mir mitgeteilte Versuchsreihe liefert erneut den Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung.

Was speziell den Ausfall der Reaktionen bei unserer letzten Gruppe von Fällen anlangt, so war bei der Kältemethode, abgesehen von ganz vereinzelt Fällen, wo eine leichte Schleierbildung bei der Hämolyse (+) oder ein verzögerter Ablauf der Hämolyse auf die Existenz von Syphilisreaginen im Serum hinwies, durchweg mit sämtlichen im Versuch verwendeten Extrakten eine vollständige Hämolyse, d. h. also ein eindeutig negatives Ergebnis festzustellen gewesen, während bei dem Originalverfahren teils mit sämtlichen Extrakten, teils nur mit dem einen oder dem anderen der beiden Extrakte ein positives Ergebnis erzielt worden war. Die Ergebnisse bei der Original-

methode waren also, wie auch aus der einschlägigen Tabelle ersichtlich ist, keineswegs so einheitlich gewesen wie beim Kälteverfahren, hatten es aber immerhin ermöglicht, den durch das Kälteverfahren nicht zu erbringenden Nachweis von Syphilisreaginen im Serum der betreffenden Patienten zu führen. Und gerade in dieser Tatsache liegt eben auch für diese Gruppe von Fällen die schon von Guggenheimer, Altmann sowie von Altmann und Zimmern hervorgehobene Unterlegenheit des Kälteverfahrens, die sich allerdings nach meiner Erfahrung nicht auf ein bestimmtes Stadium der Syphilis beschränkt, sondern mehr oder minder alle Stadien dieser Erkrankung umfassen kann. In diesem Verhalten des Kälteverfahrens liegt zweifellos für die Serodiagnostik der Syphilis ein unverkennbarer Nachteil und ich muß Guggenheimer, sowie Altmann bzw. Altmann und Zimmern durchaus beistimmen, wenn sie aus derartigen Ergebnissen die durchaus logische Folgerung ziehen, daß unter diesen Voraussetzungen das Kälteverfahren nach Jacobsthal nicht für sich allein bei der Serodiagnostik der Syphilis in Frage kommen kann, daß vielmehr ein Vorteil für die Luesdiagnose nur aus einer Kombination der beiden Methoden zu erwarten wäre. Meine Zustimmung zu den Schlußfolgerungen der genannten Autoren möchte ich allerdings insofern einschränken und ergänzen, als ich diese Schlußfolgerungen mutatis mutandis auch auf das Wassermannsche Originalverfahren ausgedehnt wissen möchte. Die Berechtigung dieser Forderung scheint mir dabei um so mehr gegeben, als uns ein Blick auf die in Tabelle I niedergelegten Versuchsergebnisse zu zeigen vermag, daß auch unter Berücksichtigung der zuletzt erwähnten Versager des Kälteverfahrens für die letztere Methode immer noch das erhebliche Plus von 15.74 Prozent positiver Reaktionen bleibt, welche bei ausschließlicher Anwendung des Originalverfahrens unserer Kenntnis entgangen wären.

Wir selbst haben aus unseren ausgedehnten Erfahrungen über die Leistungsfähigkeit der beiden Methoden schon längst die Konsequenzen für die praktische Ausführung der Serodiagnostik der Syphilis gezogen, insofern wir bei allen Fällen von Lues oder Luesverdacht, welche uns zur Untersuchung eingesandt werden, die beiden Methoden zur Anwendung bringen, wenn uns eine genügende Serummenge des betreffenden Patienten zur Verfügung steht und wir möchten, im Interesse einer möglichst restlosen serologischen Erfassung aller syphilisverdächtigen Fälle, diese Kombination der beiden Methoden allen zuständigen Stellen dringend empfehlen. Wir verhehlen uns dabei allerdings nicht, daß diese Maßnahme wegen des damit verbundenen erhöhten Materialverbrauchs und der erheblichen Steigerung an Arbeitsleistung viele orts auf beträchtlichen Widerstand stoßen wird. Wir sind aber ebensosehr davon überzeugt, daß dieser Widerstand

der aus den erwähnten Gründen anfangs auch bei uns bestand, allmählich durch die Erkenntnis der großen Vorteile, welche das kombinierte Verfahren zu bieten vermag, immer mehr beseitigt wird. Schon aus den bisher mitgeteilten Fällen vermittelt sich dabei im übrigen die Erkenntnis, daß es für diagnostische Zwecke ja keineswegs unbedingt erforderlich ist, von vornherein die sämtlichen Fälle gleichzeitig mit beiden Methoden zu untersuchen, da erfahrungsgemäß doch immerhin ein nicht unerheblicher Prozentsatz der zur Untersuchung gelangten Fälle mit beiden Methoden übereinstimmend ein positives Resultat ergibt. Man kann also unbedenklich in der Weise vorgehen, daß man die in Frage kommenden Fälle zunächst mit einer der beiden Methoden, z. B. der Original-Wa.R., untersucht. Erhält man dabei ein eindeutiges positives Resultat, so kann es dabei sein Bewenden haben und von einer Anwendung des anderen Verfahrens kann Abstand genommen werden, wenn nicht wissenschaftliche Gesichtspunkte, oder der Wunsch, eine Kontrolle über den Einfluß einer Behandlung auf das Verhalten der Wa.R. bei den betreffenden Patienten zu gewinnen, die Anwendung des zweiten Verfahrens angebracht erscheinen lassen. Rein diagnostisch würde dagegen bei den Fällen der eben geschilderten Art kein besonderer Vorteil aus der Anwendung des kombinierten Verfahrens zu erwarten sein. Zeigt aber z. B. das Originalverfahren ein zweifelhaftes oder gar ein negatives Resultat, so halten wir die Prüfung eines derartigen Serums mit dem Kälteverfahren, welches nach unseren Erfahrungen dann so gut wie regelmäßig ein eindeutiges Resultat gewährleistet, nicht nur für erwünscht, sondern sogar für dringend geboten. Es ist dabei u. E. aber keineswegs erforderlich, daß die erste Untersuchung eines Serums mit dem Originalverfahren vorgenommen wird. Auch der umgekehrte Weg, daß das prinzipiell der Original-Wa.R. durchaus gleichwertige Kälteverfahren zur Methode der Wahl erhoben und die Nachkontrolle negativer oder zweideutiger Reaktionen durch das Originalverfahren bewerkstelligt wird, ist durchaus gangbar, wobei der zuletzt geschilderte Weg sogar noch von vornherein die unzweifelhafte Aussicht auf eine größere Ausbeute an positiven Reaktionen in sich schließt.

Die erfolgreiche Anwendung des kombinierten Verfahrens steht und fällt dabei allerdings mit der Auswahl geeigneter Extrakte. Jacobsthal selbst hat bekanntlich das Kälteverfahren seiner Zeit im wesentlichen unter der Voraussetzung empfohlen, daß die von H. Sachs angegebenen Cholesterin-Rinderherzextrakte dabei zur Verwendung gelangen und auch die Versuchsergebnisse von Guggenheimer, Altmann, sowie von Altmann und Zimmern sind so gut wie ausschließlich mit cholestrinisierten Normalorganextrakten (M. S. Herzextrakte) gewonnen.

Aus zunächst rein theoretischen Erwägungen heraus hatten wir gleich von Anbeginn unserer Studien über die Brauchbarkeit des Kälteverfahrens auch die allgemein gebräuchlichen, nicht cholesterinisierten Luesleberextrakte in den Kreis unserer Untersuchungen mit eingezogen und waren dabei sehr bald zu der Überzeugung gelangt, daß das Kälteverfahren hinsichtlich der Extraktfrage unbedingt einer Ergänzung und Verbesserung bedürftig sei. Unsere einschlägigen Versuche hatten uns nämlich gezeigt, daß zwar bei einer großen Anzahl von Seris, unabhängig von den jeweils zum Versuch verwendeten Extrakten, mit beiden Methoden gleichsinnige Ergebnisse erzielt werden können, daß aber bei einer nicht minder großen Zahl von anderen Seris diese Gleichsinnigkeit scheinbar gesetzlos schwankt, je nachdem die eine oder andere Art von Extrakten Verwendung findet, und zwar ohne daß sich dabei eine endgültige Entscheidung treffen ließe, welcher von den verwendeten Extrakten praktisch als der qualitativ bessere anzusprechen ist. Vielfach oder auch meist liegen die Verhältnisse bei den verschiedenartigen Extrakten derart, daß die Gleichsinnigkeit der Ergebnisse wenigstens innerhalb des gleichen Verfahrens zutage tritt, indem Luesleberextrakte und Cholesterinherzextrakte mit den entsprechenden Seris entweder bei der Kältemethode positiv und bei der Originalmethode negativ eagieren oder auch umgekehrt. Daß aber diese Gleichsinnigkeit der Ergebnisse innerhalb der einen Versuchsordnung (z. B. Kältemethode) nicht unbedingt die Gleichsinnigkeit der Ergebnisse in der anderen Versuchsordnung (Original-Wa.R.) in sich schließt, das habe ich schon bei den Fällen der Tabelle I hervorgehoben und möchte es angesichts der noch viel auffälligeren Ergebnisse der Tabelle II nochmals mit Nachdruck betonen. Gerade unter den Fällen dieser letzten Kategorie finden sich zahlreiche Beispiele, wo sich die beiden bei uns stets nebeneinander verwendeten Extraktarten — Luesleberextrakte und Cholesterinherzextrakte — durch diametrale Ergebnisse bei dem Originalverfahren auszeichneten, obgleich bei dem Kälteverfahren eine absolute Gleichartigkeit der Ergebnisse bestand. Bei den Luesleberextrakten bestand dabei entschieden die höhere Tendenz zur Gleichartigkeit der Ergebnisse bei Kälte- und Wärmebindung, und zwar meist im Sinne negativer Ergebnisse bei beiden Methoden, wobei allerdings das gleichzeitige positive Ergebnis der mit dem Cholesterinextrakte ausgeführten Originalmethode bei den in Frage stehenden Fällen (Tabes dorsalis, Lues II, Rezidiv, Primäraffekte, Lues III) den klinischen Befunden entschieden besser entsprach. Die Cholesterinextrakte zeigten in dieser Versuchsreihe weitaus größere Tendenz zu positiver Reaktion bei der Originalmethode als bei der Kältebindung, doch fehlte es auch nicht an einzelnen Fällen, wo bei den Cholesterinextrakten die negativen Ergebnisse der Original-Wa.R. und des Kältever-



fahrens vollkommen parallel gingen, während in diesen Fällen gerade die Luesleberextrakte positive Ergebnisse bedingten. Gesetzmäßige Beziehungen zwischen den Ergebnissen der beiden Extraktarten und den jeweils bestehenden klinischen Befunden konnten leider auch in dieser Versuchsreihe nicht ermittelt werden, da sich die schwankenden Ergebnisse auf Krankheitsfälle aus den verschiedensten Stadien der Lues erstreckten, ohne daß eine Bevorzugung einer bestimmten Krankheitsperiode festzustellen gewesen wäre.

Auffallend und für die Bewertung der nicht cholesterinisierten Luesleberextrakte bedeutsam erscheint aber immerhin die Tatsache, daß sich das Versagen der Luesleberextrakte gar nicht selten auf Fälle erstreckte, welche zur Zeit der Blutuntersuchung Symptome einer frischen Lues oder doch Krankheitserscheinungen zeigten, welche heute als die unzweifelhafte Folge einer Lues gelten können und in unseren speziellen Fällen zum Teil auch noch durch Liquoruntersuchungen als ätiologisch durch Lues bedingt zu erkennen waren. Diese Tatsache verdient auch im Interesse einer allgemeineren Einführung der heute noch verhältnismäßig wenig gebrauchten und von der Wassermannschen Schule (C. Lange) nur recht bedingt anerkannten Cholesterinherzextrakte nach Sachs hervorgehoben zu werden. An sich könnte es ja den Eindruck erwecken, als ob die Luesleberextrakte für das kombinierte Verfahren besser geeignet wären, da die Unterschiede zwischen Originalmethode und Kälteverfahren bei ihrer Verwendung offenbar in vielen Fällen nicht so kraß erscheinen wie bei den Cholesterinextrakten, daß also die Luesleberextrakte offenbar mehr außerhalb des Temperatureinflusses stünden wie die Cholesterinextrakte. Es wäre demnach eine durchaus verständliche Forderung, wenn man für die Serodiagnostik der Syphilis nur solche Extrakte zugelassen wissen wollte, welche in ihrer Reaktionsfähigkeit mit Syphilitikerseris als möglichst unabhängig von den Temperatureinflüssen gelten könnten. Daß diese Unabhängigkeit von den Temperatureinflüssen aber weder für die Cholesterinextrakte noch auch, wie ich ausdrücklich betonen möchte, für die Luesleberextrakte zutrifft, werden uns die später folgenden Versuchsreihen noch mit aller Deutlichkeit beweisen. Die Herkunft und Herstellungsweise der fraglichen Extrakte scheint dabei so gut wie ohne Einfluß auf ihr Verhalten zu sein, denn die heiß extrahierten Luesleberextrakte aus dem Kaiser Wilhelms-Institut zu Dablen erwiesen sich in dieser Hinsicht als prinzipiell völlig gleichartig mit den von uns selbst durch kalte Extraktion gewonnenen Luesleberextrakten. Auch die Tatsache, ob ein fraglicher Extrakt aus einem Normalorgan (Rinderherz) oder aus einem pathologischen Organ (Luesleber) gewonnen ist, scheint für diese spezielle Frage weniger von Bedeutung zu sein als die Frage, ob der

betreffende Extrakt einen Cholesterinzusatz erhalten hat oder nicht. Jedenfalls haben wir bei unseren einschlägigen Versuchen in zahlreichen Fällen die Beobachtung gemacht, daß die Luesleberextrakte nach einem Zusatz optimaler Cholesterinmengen in ihrer Abhängigkeit von der Wirkung verschiedener Temperaturen ein durchaus gleichartiges Verhalten zeigten wie die cholesterinisierten Normalherzextrakte.

Durch einen Zusatz optimaler Cholesterinmengen zu den Luesleberextrakten würden sich also zweifellos manche Widersprüche in den Ergebnissen beider Extrakte beseitigen lassen. Ich möchte aber trotzdem, wenigstens so weit die praktische Anwendung des kombinierten Verfahrens in Frage kommt, davon abraten, auch die Luesleberextrakte mit Cholesterin zu versetzen, da hierdurch einerseits zwar eine unzweifelhafte Erhöhung der Empfindlichkeit und auch der Reaktionsbreite der Extrakte erzielt wird, andererseits aber gerade der Vorteil, den die Verwendung qualitativ verschiedener Extrakte mit sich bringt, illusorisch gemacht würde. Unsere ausgedehnten Versuchsreihen haben uns nämlich immer wieder gelehrt, daß im Verhalten der Reaktionsfähigkeit der einzelnen Syphilitikersera gegenüber den jeweils verwendeten Extrakten keine Gesetzmäßigkeiten bestehen, daß vielmehr individuelles Verhalten der einzelnen Sera und noch mehr der einzelnen Extrakte von ausschlaggebender Bedeutung für den Ausfall der Reaktion sein können, je nachdem die optimalen Bedingungen der Reaktion bald durch die einen, bald durch die anderen Reagenzien geschaffen werden. Ich möchte daher, auf unsere eigenen Erfahrungen gestützt, gerade in diesen Schwankungen der beiden Extraktarten nicht nur keinen Nachteil, sondern vielmehr gerade den Vorteil sehen, der biologischen Verschiedenheit der einzelnen Syphilitikersera mit Erfolg Rechnung tragen zu können, und möchte dementsprechend auch die gleichzeitige parallele Anwendung eines Luesleberextraktes und eines Cholesterinherzextraktes dringend empfehlen. Dabei sei hinsichtlich des Cholesterinherzextraktes nochmals hervorgehoben, daß wir uns bei unseren langjährigen Erfahrungen stets von der Spezifität dieser Extrakte haben überzeugen können, daß also die prozentual höhere Ausbeute an positiven Ergebnissen mit diesen Extrakten nicht etwa auf Kosten der Spezifität der Reaktion gebucht werden muß.

Ehe ich nun an die Wiedergabe meiner weiteren Versuche gehe, möchte ich doch noch darauf hinweisen, daß auch Altmann und Zimmern in ihren einschlägigen Versuchen auf die Bedeutung der jeweils zum Versuch verwendeten Extrakte aufmerksam geworden sind, daß diese beiden Autoren aber die Bedeutung der Extraktfrage doch erheblich zu unterschätzen geneigt waren. Im allgemeinen konnten die beiden Forscher die Beobachtung machen, daß die von ihnen untersuchten Sera mit den meisten Extrakten

gleichsinnige Resultate ergaben, d. h. also, daß ein Serum, das mit dem einen Extrakt in der Kälte stärker reagierte als in der Wärme, auch mit dem anderen gleichzeitig zur Untersuchung verwendeten Extrakten den stärkeren Ausfall der Komplementbindung ebenfalls in der Kälte ergab. Nach unseren Erfahrungen gilt dieser Satz im Prinzip so gut wie für alle Sera, wenn sie mit gleichartigen Extrakten, sei es mit Luesleberextrakten, sei es mit cholesterinisierten Normalextrakten, untersucht werden, davon haben wir uns in ausgedehnten Vergleichsuntersuchungen mit Luesleberextrakten verschiedener Provenienz (Kaiser Wilhelms-Institut zu Dahlem und eigenes Laboratorium), wie auch mit verschiedenen Cholesterinextrakten zur Genüge überzeugen können. Die Differenzen beginnen dagegen sofort, wenn zwei in ihrer Zusammensetzung erheblich verschiedene Extrakte, nämlich ein Cholesterinextrakt und ein Luesleberextrakt ohne Cholesterinzusatz, gleichzeitig zur Verwendung gelangen.

Daß Altmann und Zimmern im Prinzip gleichartige Beobachtungen gemacht haben, scheint mir nach ihren einschlägigen Mitteilungen ziemlich sicher zu stehen, und mit ihrer ursprünglichen Deutung, daß die unterschiedlichen Ergebnisse zu verschiedenen Zeitperioden ihren Grund in der Verwendung verschiedener Extraktarten in genannten Zeiträumen gehabt hätten, waren die Autoren m. E. auf dem richtigen, von ihnen selbst allerdings als irrig wieder verworfenen Wege. Ein Parallelversuch mit den beiden von ihnen verwendeten Extraktarten — Luesleberextrakte und cholesterinisierte Normalorganextrakte — hätte die beiden Autoren sicher von der Richtigkeit ihrer anfänglichen Auffassung zu überzeugen vermocht.

Wie wünschenswert, ja wie notwendig es erscheint, zwei qualitativ verschiedene Extraktarten, speziell Luesleberextrakte und Cholesterin-Rinderherzextrakte, nebeneinander im Versuch zu verwenden, das möge die tabellarische Wiedergabe einschlägiger Versuchsreihen, die nachstehend erfolgen soll, des weiteren illustrieren. Leider muß auch hier von einer Wiedergabe der Versuche in extenso Abstand genommen werden; die ausführlichen Tabellen sind auf Wunsch des Verlages durch eine Zusammenfassung (vgl. Tabelle III) ersetzt.

Wenn wir nun versuchen wollen, aus der vorstehenden tabellarischen Zusammenstellung, welche insgesamt 279 Fälle, wiederum aus den verschiedensten Stadien der Lues umfaßt, das Fazit über die Ergebnisse bei dieser letzten Gruppe von Fällen zu ziehen, so drängt sich uns bei einem flüchtigen Überblick über die in der Tabelle niedergelegten Ergebnisse zunächst unbestreitbar der Eindruck auf, daß hier ein buntes Durcheinander scheinbar gesetzloser Befunde vorliegt, das nicht gerade zugunsten der zur Frage stehenden Kältemethode zu sprechen scheint. Dieser Eindruck ist indessen

Tabelle III a.

Klinischer Befund der einschlägigen Fälle	Ergebnisse der Wa.R. mit Luesleberextrakt			
	b. 37° neg. b. 0—4° pos. Prozent	b. 37° pos. b. 0—4° neg. Prozent	b. 37° neg. b. 0—4° neg. Prozent	b. 37° pos. b. 0—4° pos. Prozent
	Lues latens . . . . .	154=55·20	1=0·36	26=9·32
Lues III Gummi usw.	16=5·73	1=0·36	—	2=0·72
Lues cerebri . . . . .	4=1·43	—	1=0·36	—
Tabes dorsalis . . . . .	6=2·15	—	—	—
Progr. Paralyse . . . . .	2=0·72	—	—	—
Manifeste Lues II . . . . .	28=10·04	—	1=0·36	7=2·51
Primäraffekte . . . . .	3=1·08	—	1=0·36	15=5·38
Sa. 279 Fälle . . . . .	213=76·34	2=0·72	29=10·40	35=12·55

Tabelle III b.

Klinischer Befund der einschlägigen Fälle	Ergebnisse der Wa.R. mit Cholesterinherzextrakt			
	b. 37° neg. b. 0—4° pos. Prozent	b. 37° pos. b. 0—4° neg. Prozent	b. 37° neg. b. 0—4° neg. Prozent	b. 37° pos. b. 0—4° pos. Prozent
	Lues latens . . . . .	2=0·72	10=3·58	3=1·08
Lues III Gummi usw.	—	2=0·72	—	17=6·09
Lues cerebri . . . . .	—	—	—	5=1·79
Tabes dorsalis . . . . .	—	—	—	6=2·15
Progr. Paralyse . . . . .	—	—	—	2=0·72
Manifeste Lues II . . . . .	2=0·72	4=1·43	1=0·36	29=10·40
Primäraffekte . . . . .	6=2·15	7=2·51	2=0·72	4=1·43
Sa. 279 Fälle . . . . .	10=3·58	23=8·24	6=2·15	240=86·02

nur ein scheinbarer und eine genaue Analyse der Tabelle wird uns die Erkenntnis vermitteln, daß hier zwar keine absolute, wohl aber eine weitgehende Gesetzmäßigkeit in den Befunden obwaltet. Für das Verständnis der tabellarischen Zusammenstellung sei dabei hervorgehoben, daß die in der Tabelle zusammengefaßten Fälle nicht nach dem Prinzip der klinischen Zusammengehörigkeit, sondern nach dem Grundsatz der Reaktionsgleichheit, bzw. Reaktionsähnlichkeit geordnet sind, wobei dann natürlich innerhalb der einzelnen Reaktionsgruppen wieder eine Untergruppierung nach dem Prinzip der klinischen Zusammengehörigkeit stattgefunden hat. Die Schwierigkeit der Beurteilung erscheint zunächst allerdings dann noch dadurch etwas erhöht, daß zwei, in ihrer biologischen Wirksamkeit innerhalb der Doppelmethode nicht ganz gleichartige Extrakte, nämlich ein Cholesterin-Rinderherzextrakt nach Sachs und ein cholesterinfreier Luesleberextrakt Verwendung gefunden haben. Ich will zunächst mit der Besprechung der

Ergebnisse in ihrer Gesamtheit beginnen und dann in einem späteren Abschnitt eine Gruppierung der Ergebnisse auf Grund der Leistungsfähigkeit jedes der beiden Extrakte vorzunehmen versuchen.

Den Hauptanteil an unseren Ergebnissen beansprucht eine Gruppe von 106 Fällen, deren Reaktionskurve derart verläuft, daß das Kälteverfahren bei diesen Fällen durchweg und bei beiden zum Versuch verwendeten Extrakten ein vollständig oder, wie bei vereinzelt Fällen, doch ein ausgesprochen positives Ergebnis hat, welches seinen Ausdruck in einer kompletten, bzw. fast kompletten Hemmung der Hämolyse fand. Diese Homogenität der Versuchsergebnisse erstreckte sich im übrigen dann auch noch partiell, auf das Originalverfahren, indem die betreffenden Fälle auch beim Wärmebindungsverfahren ein positives Resultat insofern ergaben, als für die Versuche ein cholesterinierter Normalextrakt Verwendung gefunden hatte. Der prinzipielle Unterschied in den Ergebnissen von Wärme- bzw. Kältemethode setzt dann aber dort ein, wo die vorschriftsmäßige Verwendung des cholesterinfreien Luesleberextraktes stattgefunden hat. Konform reagierten also bei diesen Versuchen die Cholesterin-Rinderherzextrakte nach H. Sachs, welche unbeeinflusst von Temperaturschwankungen, sowohl bei dem Originalverfahren, wie bei der Kältemethode ein gleichsinnig positives Resultat lieferten, wenn auch natürlich geringe quantitative Schwankungen in den Ergebnissen bei 37° bzw. bei 0 bis 4° gelegentlich in Erscheinung traten. Die Luesleberextrakte reagierten bei der genannten Kategorie von Seris bei der Kältemethode ebenfalls durchweg völlig positiv, bei der Wärmemethode aber vollkommen negativ, wobei also für diese Extrakte hinsichtlich ihrer biologischen Wirksamkeit das Fehlen des Cholesterins durch den Einfluß der niedrigen Temperaturen praktisch ausgeglichen wurde.

Was nun die klinische Zugehörigkeit dieser Fälle anlangt, so stellen die mehr oder weniger stark behandelten Fälle aus der Früh- bzw. Spätlatenz wieder den Hauptteil, eine Erscheinung, welche uns ja schon bei jener, in Tabelle I niedergelegten Gruppe von Fällen, welche mit beiden Extraktarten in der Wärme negativ und in der Kälte, sei es mit dem einen oder anderen, sei es mit beiden zum Versuch verwendeten Extrakten, positiv reagierten, entgegengetreten ist. Wir werden also auch bei diesen Fällen wohl nicht fehl gehen, wenn wir annehmen, daß es sich bei dieser Art der Reaktionskurve, wie wir sie bei der Mehrzahl unserer in Tabelle III aufgezeichneten Untersuchungen sehen, höchstwahrscheinlich oder sogar sicher um einen Effekt der mehr oder weniger intensiven spezifischen Behandlung handelt, wobei es uns höchstwahrscheinlich dünkt, daß die Reaktionskurven, wie wir sie bei den Fällen der erwähnten Tabelle I zu sehen bekamen, ein späteres Stadium des an den Fällen der Tabelle III in seinen Anfängen in Erscheinung

Tabelle IIIa.

Klinischer Befund der einschlägigen Fälle	Ergebnisse der Wa.R.	
	b. 37° neg. b. 0—4° pos. Prozent	b. 37° b. 0— P
Lues latens . . . . .	154 = 55·20	
Lues III Gummi usw.	16 = 5·73	
Lues cerebri . . . . .	4 = 1·4	
Tabes dorsalis . . . . .	6 = 2	
Progr. Paralyse . . . . .	2 =	
Manifeste Lues II . . . . .	28	
Primäraffekte . . . . .		
Sa. 279 Fälle . . . . .		

Klinischer Befund der einschlägigen Fälle . . . . .

... Vermögens nicht festzustellen ist, oder doch erst . . . . . tritt. Gleichzeitig oder bald nach dem Verlust . . . . .

Fälle . . . . .

... das Serum dann nach unseren Erfahrungen auch viel . . . . .

... Veränderung im Kältebindungsvermögen gegenüber den cholesterin- . . . . .

... Luesleberextrakten, wobei dieses mehr oder weniger vollständig schwin- . . . . .

... während die Bindungsfähigkeit mit den Cholesterinextrakten auch für . . . . .

... die niedrigen Temperaturen von 0 bis 4° noch erheblich viel längere Zeit . . . . .

... erhalten bleibt, um dann möglicherweise früher oder später auch völlig zu . . . . .

... schwinden. Selbstverständlich ist der hier geschilderte Verlauf der Reak- . . . . .

... tionskurve nur einer von den vielen, denn die Natur schematisiert hier . . . . .

... ebensowenig wie bei anderen biologischen Vorgängen und unsere Tabelle III . . . . .

... enthält Beispiele in ausreichender Menge dafür, daß die Reaktionskurve . . . . .

... auch erheblich anders verlaufen kann. Maßgebend für den Ausfall einer . . . . .

... Kurve wird natürlich außer der Individualität des einzelnen Syphilitikers . . . . .

... nach unseren Erfahrungen immer die Art und Dauer der Behandlung und . . . . .

... wohl nicht zuletzt auch das Stadium der Erkrankung sein, in welchem die . . . . .

... serologische Untersuchung des Blutes vorgenommen wird. Doch trifft der . . . . .

... oben geschilderte Typus der Reaktionskurve nicht etwa nur für behandelte . . . . .

... Fälle der Früh- oder Spätlatenz zu, sondern wir finden ihn auch bei Fällen . . . . .

... von Metalues, im sogenannten Tertiärstadium — bei Aortitis luica, gummösen . . . . .

... Prozessen usw. — und in einem allerdings kleinen Prozentsatz von Fällen . . . . .

... auch bei frischer sekundärer Lues und bei Primäraffekten.

Aber die Natur schematisiert nicht, wie ich nochmals betonen möchte. und so sehen wir bei Fällen, die klinisch in die gleiche Kategorie gehören

den uns  
etwa in  
nicht von  
ein völliges  
zur Folge hat,  
biologische Um-  
st die Reaktions-  
Luesleberextrakten  
sch der Originalvor-  
die Reaktionsfähigkeit  
en Extrakten auch bei  
pe der Serumveränderung,  
en Behandlung sich einstellen  
die Reaktionsfähigkeit des Serums

oben besprochenen, vielfach einen durchaus anderen Verlauf der Kurve, als ich ihn eben geschildert habe. Besonders bei frischen Fällen, bei Fällen von unbehandelter Lues oder bei Rezidiven nach Behandlung, speziell auch bei den sogenannten Monorezidiven, Primärium der Latenz, bei Fällen der Tertiärperiode und bei Rezidiven kann den Verlauf der Reaktionskurve z. B. derart, daß bei 37° eine konforme Reaktion bei beiden Extraktarten eintritt, daß ferner auch beim Kälteverfahren mit dem Serum noch eine positive Reaktion auftritt, während das Serum bei ähnlichen Sera gegenüber den cholesterinierten Serumpräparaten Temperaturen im negativen Sinne beeinflusst. Die Gestalt der Reaktionskurve ist indessen keine Bestandsgröße, die über anderen Krankheitsstadiums festzustellen, vielmehr auch hier wieder alle Stadien der Erkrankung vom Primärium bis zur Metalues, bald in größerer, bald in kleinerer Zahl vertreten, nach der zufälligen Zusammensetzung des Untersuchungsmaterials.

Diese oben geschilderten und noch manche anderen Variationen der Reaktionskurven sind nach unseren Erfahrungen möglich, ohne daß dabei eine absolute Gesetzmäßigkeit der Kurven für das eine oder andere Stadium der Lues festgestellt werden könnte. Es würde hier natürlich zu weit führen, auf alle die Möglichkeiten einzugehen, die sich für den Reaktionsausfall aus der unverkennbaren Neigung des Serums behandelter und unbehandelter Syphilitiker zu biologischen Schwankungen ergeben können und bei unserem Material auch tatsächlich (vgl. Tabelle) ergeben haben. Ich möchte auch gerade in dieser Hinsicht nochmals auf die oben wiedergegebenen Tabellen IIIa und b, die ja alles einschlägige in übersichtlicher Form enthalten, mit besonderem Nachdruck hinweisen und da diese zahlenmäßige tabellarische Zusammenfassung (Tabelle IIIa und b) auch gleichzeitig die Möglichkeit zu einer Orientierung über die Reaktionsfähigkeit der beiden von uns verwendeten Extrakte schaffen soll.

Wenn die vorstehenden Tabellen m. E. auch ohne weiteren Kommentar geeignet erscheinen, den nötigen Aufschluß über die Leistungsfähigkeit der beiden von uns verwendeten Extraktarten beim Wärme- bzw. Kälteverfahren zu geben, so möchte ich an ihrer Hand doch noch kurz zu der bereits weiter oben angedeuteten Frage der Gruppierung der einschlägigen Fälle nach der Leistungsfähigkeit des jeweils verwendeten Extraktes Stellung nehmen. Beginnen wir dabei wiederum mit den Fällen, welche eine Homogenität der Ergebnisse im positiven Sinne bei beiden Methoden, d. h. bei 37° wie bei 0 bis 4°, erkennen lassen, deren Reaktionsfähigkeit also praktisch außerhalb eines Einflusses der Temperatur liegt, so zeigt sich für diese Fälle

tretenden Einflusses der spezifischen Behandlung darstellt. Wir würden uns dann den Verlauf der Reaktionskurve bei den behandelten Fällen etwa in der Weise vorzustellen haben, daß die spezifische Kur, so weit sie nicht von vornherein zugleich mit dem Abklingen der übrigen Symptome ein völliges Schwinden der syphilitischen Reaktionskörper aus dem Blute zur Folge hat, zunächst bei einem gewissen Prozentsatz von Fällen eine biologische Umstimmung des Serums in dem Sinne bewirkt, daß zunächst die Reaktionsfähigkeit des Serums gegenüber den gebräuchlichen Luesleberextrakten schwindet, wenn der Versuch in der üblichen Weise nach der Originalvorschrift bei 37° zum Ablauf gebracht wird, während die Reaktionsfähigkeit des fraglichen Serums gegenüber den cholesterinierten Extrakten auch bei 37° noch erhalten bleibt. In einer weiteren Etappe der Serumveränderung, die bald mit, bald ohne Einfluß einer weiteren Behandlung sich einstellen kann, schwindet dann zunächst auch die Reaktionsfähigkeit des Serums gegenüber den cholesterinierten Extrakten bei 37°, während bei 0 bis 4° eine Beeinflussung des Reaktionsvermögens nicht festzustellen ist, oder doch erst allmählich in Erscheinung tritt. Gleichzeitig oder bald nach dem Verlust des Wärmebindungsvermögens gegenüber den cholesterinierten Rinderextrakten erleidet das Serum dann nach unseren Erfahrungen auch vielfach eine Veränderung im Kältebindungsvermögen gegenüber den cholesterinfreien Luesleberextrakten, wobei dieses mehr oder weniger vollständig schwindet, während die Bindungsfähigkeit mit den Cholesterinextrakten auch für die niedrigen Temperaturen von 0 bis 4° noch erheblich viel längere Zeit erhalten bleibt, um dann möglicherweise früher oder später auch völlig zu schwinden. Selbstverständlich ist der hier geschilderte Verlauf der Reaktionskurve nur einer von den vielen, denn die Natur schematisiert hier ebensowenig wie bei anderen biologischen Vorgängen und unsere Tabelle III enthält Beispiele in ausreichender Menge dafür, daß die Reaktionskurve auch erheblich anders verlaufen kann. Maßgebend für den Ausfall einer Kurve wird natürlich außer der Individualität des einzelnen Syphilitikers nach unseren Erfahrungen immer die Art und Dauer der Behandlung und wohl nicht zuletzt auch das Stadium der Erkrankung sein, in welchem die serologische Untersuchung des Blutes vorgenommen wird. Doch trifft der oben geschilderte Typus der Reaktionskurve nicht etwa nur für behandelte Fälle der Früh- oder Spätlatenz zu, sondern wir finden ihn auch bei Fällen von Metalues, im sogenannten Tertiärstadium — bei Aortitis luica, gummösen Prozessen usw. — und in einem allerdings kleinen Prozentsatz von Fällen auch bei frischer sekundärer Lues und bei Primäraffekten.

Aber die Natur schematisiert nicht, wie ich nochmals betonen möchte, und so sehen wir bei Fällen, die klinisch in die gleiche Kategorie gehören



wie die oben besprochenen, vielfach einen durchaus anderen Verlauf der Reaktionskurve, als ich ihn eben geschildert habe. Besonders bei frischen Primäraffekten, bei Fällen von unbehandelter Lues oder bei Rezidiven nach unzureichender Behandlung, speziell auch bei den sogenannten Monorezidiven, aber auch im Stadium der Latenz, bei Fällen der Tertiärperiode und bei Metalues sehen wir dann den Verlauf der Reaktionskurve z. B. derart, daß bei der Originalmethode (37°) eine konforme Reaktion bei beiden Extraktarten zu beobachten ist, daß ferner auch beim Kälteverfahren mit dem cholesterinfreien Extrakt noch eine positive Reaktion auftritt, während das Bindungsvermögen der fraglichen Sera gegenüber den cholesterinierten Extrakten durch die niedrigen Temperaturen im negativen Sinne beeinflußt erscheint. Auch für diese Art der Reaktionskurve ist indessen keine Bevorzugung des einen oder anderen Krankheitsstadiums festzustellen, vielmehr finden sich auch hier wieder alle Stadien der Erkrankung vom Primäraffekt bis zur Metalues, bald in größerer, bald in kleinerer Zahl vertreten, je nach der zufälligen Zusammensetzung des Untersuchungsmaterials.

Diese oben geschilderten und noch manche anderen Variationen der Reaktionskurven sind nach unseren Erfahrungen möglich, ohne daß dabei eine absolute Gesetzmäßigkeit der Kurven für das eine oder andere Stadium der Lues festgestellt werden könnte. Es würde hier natürlich zu weit führen, auf alle die Möglichkeiten einzugehen, die sich für den Reaktionsausfall aus der unverkennbaren Neigung des Serums behandelter und unbehandelter Syphilitiker zu biologischen Schwankungen ergeben können und bei unserem Material auch tatsächlich (vgl. Tabelle) ergeben haben. Ich möchte auch gerade in dieser Hinsicht nochmals auf die oben wiedergegebenen Tabellen IIIa und b, die ja alles einschlägige in übersichtlicher Form enthalten, mit besonderem Nachdruck hinweisen und da diese zahlenmäßige tabellarische Zusammenfassung (Tabelle IIIa und b) auch gleichzeitig die Möglichkeit zu einer Orientierung über die Reaktionsfähigkeit der beiden von uns verwendeten Extrakte schaffen soll.

Wenn die vorstehenden Tabellen m. E. auch ohne weiteren Kommentar geeignet erscheinen, den nötigen Aufschluß über die Leistungsfähigkeit der beiden von uns verwendeten Extraktarten beim Wärme- bzw. Kälteverfahren zu geben, so möchte ich an ihrer Hand doch noch kurz zu der bereits weiter oben angedeuteten Frage der Gruppierung der einschlägigen Fälle nach der Leistungsfähigkeit des jeweils verwendeten Extraktes Stellung nehmen. Beginnen wir dabei wiederum mit den Fällen, welche eine Homogenität der Ergebnisse im positiven Sinne bei beiden Methoden, d. h. bei 37° wie bei 0 bis 4°, erkennen lassen, deren Reaktionsfähigkeit also praktisch außerhalb eines Einflusses der Temperatur liegt, so zeigt sich für diese Fälle

unstreitig ein Überwiegen der cholesterinierten Herzextrakte, welche bei 86·02 Prozent der geprüften Fälle bei beiden Methoden ein gleichsinniges, d. h. in diesem Falle ein positives, Resultat ergaben, während die Gleichsinnigkeit der Resultate nur bei 12·54 Prozent der Fälle in Erscheinung trat, wenn die Untersuchung des Serums mit cholesterinfreien Luesleberextrakten ausgeführt wurde. Wir haben ja bereits weiter oben auf den vermeintlichen Grund dieser Erscheinung hingewiesen und aus der Zusammensetzung des Materials uns zu dem Schluß, daß es sich hier um einen Einfluß der Behandlung auf die Reaktionsfähigkeit der einzelnen Sera, bzw. bestimmter Kategorien von Seris handeln könne, berechtigt geglaubt. Wir hatten dabei angenommen, daß sich, soweit behandelte Fälle in Frage kommen, diese Einwirkung der Behandlung zunächst in einem starken Einfluß auf die Reaktionsfähigkeit der betreffenden Sera gegenüber den cholesterinfreien Extrakten äußere, eine Auffassung, die ja auch in der zahlenmäßigen Aufstellung der Tabelle III eine Stütze findet. Zeigt uns doch ein Vergleich der beiden ersten Rubriken unserer Tabelle, daß der Einfluß der Temperatur sich bei dem Cholesterinextrakt nur in 3·58 Prozent zugunsten des Kälteverfahrens geltend gemacht hat, während bei dem Luesleberextrakt eine erhebliche Verschiebung des Reaktionsvermögens der Sera im Sinne einer erhöhten Kältebindungsfähigkeit stattgefunden hat, wobei bei 76·34 Prozent der Fälle ein Versagen der Originalmethode gegenüber dem Kälteverfahren festzustellen war. Da es sich bei den in Frage kommenden Seris mit differenter Reaktion nun in der Hauptsache um Fälle aus der Früh- und Spätlatenz, bzw. aus dem Stadium der tertiären Lues oder der Metalues handelt, so zeigt uns diese Zusammenstellung auch gleich die Tatsache, daß die Domäne der Kältemethode im wesentlichen in den genannten Stadien zu suchen ist, wobei sie uns gleichzeitig die Erkenntnis vermittelt, daß sich die cholesterinierten Rinderherzextrakte nach Sachs im Durchschnitt den gebräuchlichen Luesleberextrakten bei weitem überlegen zeigen. Dabei hat uns aber außerdem die Erfahrung auch noch gelehrt, daß für manche Fälle nur die cholesterinfreien Extrakte und zwar bald bei 37°, bald bei 0 bis 4° die optimalen Bedingungen für die jeweils zu untersuchenden Sera darbieten, eine Erscheinung die uns die Forderung gerechtfertigt erscheinen läßt, die Untersuchung der in Frage kommenden Patientensera nicht nur mit beiden Methoden, sondern stets auch unter paralleler Verwendung zweier, in ihrer biologischen Wirksamkeit verschiedener Extrakte, speziell eines cholesterinierten und eines cholesterinfreien Extraktes (Luesleberextrakt), vorzunehmen, da wir nach unseren Erfahrungen damit in die Lage versetzt werden, den biologischen Schwankungen, wie sie das Syphilitikerserum in den verschiedensten Stadien der Erkrankung aufweist, am weitgehendsten Rechnung zu tragen.

Tabelle IVa.

Klinischer Befund der einschlägigen Fälle	Ergebnisse der Wa.R. mit Luesleberextrakt			
	b. 37° neg. b. 0—4° pos. Prozent	b. 37° pos. b. 0—4° neg. Prozent	b. 37° neg. b. 0—4° neg. Prozent	b. 37° pos. b. 0—4° pos. Prozent
	Lues latens . . . . .	330=43·31	25=3·28	75=9·84
Lues III Gummi usw.	34=38·64	2=2·27	3=3·41	49=55·22
Lues cerebri . . . . .	13=52·00	—	1=4·00	11=44·00
Tabes dorsalis . . . . .	17=42·50	—	4=10·00	19=47·50
Progr. Paralyse . . . . .	6=54·45	—	1=9·09	4=36·46
Manifeste Lues II . . . . .	41=18·06	4=1·76	3=1·32	179=78·86
Primäraffekte . . . . .	21=21·21	5=5·05	2=2·02	71=71·72
Sa. 1252 Fälle . . . . .	462=36·90	36=2·88	89=7·11	665=53·11

Tabelle IV b.

Klinischer Befund der einschlägigen Fälle	Ergebnisse der Wa.R. mit Cholesterinherzextrakt			
	b. 37° neg. b. 0—4° pos. Prozent	b. 37° pos. b. 0—4° neg. Prozent	b. 37° neg. b. 0—4° neg. Prozent	b. 37° pos. b. 0—4° pos. Prozent
	Lues latens . . . . .	159=20·87	64=8·40	41=5·38
Lues III Gummi usw.	18=4·45	5=5·68	1=1·14	64=88·73
Lues cerebri . . . . .	9=36·00	—	—	16=64·00
Tabes dorsalis . . . . .	12=30·00	3=7·50	—	25=62·50
Progr. Paralyse . . . . .	5=45·45	—	—	6=54·55
Manifeste Lues II . . . . .	14=6·30	10=4·41	2=0·90	201=88·39
Primäraffekte . . . . .	13=13·13	12=12·12	14=14·14	60=60·61
Sa. 1252 Fälle . . . . .	230=18·37	94=7·51	58=4·63	870=69·49

Und daß das Bild, welches sich uns für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit der Kälte- bzw. Wärmemethode darbietet, ein erheblich anderes werden muß, je nachdem in der Zusammensetzung des Materials das eine oder andere Stadium der Erkrankung überwiegt, das haben Altmann und Zimmern seiner Zeit mit Recht hervorgehoben, und unsere eigenen Erfahrungen bieten einen weiteren willkommenen Beleg für die Anschauung der genannten beiden Untersucher. Die Größe unseres eigenen Materials bietet nun zudem auch eine Gewähr für große Mannigfaltigkeit der verschiedenen Krankheitsstadien und ich will deshalb, unter Zusammenfassung der bisher entworfenen Einzelbilder, versuchen, an der Hand einer Tabelle die nach den Prinzipien der Tabelle III aufgebaut ist (Tabelle IV), ein Gesamtbild von der Leistungsfähigkeit der beiden Methoden überhaupt und hinsichtlich der einzelnen Stadien der Lues im besonderen zu entwerfen.

Betrachten wir zunächst das Material in seiner Gesamtheit, so zeigt sich bei einer vergleichenden Betrachtung der beiden Unterabteilungen unserer Tabelle IV ein sofort ins Auge springender Unterschied in den Gesamtergebnissen, je nachdem die fraglichen Sera mit cholesterinfreien oder mit cholesterinierten Extrakten untersucht worden waren. Beginnen wir z. B. wieder mit jener Rubrik unserer Fälle, deren Reaktionen sich als außerhalb des Temperatureinflusses liegend erwiesen haben, so erkennen wir an der Zusammenstellung, daß bei Verwendung der Sachsschen Cholesterinextrakte 870 Fälle, d. h. 69·49 Prozent der Gesamtzahl bei beiden Methoden ein gleichsinnig positives Resultat ergaben, während diese Gleichsinnigkeit der Ergebnisse bei Verwendung der sonst allgemein gebräuchlichen alkoholischen Luesleberextrakte nur bei 665 Fällen, d. h. bei 53·11 Prozent der Gesamtzahl aller positiv reagierenden Fälle, erzielt werden konnte. Noch auffällender treten diese Differenzen bei jener Kategorie von Fällen in Erscheinung, welche eine positive Reaktion nur bei Anwendung des Kälteverfahrens erkennen ließen, bei dem Originalverfahren aber eine negative Reaktion aufwiesen. Soweit nämlich die Reaktionen mit den cholesterinfreien Luesleberextrakten angestellt worden waren, reagierten die Sera von 462 Fällen (= 36·90 Prozent) nur bei der Kältemethode positiv, bei dem Originalverfahren aber völlig negativ, während die mit cholesterinierten Extrakten untersuchten Sera einen Reaktionsunterschied zugunsten des Kälteverfahrens nur bei 230 Seren (= 18·37 Prozent) erkennen ließen. Diese hier festgestellten Ergebnisse entsprachen also wieder durchaus den Erfahrungen, die wir schon bei den Einzelgruppen sammeln konnten, wobei auch die von uns schon weiter oben festgestellte Tatsache wieder in Erscheinung tritt, daß bei einem großen Prozentsatz der Fälle die Verwendung cholesterinierter Extrakte bei der üblichen Temperatur von 37° auf die Reaktionsfähigkeit der betreffenden Sera den gleichen Einfluß ausübt, wie die Anstellung der Reaktion mit cholesterinfreien Extrakten, aber bei niedrigen (0 bis 4°) Temperaturen, indem in der Regel eine Verstärkung der Reaktionsfähigkeit im positiven Sinne zutage tritt. Daß die Verwendung niedriger Temperaturen aber keineswegs immer im Sinne einer Verstärkung der positiven Reaktion zu wirken braucht, haben wir ja schon weiter oben an einer kleinen Gruppe von Fällen festgestellt, bei denen die Temperaturerniedrigung nicht nur keine Reaktionsverstärkung, sondern vielmehr eine Abschwächung, ja sogar unter Umständen eine völlige Aufhebung der Reaktionsfähigkeit zur Folge gehabt hatte. Soweit die Ausführung der Reaktion mit Luesleberextrakten in Frage kommt, war diese paradoxe Umkehrung des Reaktionsvermögens der Sera nur bei einer recht kleinen Zahl von Fällen (36 = 2·88 Prozent) festzustellen gewesen, während die Cholesterinisierung

der Extrakte das Phänomen der Reaktionsumkehr bei weitem mehr zu begünstigen schien, da bei Verwendung der Cholesterinextrakte immerhin 94 Fälle = 7·51 Prozent nur bei Anwendung der Bruttemperatur von 37° die Tendenz zu positiver Reaktion zeigten. Für das Endergebnis war es bei den in Frage kommenden Seris dabei entschieden von Vorteil, daß die Kombination von Luesleberextrakten und Cholesterinextrakten stattgefunden hatte, da auf diese Weise stets die Möglichkeit vorlag, mit einer der kombinierten Methoden die eventuell noch vorhandenen Reaktionskörper des Serums nachzuweisen, zumal ja die praktische Erfahrung (vgl. Tabelle II) gezeigt hatte, daß die Gleichsinnigkeit der Ergebnisse nur bei den gleichmäßig für beide Extrakte feststellbaren negativen Reaktionen des Kälteverfahrens bestand, nicht aber in den Reaktionsergebnissen der beiden Extraktarten bei dem Originalverfahren. In diesem Zusammenhang wäre allerdings nochmals hervorzuheben, daß die oben erwähnte Tatsache, wonach die Luesleberextrakte nur bei 2·88 Prozent der Fälle, die Cholesterinextrakte aber bei 7·51 Prozent der gleichen Fälle ein Versagen der Kältemethode zugunsten des Originalverfahrens bedingt hatten, nicht zuletzt darauf zurückzuführen sein dürfte, daß die Luesleberextrakte in einem nicht unbeträchtlichen Prozentsatz der einschlägigen Fälle auch bei dem Originalverfahren versagten und ein negatives Resultat bedingten, wo nach Lage der klinischen Verhältnisse mit einem positiven Ergebnisse gerechnet werden konnte, ja selbst damit gerechnet werden mußte. Diese Unterlegenheit der Luesleberextrakte tritt im übrigen auch noch bei jener weiteren Gruppe von 89 Fällen (= 7·11 Prozent) in Erscheinung, welche in der dritten Rubrik unserer Tabelle zusammengefaßt sind und deren serologische Erfassung trotz klinischer und anamnestischer Anhaltspunkte für Lues bei alleiniger Verwendung der Luesleberextrakte unmöglich gewesen wäre. Auch bei Verwendung der Cholesterinextrakte allein wäre allerdings dieser Ausfall an positiven Diagnosen keineswegs völlig zu beseitigen gewesen, da auch hierbei immerhin noch mit einer Vermehrung der negativen Ergebnisse um 4·63 Prozent zu rechnen gewesen wäre, obgleich in einem nicht unbeträchtlichen Prozentsatz dieser Fälle manifeste Symptome von Lues bestanden. Der Vorteil der Kombination der beiden Extraktarten und der beiden Methoden — 37° bzw. 0 bis 4° — springt auch hier wieder besonders in die Augen, wenn man berücksichtigt, daß eben gerade durch den, manchmal vielleicht als unangenehm empfundenen, Mangel an Gleichsinnigkeit in den Reaktionsergebnissen der beiden Extraktarten eine willkommene gegenseitige Ergänzung bezüglich optimaler Reaktionsbedingungen für die einzelnen Sera geschaffen wird. Und diese Ergänzung in der Schaffung optimaler Reaktionsbedingungen ist um so günstiger, als die beiden Extraktarten unter den verschiedenen Tem-

peraturbedingungen bei den verschiedenen Krankheitsstadien vielfach geradezu diametral reagieren.

Ich komme damit zu der schon von Altmann und Zimmern angeschnittenen Frage der Leistungsfähigkeit von Kältemethode bzw. Originalverfahren in den verschiedenen Stadien der Lues. Wie aus den Angaben von Altmann hervorgeht, beziehen sich die Erfahrungen der genannten Autoren allerdings so gut wie ausschließlich oder doch im wesentlichen auf die Verwendung von cholesterinierten Normalorganextrakten, so daß ein Vergleich unserer beiderseitigen Materialien im strengen Sinne eigentlich nur hinsichtlich der genannten Extraktarten in Frage kommt. Auch habe ich im Gegensatz zu Altmann, der sich nur auf eine Einteilung seines Materials in drei große Gruppen, nämlich Primärstadium, frühes Sekundärstadium und Spätstadium beschränkt, meine eigenen Fälle in eine größere Anzahl von Untergruppen eingeteilt, die sich aber m. E. ohne besondere Schwierigkeiten in eine der drei großen Gruppen Altmanns einreihen lassen dürften. Bei den meist nur kurzen klinischen Angaben, die mir als Nichtkliniker zur Verfügung standen, bin ich bei dieser Einteilung vielleicht nicht immer scharf der klinischen Norm treu geblieben, hoffe aber doch, daß die Tabellen, die ja die wesentlichsten Einzelheiten enthalten, keinen allzugroßen Widerspruch hervorrufen werden.

Wenn ich zunächst mit dem Primärstadium beginne, so enthielt unser der Besprechung zugrunde gelegtes Material, ausschließlich der in einem für die Wa.R. offenbar zu frühen Stadium untersuchten und deshalb mit allen Extrakten und bei beiden Methoden negativ reagierenden Serumproben, insgesamt nur 99 Fälle. Von diesen reagierten nun bei Verwendung der Cholesterinextrakte 60 Proben sowohl beim Originalverfahren, wie bei der Kältemethode übereinstimmend positiv, es befanden sich also somit 60·61 Prozent dieser Fälle hinsichtlich ihrer Reaktionsfähigkeit außerhalb des Einflusses der Temperaturvariation. Eine prinzipielle Differenz im Ausfall der Reaktion beim Kälteverfahren bzw. bei der Originalmethode bestand dagegen bei 25 Fällen (= 25·25 Prozent), wobei dann 12 Fälle (= 12·12 Prozent) nur bei der Temperatur von 37° (Wasserbad) und 13 Fälle (= 13·13 Prozent) nur bei den niedrigen Temperaturen von 0 bis 4° ein positives Reaktionsergebnis aufzuweisen hatten. Kälte- und Wärmemethode hielten sich also bei den von uns verwendeten Cholesterinextrakten im wesentlichen die Wage, indem bei der einen Gruppe von Fällen eine Bindungstendenz ausschließlich bei 37° bestand, während sich bei der anderen Gruppe eine Bindung nur bei den niedrigen Temperaturen von 0 bis 4° ermöglichen ließ. Eine kleine Einschränkung ihrer Wertigkeit erleiden die Cholesterinextrakte nach unseren Erfahrungen aber auch noch dadurch,

daß sie das Vorhandensein von syphilitischen Reaktionskörpern im Serum, deren Nachweis mit Hilfe der cholesterinfreien Extrakte unzweifelhaft geführt werden konnte, bei manchen Fällen des Primärstadiums und in geringem Maße auch bei Fällen aus anderen Stadien der Lues nicht anzuzeigen vermögen. Wir hätten infolgedessen auch bei unserem Gesamtmaterial, soweit es mit den cholesterinhaltigen Extrakten untersucht worden war, mit einem Verlust von 58 positiven Reaktionen (= 4.63 Prozent) zu rechnen gehabt, obwohl die anamnestischen Angaben der betreffenden Fälle durchweg und die klinischen Befunde häufig ein positives Ergebnis gerechtfertigt erscheinen ließen. Am stärksten war davon allerdings das Primärstadium mit 14 Fällen (14.14 Prozent) betroffen, wobei dieser Verlust jedoch durch die gleichzeitige Verwendung der cholesterinfreien Extrakte, bei denen sich dieser Verlust nur auf zwei Fälle (= 2.02 Prozent) belief, regelmäßig ausgeglichen werden konnte. Bei den anderen Stadien der Lues hielten sich diese Verluste an positiven Reaktionen in weitaus geringeren Grenzen und schwankten zwischen 0.9 bis 5.38 Prozent der auf die einzelnen Stadien entfallenden Zahl von Fällen, wobei das manifeste Sekundärstadium zweifellos am wenigsten (0.90 Prozent) betroffen erscheint. Hinsichtlich der Ergebnisse des Primärstadiums weichen also unsere eigenen Ergebnisse von den Angaben Altmanns, welcher bei der Wärmemethode ein Plus von 27.5 Prozent an positiven Ergebnissen gegenüber dem Kälteverfahren erzielt hatte, ganz erheblich ab, da wir für die Cholesterinextrakte überhaupt keinen Überschuß zugunsten der Originalmethode, wohl aber einen solchen von 1.01 Prozent für das Kälteverfahren ermitteln konnten. Worauf diese auffallenden Differenzen im einzelnen zurückgeführt werden müssen, wird sich wohl kaum mit absoluter Sicherheit entscheiden lassen. Neben der Individualität der jeweils verwendeten Extrakte, mit der natürlich auch bei gleichartiger Herstellungsweise (Cholesterinierung) praktisch bis zu einem gewissen Grade immer zu rechnen sein wird, und neben der ausgeprägten individuellen Reaktionsfähigkeit der verschiedenen Patientensera, die ja auch von Altmann und Zimmern betont wird, darf vielleicht dem Temperatureinfluß eine besondere Bedeutung noch insofern zuerkannt werden, als Altmann und Zimmern für die Originalmethode (bei 37°) den Brutschrank, wir dagegen das Wasserbad verwenden. Dabei wäre allerdings nach unseren eigenen Erfahrungen über die Einwirkung weiterer Temperaturschwankungen, worauf ich noch später zurückkommen werde, zu erwarten gewesen, daß sich bei den Brutschranktemperaturen im allgemeinen eine größere Annäherung der Versuchsergebnisse an die bei niederen Temperaturen von 0 bis 4° eintretenden Reaktionen vollzogen hätte, als dies bei Verwendung der Wasserbadtemperatur zu geschehen pflegt.

Auch im Sekundärstadium, wo Altmann ebenfalls einen Überschuß an positiven Reaktionen von 2·5 Prozent bei der Originalmethode gegenüber dem Kälteverfahren feststellen konnte, besteht nach unseren tabellarischen Aufzeichnungen eine Übereinstimmung unserer eigenen Ergebnisse mit den Befunden Altmanns nicht. Unsere einschlägigen Erfahrungen erstrecken sich dabei auf 227 Fälle des Sekundärstadiums, von denen insgesamt 225 (= 99·1 Prozent) eine positive Reaktion mit dem Cholesterinextrakt ergaben. Nur zwei Fälle (= 0·90 Prozent) ergaben mit dem gleichen Extrakt — bei positiver Reaktion mit dem Luesleberextrakt — ein negatives Resultat. Von den gesamten Fällen des Sekundärstadiums reagierten 201 Serumproben (= 88·39 Prozent) bei Kälte- und Wärmemethode vollkommen übereinstimmend positiv, ließen also im Rahmen unserer Versuchsanordnung praktisch einen Einfluß der variierten Temperatur auf ihr Reaktionsvermögen nicht erkennen. Bei 24 Fällen dagegen (= 10·71 Prozent) bestand wieder eine prinzipielle Differenz bei den Reaktionen, indem 14 Fälle (= 6·30 Prozent) nur bei der Kältemethode, 10 Fälle (= 4·41 Prozent) dagegen nur bei der Temperatur von 37° (Wasserbad) ein positives Resultat ergaben, so daß also für die sekundäre Periode unsere eigenen Ergebnisse, mit einem Überschuß von 1·89 Prozent zugunsten der Kältemethode, den Befunden von Altmann zwar erheblich näher kommen, ohne aber eben eine völlige Übereinstimmung damit aufzuweisen.

Das Schwergewicht der von Jakobsthal vorgeschlagenen Modifikation der Wa.R. liegt aber keineswegs in den beiden eben besprochenen Stadien der Lues, sondern bei jener Gruppe von Fällen, welche Altmann in seiner einschlägigen Arbeit unter der Bezeichnung „Tertiärstadium“ bzw. „Spätlatenz“ zusammengefaßt hat. Hierher gehören in erster Linie die von uns unter der Rubrik Lues latens zusammengefaßten Fälle, deren Repräsentanten sich bald in einem früheren, bald in einem späteren Zeitpunkt nach der Infektion befanden, wobei sich die betreffenden Patienten nach mehr oder weniger energischer Behandlung zur Zeit der Serumuntersuchung als frei von erkennbaren Symptomen erwiesen. Ferner gehören hierher die Fälle von eigentlicher Lues III, d. h. die Fälle mit gummösen Prozessen, Aortitis luica, Lues cerebri usw., sowie endlich die der sogen. Metalues zugerechneten Fälle von Tabes dorsalis und Paralyse. Auf eine eingehende Besprechung der Einzelgruppen will ich jedoch hier nicht eingehen und, indem ich hinsichtlich der einzelnen Krankheitsbilder auf die in der Tabelle niedergelegten Ergebnisse verweise, mich darauf beschränken, die Gesamtgruppe nach dem Vorbilde Altmanns als „Gruppe der Spätlatenz bzw. der Tertiärperiode“ gemeinsam zu besprechen, zumal durch diese Zusammenfassung der Vergleich mit den Ergebnissen Altmanns ja auch wesentlich erleichtert



wird. Auf diese Gruppe entfällt mit 926 Fällen ja natürlich bei weitem der größte Teil aller von uns untersuchten und ganz speziell der als positiv befundenen Serumproben. Auch bei dieser Gruppe überwiegen übrigens bei weitem wieder diejenigen Fälle, deren Reaktionsfähigkeit praktisch außerhalb eines Einflusses der Temperaturvariation liegt, wenn auch natürlich bei einer geringen Zahl von Fällen durch eine weitere quantitative Auswertung der Reaktionen graduelle Schwankungen in der Reaktionsbreite der betreffenden Sera, bald zugunsten der Kältemethode, bald des Originalverfahrens zutage gefördert werden könnten. Die Zahl der in Frage kommenden Sera mit übereinstimmend positiver Reaktion beträgt 609 (= 65.79 Prozent), umfaßt also doch den weitaus größeren Teil der einschlägigen Fälle. Ihnen schließen sich mit ebenfalls gleichsinniger, allerdings negativer Reaktion, weitere 42 Fälle (= 4.42 Prozent) an, bei denen durch ausschließliche Verwendung des Cholesterinextraktes der Nachweis der unzweifelhaft noch vorhandenen syphilitischen Reaktionskörper im Serum nicht zu führen gewesen wäre, deren Reaktionsfähigkeit aber durch Verwendung der cholesterinfreien Extrakte, konform mit den anamnestischen und klinischen Angaben, nachgewiesen werden konnte. Der gesamte Rest von 275 Fällen (= 29.69 Prozent) wies prinzipielle Differenzen in der Reaktionsfähigkeit des Serums auf, indem 203 Serumproben (= 21.92 Prozent) nur bei den niedrigen Temperaturen von 0 bis 4° ein positives Resultat ergaben, während die restlichen 72 Fälle (= 7.77 Prozent) nur bei der Originalmethode positiv zu reagieren vermochten. Wir fanden also auch im „Tertiärstadium“ bzw. in der „Spätlatenz“, und zwar hier in Übereinstimmung mit den Angaben Altmanns wiederum ein Überwiegen der Kältemethode gegenüber dem Originalverfahren, wobei die mit dem Kälteverfahren erzielten positiven Reaktionen ein Plus von 21.92 Prozent aufwiesen. Allerdings fehlte es auch in der genannten Krankheitsperiode nicht an Fällen, deren Sera nur bei der Original-Wa.R. ein positives Resultat ergaben. Ihre Gesamtzahl beschränkt sich aber auf die oben genannten 72 Fälle (= 7.77 Prozent), so daß nach Abzug dieser ausschließlich bei Wärmebindung erhaltenen positiven Ergebnisse immerhin der nicht unerhebliche Überschub von 14.15 Prozent positiver Ergebnisse für das Kälteverfahren bleibt.

Wenn wir nun im gleichen Sinne aus unserem, allen Stadien der Lucs zugehörigen, Gesamtmaterial, soweit es positive Reaktionsergebnisse aufzuweisen hatte, das Fazit zu ziehen suchen, so finden wir unter der Voraussetzung, daß ausschließlich cholesterinierte Rinderherzextrakte zur Verwendung gelangen, folgendes Bild. Übereinstimmend bei beiden Methoden reagierten insgesamt 928 Fälle (= 74.12 Prozent), und zwar ergaben

870 Fälle (= 69·49 Prozent) ein positives und 58 Fälle (= 4·63 Prozent) ein negatives Resultat. Bei dem Rest von 324 Fällen (= 25·88 Prozent) bestanden Differenzen in dem Ausfall der Reaktion, indem die positive Reaktion der betreffenden Sera teils nur bei Wärmebindung, teils wieder nur bei Kältebindung eingetreten war. Von diesen unterschiedlich reagierenden Fällen ergaben dann wiederum 230 Fälle (= 18·37 Prozent) nur bei der Kältebindungsmethode, 94 Fälle (= 7·51 Prozent) nur bei der Original-Wa.R. (37°) ein positives Resultat, so daß also auch für das Gesamtmaterial die von uns für die einzelnen Stadien der Lues schon durchweg festgestellte Überlegenheit des Kälteverfahrens, welche sich für die Cholesterinextrakte in einem Überschuß von 10·76 Prozent positiver Reaktionen äußert, mit absoluter Eindeutigkeit in Erscheinung tritt.

Noch auffallender gestaltet sich dieser Unterschied in den Ergebnissen zwischen Original-Wa.R. und Kältemethode dann, wenn die Reaktion mit einem der meist gebräuchlichen alkoholischen Luesleberextrakte angestellt wird, gleichgültig ob diese Extrakte dem Kaiser Wilhelms-Institut zu Dahlem oder einem anderen Laboratorium entstammen. Wir fanden bei unseren einschlägigen Untersuchungen mit den cholesterinfreien Extrakten eine übereinstimmende Reaktion in 754 Fällen (= 60·22 Prozent) sowohl beim Kälte- wie beim Wärmeverfahren, wobei dann wiederum 665 Fälle (= 53·11 Prozent) ein positives und 89 Fälle (= 7·11 Prozent) ein negatives Ergebnis aufzuweisen hatten. Ein Reaktionsunterschied war dagegen bei insgesamt 498 Fällen (= 39·38 Prozent) festzustellen gewesen, wobei 462 Fälle (= 36·90 Prozent) wieder nur bei der Kältemethode und 36 Fälle (= 2·88 Prozent) nur bei der Wärmemethode ein positives Resultat ergaben. Nach Abzug der letztgenannten 36 Fälle mit ausschließlicher Reaktion bei der Original-Wa.R. verblieb also nach unseren Erfahrungen für die Luesleberextrakte noch eine Überlegenheit des Kälteverfahrens von 34·02 Prozent positiver Reaktionen bestehen, eine Feststellung, die um so bedeutsamer bleibt, als die Luesleberextrakte auch heute noch die bei weitem ausgedehntere Verwendung finden, während andererseits noch zahlreiche namhafte Institute der Verwendung der Cholesterinextrakte nach Sachs mehr oder weniger bedingt ablehnend gegenüberstehen. Und diese Überlegenheit der Kältemethode erstreckt sich auch für die Luesleberextrakte fast durchweg auf alle Stadien der Lues, wenn auch hier eine gewisse Bevorzugung mancher Stadien, speziell des sogenannten Tertiärstadiums und der Spätlatenz, ohne Zweifel nicht zu verkennen ist. Unter den 99 Fällen des Primärstadiums reagierten mit den von uns gebrauchten Luesleberextrakten 71 Fälle (= 71·72 Prozent) bei Kälte- und Wärmebindung übereinstimmend positiv, während nur 2 Fälle (= 2·02 Prozent) ein negatives Resultat ergaben. Eine Reak-

tionsdifferenz bestand dagegen wieder bei 26 Fällen (= 26·26 Prozent), und zwar insofern, als 21 Fälle (= 21·21 Prozent) nur in der Kälte und 5 Fälle (= 5·05 Prozent) nur in der Wärme positive Resultate ergaben, so daß also der Überschuß an positiven Resultaten zugunsten der Kältemethode für das Primärstadium 16·16 Prozent betrug. Auch für den Luesleberextrakt konnten wir also im Primärstadium ein Überwiegen der Wärmebindung im Sinne Altmanns nicht feststellen. Das gleiche gilt übrigens auch für das manifeste Sekundärstadium, wo wir wieder eine Übereinstimmung der beiden Methoden bei 182 Fällen (= 80·18 Prozent) feststellen konnten, wobei 179 Fälle (= 78·86 Prozent) ein positives und 3 Fälle (= 1·32 Prozent) ein negatives Resultat ergaben. Der Rest von 45 Fällen (= 20·36 Prozent) zeigte wieder die bekannten Reaktionsunterschiede, indem 41 Fälle (= 18·6 Prozent) nur bei der Kälte und 4 Fälle (= 1·76 Prozent) nur bei der Wärme positiv reagierten, so daß also auch für das Sekundärstadium von uns 16·84 Prozent mehr positive Reaktionen im Kälteverfahren gefunden wurden als bei der Originalmethode.

Ganz besonders stark aber tritt der überlegene Einfluß der Kältemethode auf das Bindungsvermögen der cholesterinfreien Luesleberextrakte im sogenannten Tertiärstadium bzw. in der Spätlatenz in Erscheinung, wobei dann allerdings vereinzelt Krankheitsbilder, speziell die Erkrankungen des Zentralnervensystems in ganz hervorragendem Maße bevorzugt werden. Unter den 926 Fällen dieser Gruppe fanden sich 415 Fälle (= 44·82 Prozent) mit übereinstimmend positiver und 84 Fälle (= 9·07 Prozent) mit übereinstimmend negativer Reaktion bei beiden Methoden, während die übrigen 427 Fälle (= 46·33 Prozent) wieder die bekannten Reaktionsdifferenzen aufwiesen, indem 400 Fälle (= 43·41 Prozent) nur bei Anwendung der Kältebindung positiv reagierten, der Rest von 27 Fällen (= 2·92 Prozent) aber nur bei Anwendung der gebräuchlichen Bruttemperatur von 37° zur positiven Reaktion gebracht werden konnte, so daß auch nach Abzug dieser ausschließlich bei Bruttemperatur positiv reagierenden Fälle, für das Kälteverfahren der beträchtliche Überschuß von 40·49 Prozent an positiven Reaktionen in Frage kommt. Es würde mich hier natürlich zu weit führen, auf all die Einzelheiten, wie sie sich wieder bei den verschiedenen Krankheitsgruppen ergeben, näher einzugehen. Ich muß in dieser Hinsicht auf die einschlägigen Rubriken der beiden Tabellen (IV a und b) verweisen, möchte aber doch nicht unterlassen hinsichtlich der zur Metalues gehörigen Krankheitsbilder, wie Lues cerebri, Tabes dorsalis und Paralyse hervorzuheben, daß gerade bei diesen Krankheitsbildern, und zwar namentlich dann, wenn ausschließlich die Luesleberextrakte zur Anstellung der W.A.R. Verwendung finden, die Anwendung der Kältemethode oftmals geradezu

die *conditio sine qua non* bildet, um den auch von Jacobsthal, Saenger, Kafka und anderen beklagten Mangel an Übereinstimmung zwischen Blut- und Liquorreaktionen zu beseitigen.

Daraus ergibt sich eigentlich ganz von selbst die dringende Forderung, daß bei ausschließlicher oder doch vorwiegender Verwendung der cholesterinfreien Luesleberextrakte das Kälteverfahren nach Jacobsthal obligatorisch herangezogen werden muß, da nur durch diese Maßnahme eine ausreichende Gewähr für eine möglichst hohe Ausbeute an positiven Ergebnissen geleistet wird. Wie aus den Tabellen ersichtlich ist, gilt diese Forderung außer für die Fälle von Metalues auch für das Primär- und Sekundärstadium und ganz besonders für die behandelten Fälle der Früh- und Spätlatenz, da sich der Einfluß der Behandlung nach unseren Erfahrungen vielfach zunächst auf die Reaktionsfähigkeit der Sera mit den cholesterinfreien Luesleberextrakten und unter den Versuchsbedingungen der Originalmethode geltend macht, während bei Verwendung cholesterinierter Extrakte oder bei Anwendung des Kältebindungsverfahrens meist ein viel hartnäckigeres Bestehenbleiben der Reaktionsfähigkeit des Serums in Erscheinung tritt. Dabei sehen wir dann, wie wir schon weiter oben einmal hervorgehoben haben, daß in der Wirkung von Cholesterinierung der Extrakte und Temperatureinfluß meist oder doch häufig eine Kongruenz insofern besteht, als Cholesterinierung und Temperaturerniedrigung, welche beide meist im Sinne einer Reaktionsverstärkung einwirken, sehr häufig vikariierend für einander eintreten können, ohne daß jedoch die Wirkung der einen Maßnahme unbedingt immer durch den Einfluß der anderen ersetzt werden könnte. Auch bei den Cholesterinextrakten gilt es natürlich häufig als unerläßliche Forderung, den Cholesterinzusatz noch mit dem Einfluß der Temperaturvariation zu kombinieren, da es nach unseren Erfahrungen nur auf diese Weise ermöglicht wird, für die in ihrer biologischen Reaktionsfähigkeit erheblich schwankenden Sera der verschiedenen Syphilitiker die erforderlichen optimalen Versuchsbedingungen zu beschaffen.

Wir haben bei unseren praktischen Versuchen auch stets nach diesen Gesichtspunkten gehandelt und sind dadurch und namentlich durch die Kombination der Kältebindung mit den beiden in ihrer biologischen Wirksamkeit a priori verschiedenen Extrakten den erforderlichen optimalen Bedingungen zweifellos erheblich viel näher gekommen, als dies bei Befolgung der Originalvorschrift allein möglich gewesen wäre, wenn wir auch gerne zugeben wollen, daß auch damit die idealen Versuchsbedingungen noch keineswegs voll erreicht sind, da diese unseres Erachtens vielleicht stets nur ein frommer Wunsch bleiben werden. Wie sehr sich aber doch die verschiedenen Unterabteilungen unseres kombinierten Verfahrens gegenseitig

ergänzen, läßt sich aus unseren ausführlichen Tabellen, auf die ich an dieser Stelle nochmals dringend hinweisen möchte, viel besser erkennen, als dies eine auch in Einzelheiten gehende Beschreibung wiederzugeben vermöchte. Wir können uns jedenfalls auf Grund unserer an mehrjährigen Versuchen gewonnenen Erfahrungen dahingehend äußern, daß der Vorschlag Jacobs-thals, die Komplementbildung bei der Wa.R. auch bei niedrigen Temperaturen, speziell bei Temperaturen zwischen 0 und 4° C vor sich gehen zu lassen, längst über das ausschließlich wissenschaftliche Interesse hinausgewachsen ist und auch in der praktischen Technik der Wa.R. seinen Platz angewiesen erhalten muß. Dabei haben uns die einschlägigen, in dieser speziellen Arbeit niedergelegten, Versuchsergebnisse, die durch unsere täglichen laufenden Untersuchungen an dem großen Material unserer Abteilung immer und immer wieder bestätigt und ergänzt werden, gezeigt, daß das Kälteverfahren trotz seiner unverkennbaren Bevorzugung des Tertiärstadiums bzw. der Spätlatenz, praktisch eigentlich für kein Stadium der Lues entbehrt werden kann, wenn anders mit einer möglichst restlosen Erfassung aller einschlägigen Fälle gerechnet werden soll. In Übereinstimmung mit Altmann, Guggenheimer, Altmann und Zimmermann u. a. möchten wir dabei allerdings unseren Standpunkt nochmals dahin präzisieren, daß von einem Ersatz der Original-Wa.R. durch das Kältebindungsverfahren natürlich keine Rede sein kann, da bei dieser Substitution gewissermaßen mit der einen Hand genommen würde, was mit der anderen gegeben war, indem durch die ausschließliche Verwendung des Kälteverfahrens ein immerhin nicht unbedeutlicher Prozentsatz von Fällen — eben jene Fälle, welche nur bei dem Originalverfahren und bei der Temperatur von 37° positiv reagierten, — der serologischen Diagnose entgehen würde. Die Zahl dieser Fälle wird dann, je nach der Art der Zusammensetzung des gerade untersuchten Materials, und je nachdem cholesterinierte oder cholesterinfreie Extrakte zur Verwendung gelangen, natürlich nicht unerheblichen Schwankungen unterworfen sein, wobei dann nach unseren Erfahrungen der scheinbare Widerspruch in den Ergebnissen durch eine Kombination des Kälteverfahrens mit den beiden von uns geprüften Extraktarten auf ein Mindestmaß herabgedrückt zu werden vermag, da wohl nur äußerst selten damit zu rechnen sein wird, daß die Reaktionsfähigkeit der fraglichen Sera, soweit sie bei der Kälte- und Wärmebindung unterschiedlich in Erscheinung tritt, durch Temperaturvariation für den einen oder den anderen der beiden Extrakte gerade immer in der gleichen Richtung beeinflußt zu werden vermag. Wir haben nun aus unseren einschlägigen Erfahrungen praktisch schon seit langem die Konsequenz gezogen und für jedes uns zur Untersuchung übersandte Serum, das uns in ausreichender Menge zur Verfügung steht, die

Prüfung mit den beiden genannten Extraktarten in Kombination mit den Temperaturen von 37° (Wasserbad) bzw. 0 bis 4° (Eisschrank) obligatorisch durchgeführt und möchten auch unbedingt die Forderung erheben, weder das Originalverfahren noch die Kältemethode für sich allein, sondern stets beide Methoden nebeneinander und zwar möglichst in Kombination mit cholesterinfreien und cholesterinierten Extrakten zur Anwendung zu bringen wobei es natürlich unbenommen bleiben soll, die Zahl der im Versuch verwendeten Extrakte beliebig zu erhöhen und möglicherweise noch durch Extrakte anderer Zusammensetzung (Azetonextrakte usw.) zu ergänzen. Zweifellos ergibt sich ja aus diesen Maßnahmen für Wassermann-Untersuchungsstationen eine stark vermehrte Arbeitsbelastung und eine nicht unerhebliche Erhöhung des Materialverbrauches, die namentlich während des Krieges oftmals nicht ohne erhebliche Schwierigkeiten zu überwinden war, doch steht diesem Mehr an Leistung eine ganz erheblich erhöhte Ausbeute an positiven Ergebnissen gegenüber, die einerseits eine größere Sicherheit in der serologischen Diagnose gewährleistet und andererseits auch hinsichtlich der nosologischen Bewertung der Wa.R., namentlich soweit die Reaktion als Gradmesser für den Erfolg einer Therapie herangezogen werden soll, wohl ganz bedeutend ins Gewicht fällt. Ich habe diese Bedeutung des Kälteverfahrens, bzw. der Kombination der beiden Methoden erst vor einiger Zeit in einer Diskussionsbemerkung zu Schottmüllers Vortrag „über die Behandlung der Aortitis luica“ hervorgehoben und möchte auch heute wieder mit Nachdruck darauf hinweisen, daß wir bei unserer Unkenntnis über das tiefere Wesen der uns unter dem Namen Wa.R. bekannten biologischen Erscheinung unbedingt jede biologische Veränderung des Syphilitikerserums beachten müssen, welche als direkter oder indirekter Ausfluß einer noch bestehenden Luesinfektion erscheinen könnte. Wenn wir dabei den Ausfall der Wa.R. überhaupt als Kontrolle unseres therapeutischen Handelns heranziehen wollen, so müssen wir in Übereinstimmung mit Altmann, der in der Kältemethode ebenfalls eine wertvolle Kontrolle der therapeutischen Maßnahmen erblickt, uns ebenfalls entschieden dafür einsetzen, daß auch die Methode Jacobsthals den ihr hier ganz besonders gebührenden Platz angewiesen erhält. Dabei möchten wir aber angesichts unserer eigenen, von den Ergebnissen Altmanns und seiner Mitarbeiter erheblich abweichenden, Befunde ebenso nachdrücklich fordern, daß auch für diagnostische Zwecke ein regelmäßiger Gebrauch von der Kältemethode gemacht wird, da uns nur durch eine ausgiebige Berücksichtigung des Temperatureinflusses auf das Bindungsvermögen der Syphilitikersera eine möglichst restlose serologische Erfassung aller einschlägigen Fälle gewährleistet erscheint.

Wir glauben damit die Erörterung der rein praktischen Frage im wesentlichen beschließen zu können und möchten uns noch einigen, zwar in engem Zusammenhang damit stehenden, aber mehr auf theoretischem Gebiet liegenden Problemen zuwenden. Unsere eigenen praktischen Erfahrungen erstrecken sich, wie wir schon weiter oben hervorgehoben haben, auf zwei ziemlich extreme Temperaturen, nämlich auf die Temperatur von 37° (Wasserbad) und auf die Eisschranktemperaturen von 0 bis 4°. Alle dazwischen liegenden Temperaturen scheinen praktisch außer acht gelassen zu sein, obwohl doch mit der Möglichkeit gerechnet werden muß, daß die zwischen 0° und 37° liegenden Temperaturen nicht ohne weiteres in gleichem Sinne auf die Bindungsfähigkeit der Syphilitikersera einzuwirken vermögen, wie die von uns verwendeten Temperaturen. Was schon zunächst die Bruttemperatur anlangt, so wird unter Umständen schon mit erheblichen Schwankungen in den Ergebnissen zu rechnen sein, je nachdem der Reaktionsablauf der Wa.R. wirklich bei 37°, d. h. im Wasserbad, stattfindet, oder im Brutschrank, wo die Reaktionsgemische innerhalb der vorschriftmäßigen Bindungszeit von einer Stunde so gut wie niemals die eigentliche Bruttemperatur von 37° erreichen, sondern allerhöchstens auf eine etwas erhöhte Zimmertemperatur gelangen. Im allgemeinen besteht ja nun die allerdings irrtümliche Auffassung, als wenn es für den Ausfall der Wa.R. gleichgültig sei, ob Brutschrank oder Wasserbad für die Anstellung der Reaktion, speziell für die Bindungsphase Verwendung finden und deshalb ist es ja auch in der unter A. v. Wassermanns Anleitung für die Militäruntersuchungsstationen herausgegebenen Vorschrift zur Ausführung der Wa.R. dem einzelnen Untersucher noch vollkommen freigestellt worden, für die Anstellung der Wa.R. den Brutschrank oder das Wasserbad zu benützen. Dabei galt es auch bei den geistigen Vätern der Vorschrift zweifellos als selbstverständliche Voraussetzung, daß die Endergebnisse der Reaktion stets übereinstimmen müssen, gleichgültig ob die Reaktion im Brutschrank oder im Wasserbad zum Ablauf gebracht wird. Wie wir an unserem einschlägigen Material feststellen konnten, wird diese Voraussetzung in vielen Fällen auch zweifellos zutreffen, für einen nicht gerade kleinen Prozentsatz der Fälle aber ist dies ein verhängnisvoller Irrtum, auf dessen Konto m. E. wohl ein großer Teil jener paradoxen Untersuchungsergebnisse, welche in der Fachpresse zu so unliebsamen Erörterungen geführt haben, zu buchen sein wird. Wir fanden bei unseren einschlägigen Versuchen allerdings auch hier wieder keinerlei Gesetzmäßigkeit und sahen vielmehr wieder die Individualität der einzelnen Syphilitikersera ihr buntes Spiel treiben, indem bei vielen Fällen die Reaktion bald unabhängig von jeder Temperaturvariation eintrat, bei fast ebenso vielen Fällen aber bald die Zimmertemperatur oder die ihr am nächsten

stehende Temperatur des Brutschranks die optimalen Bedingungen für die Bindungsfähigkeit eines Serums lieferte, während für andere Sera wieder das Reaktionsoptimum bei Verwendung des Wasserbades oder der niedrigen Temperaturen von 0 bis 4° zu finden war. Daneben spielte aber auch hier wieder der jeweils verwendete Extrakt eine beachtenswerte Rolle, indem die optimale Reaktionstemperatur für ein bestimmtes Serum und einen der beiden Extrakte wohl häufig, aber keineswegs immer auch die optimalen Bedingungen für das gleiche Serum und den anderen Extrakt in sich schloß. Daraus ergäbe sich ja eigentlich die Forderung, daß jedes Serum in einer Reihe gleichzeitig und parallel nebeneinander angestellter Versuche unter dem Einfluß der verschiedensten Temperaturvariationen geprüft werden müßte, um gegebenenfalls die erforderlichen optimalen Reaktionsbedingungen zu schaffen, eine Forderung, die bei einem großen Untersuchungsmaterial aber eine so erhebliche Mehrbelastung an Arbeit bedeuten würde, daß ihre Erfüllung schon an der praktischen Durchführbarkeit scheitern müßte. Unsere praktischen Erfahrungen haben uns im übrigen auch gezeigt, daß wir mit der von uns gewählten Versuchsanordnung eigentlich so gut wie regelmäßig zum Ziel gelangen und ein den klinischen Verhältnissen entsprechendes Reaktionsergebnis erhalten können, zumal ja, wie wir Thomsen und Boas ohne weiteres zugeben müssen, eigentlich jede Reaktion, bei der nicht vorher alle Reagenzien auf die im Versuch gewünschte Temperatur gebracht werden, bis zur Erreichung der gewünschten Temperatur erst eine Reihe von Temperaturabstufungen durchlaufen muß, so daß also die Bindung ohne unser Zutun, lediglich unter dem äußeren Zwang der Versuchsverhältnisse auch noch unter den Einfluß anderer Temperaturen gebracht wird, als es a priori den von uns gewählten Versuchsbedingungen entspricht. Wollten wir also wirklich genau unter dem Einfluß ganz bestimmter Temperaturen arbeiten, so müßten, entsprechend den Erfahrungen von Thomsen und Boas, eben alle Reagenzien auf die im Versuch gewünschte Temperatur gebracht und auch für die ganze Dauer des Versuchs bei dieser Temperatur gehalten werden, eine Forderung, die sich wohl bei kleineren wissenschaftlichen Versuchsreihen, nicht aber bei diagnostischen Untersuchungen am großen Material durchführen ließen. Im übrigen hätte dieses Festhalten an bestimmten, genau gemessenen Temperaturen mehr theoretischen bzw. problematischen Wert, als gerade praktische Bedeutung für die Diagnostik. Für die letztere Aufgabe kommt es u. E. im wesentlichen darauf an, eine Versuchsanordnung zu wählen, die bei praktischer Durchführbarkeit auch die Möglichkeit einer größeren Temperaturvariation in sich schließt. Diese Aufgabe erfüllt nach unseren Erfahrungen die Kombination von Wasserbad und Eisschrank zwar nicht restlos, aber doch in recht vollkommener Weise,



da es hierdurch ermöglicht wurde, daß ein zur Reaktion angesetztes Serum praktisch eigentlich alle Temperaturen zwischen 0° und 37° durchlaufen und so die jeweils optimalen Bindungsbedingungen, die nach Thomsen und Boas für die meisten Sera bei 11 bis 12° C, für viele Sera aber teils bei höheren, teils bei niedrigeren Temperaturen liegen, vorfinden kann. Wir haben uns bei unseren praktischen Versuchen dabei im allgemeinen an den Grundsatz gehalten, die Versuche bei Bruttemperatur und bei niedrigen Temperaturen stets getrennt nebeneinander anzusetzen und ablaufen zu lassen, haben uns aber an einer größeren Serie von wissenschaftlichen Versuchen davon überzeugt, daß der Vorschlag von Thomsen und Boas, wonach die Versuche bei verschiedenen Temperaturen einzzeitig erfolgen sollen, indem die Bindung praktisch zunächst eine halbe Stunde bei 16 bis 18° und dann eine halbe Stunde bei 37° vorgenommen wird, nach unseren bislang gemachten Erfahrungen durchweg zu den gleichen Reaktionsergebnissen führt, wie die in Anlehnung an die Vorschrift Jacobsthals von uns geübte Versuchsanordnung. Auch mit dieser Kombination mehrerer Temperaturen im einzzeitigen Versuch, die noch dazu eine bedeutende Vereinfachung des ganzen Verfahrens in sich schließen würde, läßt es sich erreichen, möglichst allen Syphilitikerseris die zur Komplementbindung erforderlichen optimalen Bedingungen zu beschaffen und dadurch bei absoluter Wahrung der Spezifität der Reaktion eine beträchtliche erhöhte Ausbeute an positiven Ergebnissen zu erzielen.

Alles in allem können wir also hinsichtlich der Kältemethode nach Jacobsthal unser Urteil nochmals dahin zusammenfassen, daß die fragliche Methode dem Originalverfahren nach Wassermann, bei durchaus gleicher klinischer Spezifität der beiden Methoden, hinsichtlich der praktischen Leistungsfähigkeit nicht nur ebenbürtig, sondern nach unseren Erfahrungen bei weitem überlegen ist und eigentlich einen integrierenden Bestandteil der biologischen Syphilisdiagnostik bilden müßte. Dabei möchten wir allerdings nochmals hervorheben, daß, in Anbetracht der Eigenart mancher Syphilitikersera nur bei Bruttemperatur positive Reaktionen zu liefern, von einem Ersatz der Originalmethode durch die Kältemethode abgesehen werden muß und somit nur ein Nebeneinander der beiden Methoden oder aber eine Kombination derselben im Sinne der Versuchsanordnung nach Thomsen und Boas in Frage kommen kann.

Aus der Erkenntnis der praktischen Bedeutung des von Jacobsthal empfohlenen Verfahrens ergibt sich u. E. zweifellos auch das Bedürfnis, tiefer in das Wesen des fraglichen Phänomens einzudringen, ein Bedürfnis, das bislang in allen Arbeiten, welche sich mit dem Kältebindungsverfahren befaßt haben, zum Ausdruck gekommen ist. Die Schwierigkeit bezüglich

der Erklärung des Phänomens erhöht sich dabei u. E. ganz besonders noch dadurch, daß wir hinsichtlich des Wesens der Wa.R. überhaupt und speziell bezüglich der zur Komplementbindung führenden Vorgänge noch völlig auf hypothetischem Boden stehen. Jacobsthal selbst ist bei der Ausarbeitung der Methode von der durch ihn selbst auf ultramikroskopischem Wege gestützten Auffassung ausgegangen, daß es sich bei der Wa.R. im Prinzip um Ausflockungsvorgänge handelt, die nach bekannten physikalischen Grundgesetzen durch eine Erniedrigung der Temperatur verstärkt werden müßten. Die tatsächlichen Erfolge schienen Jacobsthal ja ohne Zweifel recht zu geben, doch haben demgegenüber schon Altmann und Zimmern hervorgehoben, daß sie bei einschlägigen Versuchen mit der Methode nach Bruck und Hiddaka keinerlei Anhaltspunkte für einen wesentlichen Einfluß eben jener Präzipitationsvorgänge auf den veränderten Ausfall der Komplementbindungsreaktion in der Jacobsthalschen Versuchsanordnung gewinnen konnten, da sie den von ihnen unbedingt erwarteten gleichsinnigen Einfluß der Temperaturveränderung auf beide Phänomene nicht feststellen vermochten. Auch unsere eigenen Erfahrungen mit der genannten Methode sprechen durchaus im Sinne von Altmann und Zimmern und auch neuere Versuche mit der jüngst von Sachs und Georgi angegebenen Ausflockungsmethode haben uns bislang nicht den Eindruck gewinnen lassen, als ob zwischen Kältebindungsvermögen der Sera und ihrer Ausfällbarkeit bei niedrigeren Temperaturen, wenigstens soweit eine sichtbare Ausflockung in Frage kommt, irgendwelche gesetzmäßige Zusammenhänge bestünden. Zum mindesten besteht nach unseren bislang gewonnenen Erfahrungen keinerlei Parallelismus zwischen Kältebindung und Kälteflockung, wie wir uns ja bisher überhaupt von einer weitgehenden Übereinstimmung zwischen Wa. R. und Ausflockungsreaktion nicht zu überzeugen vermochten. Dabei möchten wir es allerdings nicht von der Hand weisen, daß die Kältebindung möglicherweise im Sinne stärkerer kolloidaler Veränderungen in den Reaktionsgemischen wirken und dadurch eine erhöhte Adsorptionsfähigkeit der in statu nascendi befindlichen, mit unseren gebräuchlichen Methoden aber nicht erkennbaren, Flockungen auf das Komplement auszulösen vermöchten. Leider fehlen uns aber für einen exakten Beleg dieser Auffassung zunächst die experimentellen Grundlagen noch vollkommen, so daß wir fürs erste noch versuchen müssen, in anderer Richtung in das Wesen des Kältebindungsphänomens einzudringen.

In dieser Hinsicht werden sich allerdings, wie ja Guggenheimer bereits mit Recht hervorgehoben hat, bei der mangelnden Einheitlichkeit der Erscheinungen, einer Klärung der Frage wohl nicht geringe Schwierigkeiten entgegenstellen. Guggenheimer selbst und mit ihm in Überein-

stimmung haben Altmann und Zimmern zunächst die Möglichkeit ins Auge gefaßt, daß „der verstärkte Ausfall der Wa.R. bei der Kältemethode bereits durch erhöhte Hemmung der Extrakte eine hinreichende Erklärung findet, ohne daß man einen gleichsinnigen Einfluß auf den Mechanismus der eigentlichen Wa.R. verantwortlich machen müßte“. Indessen hat Guggenheimer selbst diese Auffassung schon stark eingeschränkt und für die Mehrzahl der Sera als nicht ausreichend angesehen, und vor allem haben dann Altmann und Zimmern hervorgehoben, „daß der Unterschied in der Stärke der Reaktion bei Kältebindung bei vielen Fällen in so erheblichem Grade gegenüber der Wärmereaktion in Erscheinung tritt, daß die stärkere Eigenhemmung der Extrakte nicht zur Erklärung des Vorganges ausreicht“, zumal sie ja ebenso wie bereits Guggenheimer die Erfahrung gemacht hatten, daß trotz jener angeblichen stärkeren Antikomplementärwirkung der Extrakte beim Kälteverfahren ein nicht unbeträchtlicher Prozentsatz ihrer Sera gerade bei der Wärme die stärkste Bindung zeigte.

Für uns selbst kam diese Erklärungsmöglichkeit von vornherein so gut wie nicht in Frage, da bei unserer Methode der quantitativen Titration von Extrakten und Patientenseris gegenüber abfallenden Komplementdosen eine Ungleichheit der zur eigentlichen Bindung verfügbaren komplementären Energie ausgeschaltet werden konnte und praktisch auch stets ausgeschaltet wurde, ganz abgesehen davon, daß wir für unsere Extrakte und Sera gerade die entgegengesetzten Beobachtungen machen konnten wie die genannten Autoren, indem wir von verschwindenden Ausnahmen abgesehen, bei vielen Hunderten von Extraktprüfungen ebenso wie bei vielen Tausenden von Serumkontrollen immer die größere Hemmungstendenz der Reagenzien bei den höheren und die bessere Lösungsfähigkeit bei den niedrigen Temperaturen von 0 bis 4° beobachten konnten, während doch gleichzeitig die positiven Ergebnisse mit der Kältemethode prozentual erheblich überwogen. Immerhin kann den Extrakten nicht jede Bedeutung an dem Phänomen der Kältebindung abgesprochen werden, vielmehr haben uns gerade unsere Parallelversuche mit zwei in ihrer biologischen Wirksamkeit unterschiedlichen Extrakten gezeigt, daß das Endergebnis vielfach weitgehendst von der Art des jeweils verwendeten Extrakts abhängig ist, indem cholesterinierte Extrakte erheblich mehr außerhalb der Einwirkung von Temperaturschwankungen liegen als die von uns gleichzeitig verwendeten cholesterinfreien Luesleberextrakte, wobei aber die Cholesterinierung der Extrakte bei einem hohen Prozentsatz der Fälle in ihrer biologischen Wirksamkeit hinsichtlich der Bindungsfähigkeit eines fraglichen Serums zu den gleichen Ergebnissen führt, wie die Erniedrigung der Temperatur bei den cholesterinfreien Extrakten. Diese Erkenntnis führte uns allerdings nach der Bekannt-

gabe der Ausflockungsmethode durch Sachs und Georgi doch nochmals wieder auf die Frage der Ausfällbarkeit in ihren Beziehungen zum Kältebindungsvermögen zurück, da uns die eben erwähnte Methode, bei der die Ausflockung nach den bislang gemachten Erfahrungen im wesentlichen auch nur mit cholesterinierten Extrakten gelingt, möglicherweise doch noch Aufschluß über die Bedeutung einer durch niedere Temperaturen verstärkten Ausfällbarkeit für das Kältebindungsphänomen zu geben versprach. Unsere Hoffnung wurde bislang in dieser Hinsicht allerdings auch bei dem erwähnten Verfahren enttäuscht, insofern auch hier zwischen sichtbarer Ausflockung und Kältebindung keinerlei erkennbare Beziehungen zutage traten. Wir wissen also nur, daß auch den Extrakten zweifellos eine Rolle für das Eintreten des Kältebindungsphänomens eingeräumt werden muß, ohne daß wir zunächst allerdings über das Wie dieser Wirkung Rechenschaft zu geben vermöchten.

In der Besonderheit der Extrakte erschöpfen sich aber keineswegs die Ursachen, welche für die Auslösung des Phänomens in Betracht gezogen werden können, da ja auch die beiden anderen wesentlichen Komponenten der Wassermannschen Reaktion, nämlich Komplement und Patientenserum, für dessen Auslösung in Frage kommen können. Hinsichtlich des Komplements möchte ich allerdings nach meinen Erfahrungen eine erkennbare Einwirkung in Abrede stellen, da ich im Gegensatz zu Altmann bei ausgedehnteren Parallelversuchen mit gleichen Patientenseren und verschiedenen Komplementen, bzw. Komplementgemischen, niemals eine solche Divergenz in den Ergebnissen der Reaktion beobachten konnte, wie sie Altmann für seine Versuchsanordnung festgestellt hat, und ich möchte wohl glauben, daß sich Altmann, der nach eigenen Angaben, mangels gleichartiger Versuche, sein Urteil im wesentlichen auf seine Statistik gegründet hat, durch diese Statistik hat irre führen lassen. Uns fehlen Beobachtungen derart, daß gewissermaßen die Qualität des Meerschweinchen-serums, je nachdem es zufällig von jüngeren oder älteren Tieren stammte, für das Überwiegen der Kältemethode in dem einen, bzw. der Wärmebindung im andern Falle bestimmend wirken könnte, vollkommen. Für einen derartig einschneidenden Einfluß des Komplements, der m. E. den Vorschlag Jacobs-thals a priori illusorisch machen müßte, haben sich in unseren Versuchen gleichgültig ob Einzelkomplemente oder Komplementgemische Verwendung gefunden hatter, keinerlei Anhaltspunkte ergeben.

Als wesentlichsten Faktor für die Auslösung des Kältebindungsphänomens müssen auch wir, in Übereinstimmung mit Guggenheimer, Altmann, sowie Altmann und Zimmern, die biologischen Eigenschaften des Syphilitikerserums ansprechen, ohne daß es uns allerdings zurzeit mög-

lich wäre, den tieferen Grund für dessen individuelle Reaktionsfähigkeit einigermaßen mit Sicherheit zu ermitteln. Alles in allem geht jedenfalls aus unseren ausgedehnten Beobachtungen hervor, daß der syphilitische Reaktionskörper, wie er uns bei der Wassermannschen Reaktion entgegentritt, keinen so einheitlichen Körper darstellt, wie wir uns dies ehemals vorstellen mochten, sondern daß es sich hier um Stoffe handelt, die einer weitgehenden Beeinflussung durch äußere Einwirkungen unterliegen. Dabei mögen dann ganz verschiedenartige äußere Verhältnisse, wie das jeweils in Frage kommende Krankheitsstadium, die Inaktivierung des Serums, die spezifische Therapie u. a., durchaus in gleichem Sinne wirken, nämlich im Sinne einer vermehrten Beeinflussbarkeit der Reaktion durch Temperaturvariationen. Selbstverständlich vereinigen sich dann bei der Auslösung des Kältebindungsphänomens wohl noch andere Momente, wie die besonderen Eigenschaften der Extrakte, die Reaktion des Mediums und sicherlich nicht zuletzt eine Reihe von Faktoren, die sich unserer direkten Beobachtung entziehen und über deren Wie und Woher wir uns eine sichere Rechenschaft bislang nicht zu geben vermögen.

Es würde mich zu weit führen, auf diese besonders von Sachs und Altmann eingehender behandelten Einzelfragen näher einzugehen und ich muß mich im Rahmen dieser Abhandlung, die im wesentlichen die praktische Bedeutung des Kälteverfahrens zum Gegenstand hatte, darauf beschränken, auf die interessanten Ausführungen der genannten Autoren zu verweisen, unter dem Vorbehalt, zu diesen Fragen in einer späteren Abhandlung nochmals eingehender Stellung nehmen zu können. Ob es uns dann letzten Endes gelingen wird eine befriedigende theoretische Erklärung für das von uns in seiner praktischen Auswirkung als so brauchbar erkannte Phänomen zu finden, mag dahingestellt bleiben, zumal wir uns auch für die praktische Verwendbarkeit der Wa.R. mehr und mehr daran gewöhnt haben, die restlose theoretische Erklärung des Phänomens nicht als die unerläßliche Voraussetzung für die praktische Verwendbarkeit der Reaktion zu fordern. —

### Literaturverzeichnis.

K. Altmann und F. Zimmern, Über den Einfluß der Temperatur auf die Komplementbindung bei Syphilis. *Archiv für Dermatol. u. Syphilis*. Bd. CXI. S. 837.

K. Altmann, Über den Einfluß der Temperatur auf die Komplementbindung bei Syphilis. *Ebenda*. Bd. CXVI. S. 871.

H. Guggenheimer, Über den Einfluß der Temperatur auf die Wassermannsche Syphilis-Reaktion. *Münch. Med. Wochenschrift*. 1911. Nr. 26.

E. Jacobsthal, Notiz zur Theorie und Praxis der Wassermannschen Reaktion. *Ebenda*. 1910. Nr. 13. S. 689.

Neufeld und Händel, Über Komplementbindung und Komplementablenkung bei 0° und bei 37°. *Arb. a. d. kais. Gesundheitsamt*. 1908. Bd. XXXVIII.

Leredde et Rubinstein, Serodiagnostic de la Syphilis. Influence de la temperature sur la reaction de fixation. *Compt. rend. Soc. de biologie*. T. 76. Nr. 11.

H. Sachs und K. Altmann, Über den Einfluß der Reaktion auf das Zustandekommen der Wassermannschen Komplementbindung bei Syphilis. *Berl. Klin. Wochenschrift*. 1908. Nr. 14. S. 699.

Sachs und Altmann, Über den Einfluß von Temperatur und Reaktion des Mediums auf die Serodiagnostik der Syphilis. *Zeitschr. f. Immf. u. exp. Therapie*. Bd. XXVI. Heft 5.

Satti und Donati. *Archivio per le scienze mediche*. Vol. XXIII. No. 11.

E. Seligmann und Pinkus. *Zeitschr. f. Immf. u. exp. Therapie*. Bd. 5. 1910. S. 377.

E. Thomsen und H. Boas, Der Einfluß der Temperatur auf die Komplementbindung in der Wassermannschen Reaktion. *Ebenda*. 1913. Bd. XVIII. S. 516.

[Aus der bakteriologisch-hygienischen Abteilung  
(Abteilungsvorsteher: Prof. Dr. H. Braun)  
des Hygienischen Universitätsinstituts in Frankfurt a. M.  
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. M. Neisser).]

## Zur Biologie der Fleckfieberproteusbazillen.

Ein Beitrag zur Frage der Wirkungsweise der Desinfektionsmittel  
und des Hungers auf Bakterien.

Von

H. Braun und H. Schaeffer.

### I.

In der Berl. Klin. Wochenschrift 1919 Nr. 18 haben wir kurz die Resultate unserer Versuche mitgeteilt, die wir nun ausführlich mit Protokollen und Abbildungen versehen veröffentlichen wollen. Den Inhalt der Arbeit bilden Veränderungen, die die Proteusbakterien unter dem Einfluß von Desinfektionsmitteln und unter der Wirkung von Unterernährung erleiden. Die Proteusstämmen zeichnen sich bekanntlich dadurch aus, daß sie feste Nährböden mit einem feinen Rasen überziehen, der sich sehr schnell von der Impfstelle nach allen Richtungen hin ausbreitet. Man bezeichnet diese Erscheinung als das Schwärmen der Proteusbakterien. Verimpft man nun solche schwärmende Proteusbakterien auf einen in gewöhnlicher Weise hergestellten Nähragar, dem man auf 100 ccm 2 ccm 5prozentige Karbolsäurelösung zugesetzt hat, so kann man eine bemerkenswerte Erscheinung feststellen: Die sonst schwärmenden Proteusbakterien wachsen nun in isolierten Kolonien.

Impft man von solchen Kolonien ab und prüft das kulturelle Verhalten dieser Bakterien mit Hilfe verschiedener Differentialnährböden, so kann man wesentliche Unterschiede gegenüber dem Ursprungstamm nicht feststellen. Es macht zwar des öfteren den Eindruck, als ob solche Kulturen

von ihrem Vermögen, koaguliertes Eiweiß zu verdauen, etwas eingeübt hätten. Doch kann von einer Konstanz dieser Veränderung nicht die Rede sein. In immunisatorischer Hinsicht zeigen aber diese Karbolsäurekulturen gegenüber den auf gewöhnlichem Agar gezüchteten prägnante Differenzen; sie verlieren nämlich bestimmte Agglutinogene. Stellt man sich z. B. ein Immunserum vom Stamm X<sub>19</sub> her und prüft mit demselben X<sub>19</sub>-Bazillen und X<sub>2</sub>-Bazillen, die auf gewöhnlichem Agar gezüchtet wurden, so wird man finden, daß dieses Serum beide Stämme, wenn auch in quantitativ verschiedener Höhe, agglutiniert. Untersucht man das X<sub>19</sub>-Immunserum mit Hilfe von Karbolsäurekulturen derselben Stämme, so erzielt man ein ganz anderes Resultat. Der auf Karbolsäureagar gezüchtete X<sub>19</sub>-Bazillus wird langsamer, aber in der gleichen Höhe wie der auf gewöhnlichem Agar kultivierte von seinem Immunserum beeinflusst, der X<sub>2</sub>-Bazillus wird aber jetzt entweder überhaupt nicht oder nur minimal ausgeflockt. Ein Immunserum, mit X<sub>2</sub>-Bazillen hergestellt, agglutiniert nur die Karbolsäurekulturen des homologen Stammes, nicht die des X<sub>19</sub>-Bazillus, während die Kulturen beider Stämme, wenn sie auf gewöhnlichem Agar gewachsen sind, ausgeflockt werden.

Wir sehen aus diesen Ergebnissen, daß unter dem Einfluß der Karbolsäure bestimmte Stoffe der Proteusbakterien nicht zur Entwicklung gelangen und daß die Karbolsäurekulturen sich wie die von Weil und Felix gezüchteten O-Formen verhalten.

H. Sachs und Schloßberger haben nachgewiesen, daß auf 80° erhitze Proteuskulturen sich genau so wie die Karbolsäurekulturen verhalten. Daraus ergibt sich, daß diejenigen Stoffe der Proteusbazillen, deren Entwicklung durch die Einwirkung des Desinfektionsmittels verhindert wird, hitzeempfindlich sind.

Besonders bemerkenswert ist die Tatsache, daß unter dem Einfluß der Karbolsäure gerade diejenige Agglutinogene verschwinden, die verschiedene Proteusrassen gemeinsam haben. Die auf Karbolsäureagar gezüchteten Bakterien behalten ihre Individualantigene, bilden aber die Gruppenantigene nicht aus. Da ihre wichtigsten Lebensfunktionen auch unter diesen Verhältnissen weiter bestehen bleiben, muß daraus der Schluß gezogen werden, daß es sich bei den durch Karbolsäure verdrängbaren, hitzeempfindlichen Stoffen nicht um lebensnotwendige Zellbestandteile handeln kann.

Es erhebt sich zunächst die Frage, ob andere Desinfektionsmittel gleichen Einfluß wie die Karbolsäure auf Proteusbazillen ausüben. Denn das Karbolsäurephänomen scheint uns für die Wirkungsweise der Desinfektionsmittel von Interesse zu sein. Sehen wir doch hier nicht nur eine Wachstums-



behinderung, die sich in dem Aufhören des Schwärmens zeigt, sondern eine direkte Leibschädigung der Bakterien. Man kann geradezu von einer Verwundung sprechen.

Wir haben Alkohol, Essigsäure, Sublimat, Salzsäure, Natronlauge und Farbstoffe (Capriblau, Thioninblau, Trypaflavin und Neutraltrypaflavin) untersucht. Einige Versuche mögen kurz beschrieben werden.

**Versuche mit Alkohol:** Wird Äthylalkohol zum gewöhnlichen Nähragar in der Menge von 1:10 und 1:15 zugesetzt, so verhindert er das Wachstum des  $X_{19}$ -Bazillus. Vermindert man die Menge, so daß eine Konzentration 1:20 bis 1:30 eintritt, so wächst der  $X_{19}$ -Bazillus auf diesem Nährboden in isolierten Kolonien. Diese Wachstumsform besteht nur in den ersten 24 Stunden. Werden die Kulturen längere Zeit bebrütet, so tritt hauchförmiges Wachstum außerhalb des Impfstriches ein. Es ist sehr wohl möglich, daß die Alkoholkonzentration durch Verdunstung sich ändert, und daß aus diesem Grunde dann das Schwärmen eintritt.

**Versuche mit Essigsäure:** Setzt man dem gewöhnlichen Nähragar ein Prozent Normaleessigsäure hinzu, dann tritt ein Wachstum des  $X_{19}$ -Bazillus nicht ein. Ist die Menge der Normaleessigsäure eine geringere, z. B. das Verhältnis 1 Teil Normaleessigsäure auf 150 Teile Nähragar, so wird zuweilen das Wachstum des  $X_{19}$ -Bazillus nicht unterdrückt. Er wächst alsdann nicht in isolierten glatten Kolonien, sondern diese sind von einem hauchförmigen Rasen umgeben.

**Versuche mit Sublimat:** Auf einem Nähragar, der Sublimat in der Konzentration 1:10000 bis 1:50000 enthält, ist das Wachstum des  $X_{19}$ -Bazillus nicht regelmäßig zu erzielen. Erfolgt es, so beobachtet man bei den Konzentrationen 1:10000 bis 1:20000 ein Wachstum in isolierten Kolonien. Bei dem Mengenverhältnis 1:30000 bis 1:80000 tritt zwar kein typisches Schwärmen ein, aber die Kolonien sind von einem hauchförmigen, sich allmählig ausdehnenden Rasen umgeben. Bei einer Konzentration 1:100000 tritt meist Schwärmen auf; bei noch stärkeren Verdünnungen ist es immer feststellbar.

**Versuche mit Normalsalzsäure:** Verimpft man den  $X_{19}$ -Bazillus auf einen Agar, der auf 100 ccm 1 ccm Normalsalzsäure enthält, so tritt kein Wachstum auf. Bei dem Mengenverhältnis 1:150 tritt zwar kein Schwärmen, aber Hauchbildung auf. Bei niedrigeren Konzentrationen schwärmt der Proteusbazillus.

**Versuche mit Normalnatronlauge:** In der Konzentration 1:10 bis 1:20 Normalnatronlauge ist das Wachstum des  $X_{19}$ -Bazillus auf dem Nähragar verhindert. Bei der Konzentration 1:30 tritt zwar kein typisches Schwärmen auf, aber die Bildung eines hauchförmigen Rasens, wie wir ihn schon bei den oben erwähnten Versuchen kennen gelernt haben. Bei stärkeren Verdünnungen von Normalnatronlauge schwärmt der  $X_{19}$ -Bazillus.

**Versuche mit Capriblau:** Stellt man sich einen Nähragar dar, der eine konzentrierte wässrige Lösung von Capriblau im Verhältnis von 1:30 enthält, so erfolgt auf demselben kein Wachstum des  $X_{19}$ -Bazillus. Beim

Verhältnis der Farblösung zum Nähragar 1:60 wächst der Bazillus in isolierten Kolonien. Bei weiteren Verdünnungen tritt Hauchbildung ein.

Versuche mit Thioninblau: Auch bei diesen Versuchen wurde eine wässrige konzentrierte Lösung verwendet. In der Konzentration 1:30 erfolgt kein Wachstum, in der 1:60 treten nach 48stündiger Bebrütung isolierte Kolonien auf. In der Konzentration 1:150 entstehen nach 24 Stunden isolierte Kolonien, die nach 48 Stunden „sprießen“, den ersten Ansatz zum Schwärmen zeigen.

Versuche mit Trypaflavin: Ein Nähragar, enthaltend konzentrierte wässrige Trypaflavinlösung im Verhältnis 1:60, verhindert die Entwicklung des  $X_{19}$ -Bazillus vollständig. Bei der Konzentration 1:300 bis 1:600 wächst der  $X_{19}$ -Bazillus in isolierten Kolonien. In schwächeren Trypaflavinkonzentrationen kann man alle Stadien des Schwärmens beobachten: Sprießen, Hauchbildung, Schwärmen.

Versuche mit Neutraltrypaflavin zeitigen ähnliche Resultate. Dieser Farbstoff ist etwas wirksamer als das Trypaflavin. In der Konzentration 1:500 wachsen die Proteusbakterien ohne zu sprießen und ohne zu schwärmen.

Fassen wir die Ergebnisse der mitgeteilten Versuche zusammen, so ergibt sich folgendes: Bei der Verwendung von Alkohol, Essigsäure, Sublimat, Salzsäure und Natronlauge läßt sich die Methodik nicht so sicher gestalten wie bei der Karbolsäure. Bei bestimmten Konzentrationen kann man zwar Wachstum in isolierten Kolonien erzielen, aber dieses kann nicht mit Bestimmtheit vorausgesagt werden. Es kann in solchen Konzentrationen entweder das Wachstum ganz unterbleiben, oder es kann sich Sprießen, Hauchbildung oder typisches Schwärmen einstellen. Die verschiedenen Desinfektionsmittel verhalten sich demnach nicht ganz gleich. Die Karbolsäure nimmt eine Ausnahmestellung ein, und die Kenntnis des Wesens ihrer Wirkungsweise ist daher von Interesse.

Vergleicht man die Morphologie der auf gewöhnlichem Agar gezüchteten Proteusbakterien mit den auf Karbolagar gewachsenen, so wird man durchgreifende Unterschiede feststellen. Während die Bakterien vom gewöhnlichen Nähragar lebhaft beweglich sind, zeigen sich die Karbolsäurekulturen stets vollständig unbeweglich. Diese Tatsache, auf die wir schon früher (Braun und Salomon) hingewiesen haben, forderte dazu auf, Geißelfärbungen auszuführen, um zu prüfen, ob es sich bei der Karbolsäurewirkung nur um eine Lähmung der Bewegungsorgane handelt, oder ob ein Verlust der Geißeln eingetreten ist. Wir wählten dazu die Zettnow-Färbung. Bei der Bewertung der Ergebnisse dieser Geißelfärbung muß man vorsichtig sein. Aus einzelnen Präparaten, in denen Geißeln nicht darstellbar sind, bindende Schlüsse zu ziehen, ist nicht zulässig. Man muß stets eine größere

Anzahl Fäbungen vornehmen. Bei Berücksichtigung dieses Umstandes zeigten uns die ausgeführten Prüfungen, daß, die Karbolsäurekulturen einen Verlust der Geißeln erleiden. In der ersten Karbolsäureagarpassage tragen einzelne Individuen der Kultur noch Geißeln. Man hat aber den Eindruck, daß die Zahl der Geißeln bei diesen Individuen eine bedeutend geringere ist; auch zeigen die Geißeln oft abnorme Knickungen und Verdickungen. Züchtet man die Proteusbazillen mehrere Passagen auf karbolsäurehaltigem Agar, dann kann man Kulturen gewinnen, die vollständig geißellos sind.

Auch in ihrer äußeren Gestalt unterscheiden sich die Karbolsäurebakterien von normalen. Sie sind gequollen, plump und neigen zur Fadenbildung. Folgende Abbildungen (Figg. 1, 2, 3) mögen das Verhalten der Karbolsäurebakterien veranschaulichen:

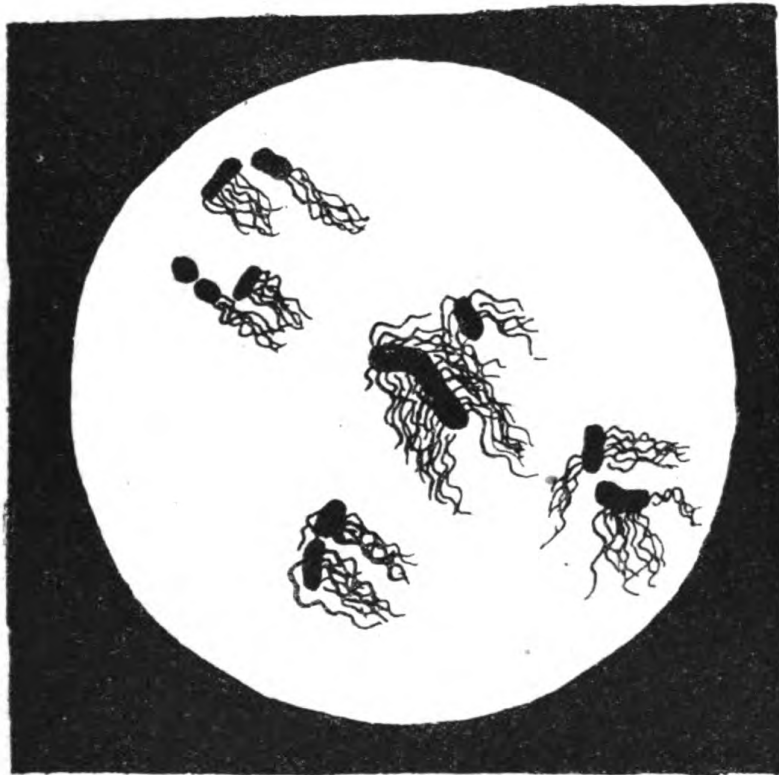


Fig. 1.

$X_{19}$ -Bakterien aus der Kultur auf gewöhnlichem Agar.

Für das Verständnis des immunisatorischen Verhaltens der Karbolkulturen gegenüber denen von gewöhnlichem Agar ist diese Tatsache von Bedeutung. Müssen wir doch daraus den Schluß ziehen, daß die Agglutinogene, die bei den auf Karbolsäureagar gezüchteten Bakterien nicht zur

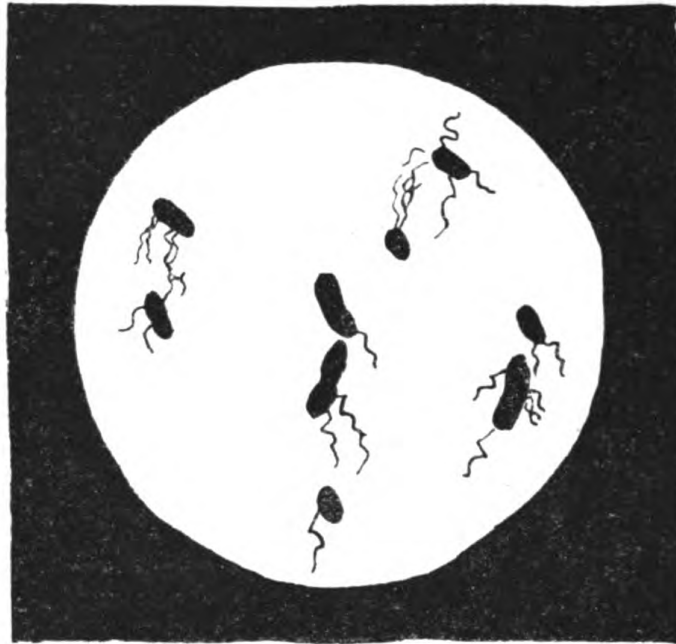


Fig. 2.

$X_{19}$ -Bakterien, eine Passage auf Karbolagar gezüchtet.



Fig. 3.

$X_{19}$ -Bakterien, längere Zeit auf Karbolagar gezüchtet.

Entwicklung gelangen, wenigstens zum Teil den Geißeln angehören. Bei Berücksichtigung der oben mitgeteilten Resultate ergibt sich daraus, daß die Geißeln der Proteusbazillen aus organspezifischen Stoffen aufgebaut sind und nicht bloß Ausstülpungen des Körperprotoplasmas darstellen, wie von manchen Autoren angenommen wird.

Werden zwei kulturell verschiedene Bakterienarten vom gleichen Immuneserum beeinflußt, so sind wir gewohnt, aus diesen serologischen Gemeinsamkeiten verwandtschaftliche Beziehungen zu konstruieren. Ist dieser Schluß nun mit den Ergebnissen der oben beschriebenen Versuche vereinbar? Man wäre geneigt anzunehmen, daß zwei Bakterienarten solche Eigenschaften gemeinsam haben werden, die an lebenswichtige Stoffe und Organe, von Vorfahren vererbt, gebunden sind. Bei Proteusbakterien sehen wir das Gegenteil davon. Die X<sub>19</sub>-Bazillen und manche Nichtfleckfieber-Proteusstämmen (Gruppe II nach Braun und Salomon) besitzen biochemisch gleichartig gebaute Geißeln. Andere, durch Karbolsäure nicht verdrängbare, lebenswichtige Leibesbestandteile haben sie nicht gemeinsam. Das Artspezifische, Individuelle ist bei diesen Bakterienarten lebenswichtig, das Gemeinsame lebensunwichtig. Es scheint uns daher erwägenswert zu sein, ob wir bei Bakterien aus serologischen Gemeinsamkeiten auf entwicklungsgeschichtliche Zusammenhänge ohne weiteres zu schließen berechtigt sind. Der Schluß auf eine bestehende Verwandtschaft wäre unserer Ansicht nach nur dann berechtigt, wenn das Gemeinsame lebensnotwendige Eigenschaften und Substrate betrifft. Untersuchungen an anderen Bakterienarten unter diesem Gesichtspunkte sind erforderlich (z. B. bei Typhus- und Paratyphusbazillen).<sup>1</sup>

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß die Geißelsubstanz nicht bei allen Proteusarten gleichartig gebaut ist. Es gibt Proteusbazillen, die mit den X-Stämmen keinerlei gemeinsame Agglutinogene haben und die also Geißeln ganz anderer biochemischer Konstruktion besitzen (Gruppe I nach Braun und Salomon). Diese Bakterien der Gruppe I besitzen aber durch Karbolsäure nicht verdrängbare gemeinsame Agglutinogene mit der Gruppe II. Die Gemeinsamkeit betrifft demnach lebenswichtige Leibesbestandteile und nicht Geißeln.

In der Literatur findet man vereinzelt Angaben über die Verhinderung der Geißelentwicklung durch Karbolsäure. So hat Villinger gezeigt, daß Kolibazillen, wenn sie in karbolsäurehaltiger Bouillon und bei höherer Temperatur gezüchtet werden, geißellos werden. Auch bei Anäroben ist diese Beobachtung von Leclainche und Vallée, Ritz und Schloßberger gemacht worden. Altmann und Rauth haben im hiesigen Institut festgestellt, daß Kolistämme, die durch lang fortgesetzte Passagen an karbolsäurehaltigen Agar gewöhnt wurden, eine qualitative Änderung der komplexbindenden Antigene erfahren können. Es ist auf Grund unserer

<sup>1</sup> Braun und Feiler konnten feststellen, daß die den Typhus- und Paratyphus B-Bazillen gemeinsamen Agglutinogene durch Karbolsäure nicht verdrängbar sind.

Versuche anzunehmen, daß es sich wohl nicht um ein Neuerwerben von Antigenen handelt, sondern daß wahrscheinlich die Ergebnisse dieser Autoren darauf zurückzuführen sind, daß bestimmte Antigene fehlen, wodurch im Komplementbindungsversuch zwischen Ausgangsstamm und Karbolstamm qualitative Differenzen vorgetäuscht werden können.

Die Tatsache, daß die Proteusbakterien unter dem Einfluß der Karbolsäure bestimmte Körperbestandteile z. B. Geißeln nicht entwickeln, drängt die Frage auf, ob die Karbolsäure in Beziehung zu diesen Leibesbestandteilen steht. Zwei Möglichkeiten, glaubten wir, wären gegeben. Zunächst könnte man folgendes annehmen: Wenn die Karbolsäurebakterien bestimmte Agglutinogene nicht entwickeln, so könnten es diejenigen sein, die mit Karbolsäure in Reaktion treten. In Ehrlichs Sprache ausgedrückt: die Entwicklung der Karbolsäurechemozeptoren bleibt aus. In diesem Falle müßte man eine Widerstandsfähigkeit solcher Bakterien gegenüber Karbolsäure erwarten. Die zweite Möglichkeit, die wir ins Auge faßten, wäre die, daß die Karbolsäure an lebenswichtige Leibesbestandteile verankert wird und dadurch eine Schädigung der Bakterien herbeiführt. Diese müßte sich in einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Karbolsäure äußern.

Von den zur Beantwortung dieser Frage angestellten Versuchen wollen wir hier folgende Ergebnisse mitteilen:

Die Karbolsäure wirkte auf die Bakterien des  $X_{11}$ -Bazillus, die auf gewöhnlichem und Karbolagar gezüchtet wurden, in gleicher Konzentration 1:400 entwicklungshemmend. Der Äthylalkohol und das Sublimat verhielten sich analog. Die wachstumshemmende Konzentration dieser Stoffe war für beide Bakterienwuchsformen die gleiche. Äthylalkohol hemmte das Wachstum des Normalstammes und des Karbolstammes in der Verdünnung 1:20, Sublimat in der Verdünnung 1:5000000.

Die Abtötungsversuche mit Karbolsäure ergaben nicht immer die gleichen Resultate; so wurde in einem Versuche der Normalstamm in der Konzentration 1:40, der Karbolstamm in der 1:100 in 10 Minuten abgetötet. Aber diese Differenzen liegen innerhalb der Fehlerquellen der Methode. Wesentliche und konstante Unterschiede konnten nicht nachgewiesen werden.

Auch gegenüber der Temperatur waren die beiden Formen des  $X_{11}$ -Bazillus gleich empfindlich. Sie wurden bei  $56^{\circ}$  innerhalb von 10 Minuten nicht abgetötet, wohl aber in einer halben Stunde.

Die Versuche ergaben, daß keine von den oben diskutierten Möglichkeiten zutrifft. Der Karbolstamm verhält sich ähnlich wie der Normalstamm.

Da die Bakterien, die auf Karbolagar gezüchtet werden, dieselbe Empfindlichkeit wie normale Bakterien gegen Karbolsäure behalten, trotzdem sie gewisse Körperbestandteile verloren haben, so muß man annehmen, daß

die Verhinderung der Entwicklung dieser nicht lebensnotwendigen Körperbestandteile durch die Karbolsäure auf indirektem Wege herbeigeführt wird. Wir dachten daran, daß die Karbolsäure den Stoffwechsel der Bakterien herabsetzen und durch die entstandene Unterernährung zur Einbuße nicht lebensnotwendiger Leibesbestandteile führen könnte.

Wir untersuchten deshalb, welchen Einfluß die Unterernährung auf die Proteusbakterien ausübt.

Zu diesem Zwecke stellten wir uns Agarnährböden her, die verschiedene Mengen der Fleischbrühe enthielten und zwar in Mengen, die weit unter der Norm zurückblieben. Am zweckmäßigsten erwies sich uns ein Nährboden, der folgendermaßen hergestellt war: Zu gleichen Teilen von Leitungswasser und destilliertem Wasser setzten wir 2 Prozent pulverisierten Agars hinzu. Zu 90 ccm dieses Agarnährbodens wurden 10 ccm der gewöhnlichen Bouillon hinzugefügt. Auf diesem Nährboden wachsen die Proteusbakterien bei 37° langsam, nicht schwärmend, in isolierten Kolonien. Morphologisch unterscheiden sie sich sowohl von Bakterien der gewöhnlichen Nährböden wie auch von den Karbolsäurekulturen. Sie sind winzig klein, fast kokkenförmig und haben eine Ähnlichkeit mit Influenzabazillen. Die Zahl der Einzelindividuen ist eine sehr große. Das fällt gegenüber den Bakterien der Karbolsäurekultur besonders auf. Auf eine bestimmte Menge Bakteriensubstanz kommen bei „Hungerkulturen“ unverhältnismäßig viel mehr Einzelindividuen als bei Karbolsäurekulturen. Vielleicht ist das ein Ausdruck des Strebens der lebendigen Substanz der Bakterien, dem Karbolsäureagar die geringste Oberfläche bei größtmöglicher Masse zu bieten. Der giftige Stoff hat dann nur eine relativ geringe Angriffsfläche. Daher die Kugel- und Keulenform und Fadenbildung der Bakterien der Karbolsäurekulturen. Beim nährstoffarmen Agar können wir im Gegensatz zum nährstoffreichen karbolsäurehaltigen feststellen, daß das Streben der lebendigen Substanz dahin geht, die größtmögliche Oberfläche dem Nährboden zu bieten, um die spärlich vorhandenen Nährstoffe aufnehmen zu können. Das wird durch die winzige Kleinheit der Einzelindividuen erreicht.

Die Zettnowsche Geißelfärbung ergibt bei hungernden Proteusbakterien einen Verlust von Geißeln. Dieser Schwund tritt nicht mit einem Schlage auf. In der ersten Passage auf solchem „Hungeragar“, wie wir ihn der Kürze halber nennen wollen, sind Stäbchen mit Geißeln vorhanden. Züchtet man die Proteusbakterien mehrere Passagen auf dem Hungeragar, so kann man vollständig geißellose und daher auch ganz unbewegliche Formen gewinnen. Die Figg. 4 u. 5 zeigen dies Verhalten deutlich.

Serologisch verhalten sich die geißellosen Hungerbakterien genau so wie die Karbolsäurekulturen. Sie behalten ihre Individualantigene, bilden

die Gruppenantigene nicht aus. Wir werden weiter unten auf diese Tatsache ausführlicher zu sprechen kommen.

Wir prüften nun, wie sich solche Hungerbakterien chemischen und physikalischen Schädlichkeiten gegenüber verhalten, vor allem ob sie irgendwelche Differenzen in der Empfindlichkeit gegenüber ihren Ursprungsstämmen aufweisen. Die Resultate waren folgende:

Die Karbolsäure wirkte auf Hungerbakterien in gleicher Menge wachstumshemmend wie auf normale Proteusbakterien. Bei einer Konzentration der Karbolsäure von 1:400 in Bouillon tritt kein Wachstum auf; in der Verdünnung 1:1000 gedeihen beide Stämme. Analog verhalten sich die beiden



Fig. 4.

$X_{19}$ -Bakterien, eine Passage auf nährstoffarmem Agar gezüchtet.



Fig. 5.

$X_{19}$ -Bakterien, längere Zeit auf nährstoffarmem Agar gezüchtet.

Stämme im Abtötungsversuch. Sie werden von Karbolsäure in der Verdünnung 1:200 in 10 Minuten abgetötet, nicht in der Verdünnung 1:500. Ähnlich sind die Ergebnisse beim Äthylalkohol. In der Verdünnung 1:10 ist vollständige Wachstumsbehinderung, in der Verdünnung 1:20 ist sie nicht mehr zu verzeichnen. Sublimat hemmt beide Stämme in ungefähr derselben Konzentration. In einem Versuch war eine kleine Differenz feststellbar, die aber in den Fehlergrenzen des Versuches liegt. Der Hungerstamm von  $X_{19}$  wurde in diesem Versuch in der Verdünnung 1:10000000 gehemmt, der Normalstamm in der Verdünnung 1:5000000.

Auch gegenüber der Hitzewirkung verhalten sich der Normalstamm und der Hungerstamm gleich. Im Wasserbad von  $56^{\circ}$  werden sie beide in 15 Minuten abgetötet, in 5 Minuten noch nicht.

Es zeigte sich, daß die Unterernährung bei Bakterien die Entwicklung lebensunwichtiger Leibesbestandteile zugunsten der lebenswichtigen ver-



hindert. Es ist das ein Ergebnis, das sich mit den Erfahrungen deckt, die man auch bei anderen einzelligen Organismen und bei hochentwickelten Lebewesen feststellen kann. Wallengreen hat im Laboratorium von Max Verworn gezeigt, daß Paramäzieren im Hunger zunächst das Reservematerial verbrauchen, dann die Zellsubstanz angreifen, und zwar zunächst die entbehrlichen, später sogar die lebenswichtigen Teile. Zu gleichen Resultaten gelangte auch Kasanzeff. Bekanntlich tritt auch bei Säugtieren und bei Menschen eine analoge Erscheinung ein, indem durch Hunger die lebensnotwendigen Organe (Gehirn und Herz) am wenigsten reduziert werden. So sehen wir in der ganzen Welt der Lebewesen den Kampf der einzelnen Teile gegeneinander durch Hunger dahin entschieden, daß die unwichtigen auf Kosten der lebensnotwendigen aufgebraucht werden.

Wir wollen nun zu der Deutung der Karbolsäureversuche zurückkehren. Da die Züchtungen auf nährstoffarmem Agar und auf karbolsäurehaltigem, nährstoffreichem Nährboden die gleichen Folgen nach sich ziehen, wird man mit der Annahme nicht fehlgehen, daß in beiden Fällen die letzte Ursache dieselbe ist, nämlich die Unterernährung, im ersten Falle von vornherein gegeben, im zweiten als Folge der Giftwirkung entstanden. Die Karbolsäure verhindert bei Proteusbakterien durch Störung des Stoffwechsels die Geißelentwicklung und die mit diesen verknüpften Funktionen: Beweglichkeit, Schwärmen und Anwesenheit bestimmter Agglutinogene.

Für die Theorie der antiseptischen, entwicklungshemmenden Wirkung der Desinfektionsmittel sind diese Versuche nicht ohne Interesse. Im Lichte dieser Experimente ist die Ursache der Vermehrungsbehinderung und der vollständigen Vermehrungshemmung der Bakterien unter dem Einfluß mancher Desinfektionsmittel die Unterernährung oder sogar vollständiger Stillstand des Stoffwechsels, ohne daß Zerstörung lebenswichtiger Teile eintritt.

Man kann sich für die Erscheinung der vollständigen Entwicklungshemmung eines Vergleiches bedienen, den Max Verworn in seiner „Allgemeinen Physiologie“ öfters wählt: „Die Uhr ist angehalten, aber nicht abgelaufen.“ Bei manchen Bakterien, deren Stoffwechsel ein sehr reger ist, wird schon allein durch die stoffwechselstörende Wirkung des Desinfektionsmittels mit der Zeit ein Absterben eintreten, andere Mikroorganismen werden länger ein latentes Leben führen können.

## II.

Im Vorhergehenden haben wir gezeigt, daß die auf nährstoffarmem Nährboden oder nährstoffreichem karbolisierten Agar gezüchteten Proteus-

bakterien einen Verlust bestimmter Agglutinogene aufweisen, und zwar gerade derjenigen, die verschiedenen Proteusgruppen gemeinsam sind. Wir wollen nun darüber berichten, wie sich solche Bakterien immunisatorisch verhalten.

Impft man Kaninchen mit lebenden Karbolsäureproteuskulturen, so erhält man zuweilen spezifische Immunsera, die nur auf die zur Injektion verwendete Bakterienart wirken. Ein Beispiel möge folgen:

Tabelle I.

Prüfung verschiedener Proteusstämme gegenüber Kanincheninfektionssera, hergestellt durch Injektion von Kulturen des Nichtfleckfieberproteusstammes 40879 (Gruppe II), die auf gewöhnlichem oder karbolhaltigem Agar gezüchtet wurden.

Serumverdünnung	Kanincheninfektionsserum, hergestellt mit dem Stamm 40879, der auf gewöhnlichem Agar gezüchtet war		Kanincheninfektionsserum, hergestellt mit dem Stamm 40879, der auf karbolhaltigem Agar gezüchtet war	
	X <sub>19</sub>	40879	X <sub>19</sub>	40879
1: 10	schwach (+)	+	0	+
1: 20	schwach (+)	+	0	+
1: 40	(+)	schwach +	0	+
1: 80	(+)	schwach +	0	schwach +
1: 160	(+)	schwach +	0	+
1: 320	schwach (+)	schwach +	0	+
1: 640	(+)	schwach +	0	schwach +
1:1280	(+)	(+)	0	schr schwach +
1:2560	schwach (+)	(+)	0	(+)
1:5120	schwach (+)	schwach (+)	0	(+)
Kochsalzkontrolle ohne Serum	0	0	0	0

Erklärung der Bezeichnungen:

- + = mit bloßem Auge sichtbare Agglutination,
- (+) = nur mit der Lupe sichtbare Agglutination,
- 0 = keine Agglutination.

Dieses Ergebnis, daß ein Infektionsserum streng spezifisch wirkt, ist nicht die Regel; im Gegenteil beobachtet man häufig, daß solche durch Vorbehandlung von Kaninchen mit lebenden Karbolsäurekulturen gewonnene Infektionssera sich genau so verhalten, wie wenn zur Vorbehandlung lebende Bakterien von gewöhnlichen Agarkulturen benutzt worden wären. Sie enthalten im letzteren Falle außer den spezifischen auch die unspezifischen, auf Proteusstämme anderer Gruppen passenden Agglutinine. Infiziert man z. B. Kaninchen mehrmals mit Karbolsäurekulturen des X<sub>19</sub>-Bazillus, so

wird das gewonnene Infektionsserum zuweilen nicht nur Bakterien der  $X_{19}$ -Gruppe, sondern auch die der  $X_2$ -Gruppe beeinflussen. Die Unsicherheit, ob das gewonnene Infektionsserum spezifisch oder nicht spezifisch ist, rührt daher, daß die zur Infektion benutzten Karbolsäurebakterien nicht immer frei von unspezifischen Agglutinogenen sind. Wie wir schon oben gezeigt haben, wird die Entwicklung der Geißeln durch Karbolsäure in den ersten Passagen manchmal mangelhaft unterdrückt. Demnach enthalten dann solche Kulturen auch kleine Quantitäten von unspezifischen Agglutinogenen. Verwendet man solche Kulturen zum Agglutinationsversuch, so treten die geringen Mengen der Agglutinogene nicht in Erscheinung. Der tierische Organismus ist aber ein viel feineres Reagens, das die Einverleibung dieser kleinen Quantitäten von unspezifischen Agglutinogenen mit Antikörperbildung beantwortet. Dieselbe Kultur verhält sich dann im Reagensglas spezifisch und bildet trotzdem unspezifische Antikörper. Der Einwand, daß die lebenden Karbolsäurebakterien im Kaninchenorganismus sich vermehren, Geißeln bilden und deshalb unspezifische Sera erzeugen, ist nicht stichhaltig. Verwendet man nämlich zur Immunisierung mit Äther abgetötete Karbolsäurekulturen, so können dieselben trotzdem unspezifische Agglutinine hervorrufen. Als Beispiel diene folgendes Protokoll:

Tabelle II.

Prüfung eines Kaninchen-Immunsersums, hergestellt mit durch Äther abgetöteten, auf Karbolagar gewachsenen  $X_{19}$ -Bazillen, gegenüber den Fleckfieber-X-Stämmen ( $X_{19}$  und  $X_2$ ) und zwei Nichtfleckfieberproteusstämmen (40879 und „Wien“ [Gruppe II]).

Serumverdünnung	$X_{19}$	$X_2$	Stamm 40879	Stamm Wien
1: 10	+++	schwach +	+	+
1: 20	+++	schwach +	+	++
1: 40	+++	+	++	++
1: 80	+++	+	+	++
1: 160	+++	+	+	+
1: 320	+++	+	+	schwach +
1: 640	++	schwach +	schwach +	+
1: 1280	+	schwach (+)	(+)	(+)
1: 2560	schwach +	0	(+)	0
1: 5120	(+)	0	0	0
Kontrolle	0	0	0	0

Immunisierungen mit Hungerkulturen konnten wir wegen Tiermangels nur in sehr beschränktem Maße ausführen. Sicher ist, daß mit solchen

Kulturen, die längere Zeit auf nährstoffarmem Agar gezüchtet worden sind, spezifische Immenserum erzielt werden können. Folgendes Versuchsprotokoll diene als Stütze dieser Behauptung:

Tabelle III.

Prüfung eines Kaninchen-Immenserums, hergestellt mit durch Äther abgetöteten, auf nährstoffarmem Agar gezüchteten  $X_{19}$ -Bazillen gegenüber den Proteusstämmen  $X_{19}$ ,  $X_2$  und 40879.

Serumverdünnung	$X_{19}$	$X_2$	40879
1: 10	+++	?	sehr schwach (+)
1: 20	++-+++	0	0
1: 40	+++	0	0
1: 80	+++	0	0
1: 160	+	0	0
1: 320	schwach +	0	0
1: 640	(+)	0	0
1:1280	sehr schwach (+)	0	0
1:2560	0	0	0
1:5120	0	0	0
Kontrolle	0	0	0

## III.

Weil und Felix haben aus alten Kulturen des  $X_{19}$ - und des  $X_2$ -Bazillus die sogenannte O-Form gezüchtet, dadurch charakterisiert, daß sie auf gewöhnlichem Agar nicht schwärmt und bei Immunisierung ein Serum liefert, das nur spezifische Agglutinine enthält.\* Es ist deshalb die Frage von Interesse, ob sich diese „natürliche“ O-Form von der künstlichen, durch Karbolsäure und Unterernährung hervorgerufenen unterscheidet. Felix und Mitzenmacher haben berichtet, daß die natürliche O-Form grundsätzlich verschieden ist von der durch Karbolsäure hervorgerufenen Modifikation. Sie zeigten, daß die natürliche O-Form trotz monatelanger Züchtung auf gewöhnlichem Agar unverändert bleibt und nur durch Züchtung in Bouillon und Milch sich gelegentlich in die schwärmende Form überführen läßt, während die durch Karbolsäure veränderten Kulturen meist schon in der ersten, seltener erst nach einigen Passagen auf gewöhnlichem Agar schwärmen und häufig unspezifische Sera erzeugen.

Wir möchten nun einige von unseren Erfahrungen mitteilen. Wir stellten zunächst fest, daß die künstliche Entstehung der O-Form nicht nur durch Karbolsäure und Unterernährung, sondern auch durch andere Faktoren begünstigt wird.

Der Feuchtigkeitsgehalt des Agars ist für das Schwärmen nicht ohne Bedeutung. Auf trockenen Agarplatten schwärmen die Proteusbakterien langsamer als auf feuchten. Als Beispiel diene das Ergebnis des folgenden Versuches:

Tabelle IV.

Abhängigkeit des Schwärmens vom Feuchtigkeitsgehalt der Agarplatte. Als Verimpfungsmaterial wird eine 24stündige Karbolagarkultur genommen (27te Karbolpassage); diese wird als Strich auf die Agarplatte geimpft

Kontrolliert am	1. Frisch gegossene Agarplatte	2. Agarplatte, die 24 Std. bei Zimmertemperatur stand	3. Agarplatte, die 24 Std. bei Zimmertemperatur und 5 Std. im Brut- schrank von 45° stand
1. Tag	Die ganze Platte ist überschwärmt	Feine Rasenbildung im Umkreis des Striches von 2 bis 3 cm Breite	An einer Stelle des Impfstriches wenig feine Rasenbildung.
2. Tag	—	Fast die ganze Platte ist überschwärmt	Der feine Rasen ist von der Ausgangsstelle 2 bis 4 cm weiter ge- wachsen.
3. Tag	—	—	Fast die ganze Platte ist mit Rasen überzogen.

Osmotische Verhältnisse beeinflussen ebenfalls das Schwärmen der Proteusbakterien. Setzt man dem gewöhnlichen Nähragar 3 Prozent Kochsalz hinzu, so vermag der  $X_{19}$ -Bazillus weder zu schwärmen noch zu sprießen, besonders wenn die Platten nicht dick gegossen sind (10 ccm Nähragar in einer Petrischale). Enthalten die Platten größere Menge Nährboden, so zeigt ein Teil der Kolonien Sprießen und zarte Hofbildung, also unvollkommenes Schwärmen. Denselben Einfluß wie das Kochsalz übt auch der Traubenzucker aus, wie das Weltmann und Seufferheld beschrieben haben. Diese Autoren führten es auf die Säurebildung zurück. Wir glauben dem erhöhten osmotischen Druck eine größere Rolle zuschreiben zu müssen. Bemerken möchten wir noch, daß das Unterdrücken des Schwärmens auf 5prozentigem Traubenzuckeragar öfters nur ein sehr unvollkommenes ist.

Lange Zeit bemühten wir uns, natürliche O-Formen aufzufinden. Wir haben zu diesem Zwecke junge und alte, zum Teil zwei Jahre alte Proteuskulturen untersucht. Trotz wiederholter Versuche ist es uns nicht gelungen, auf unserem gewöhnlichen Nähragar O-Formen zu züchten. Wir gelangten deshalb zu der Überzeugung, daß die O-Form jedenfalls unter natürlichen Verhältnissen nur selten entsteht. Es trifft unserer Meinung nach die Annahme nicht zu, daß eine jede Proteuskultur ein Gemisch von schwärmen-

den und nichtschwärmenden Bakterien darstellt. Das konnten wir nur gelegentlich feststellen. Diese Erfahrungen stimmen nicht mit denen überein, die Weil und Felix, Sachs und Jötten gewonnen haben. Worin die Ursache unserer Mißerfolge liegt, vermögen wir nicht zu sagen.

Herr Professor Weil hatte die Freundlichkeit, uns die O-Formen des  $X_{19}$ -Bazillus und des  $X_2$ -Bazillus zu überlassen. Wir haben uns mit dem serologischen und kulturellen Verhalten dieser Stämme eingehend befaßt. Die Ergebnisse der morphologischen Prüfung decken sich vollständig mit den unabhängig von den unsrigen ausgeführten Untersuchungen von Jötten. Mit der Zettnow-Färbung untersucht zeigen die beiden natürlichen O-Stämme Eiform und sind geißellos. (Siehe Abbildung Nr. 6.)



Fig. 6.  
[„Natürliche“  $OX_{19}$ -Kultur.]

Was das immunisatorische Verhalten des  $OX_{19}$  betrifft, so stimmen unsere Erfahrungen mit denjenigen von Weil und Felix nicht überein. Kaninchen, denen wir wiederholt Agarkulturen des  $OX_{19}$  intravenös injiziert haben, lieferten ein Serum, das außer großen Mengen spezifischer Agglutinine auch unspezifische enthielt. Ein Beispiel zeigt der folgende Versuch (Tabelle V):

Die Ursache dieses Verhaltens solcher Immunsera ergibt sich aus folgendem: Züchtet man den  $OX_{19}$  auf Platten von gewöhnlichem Nähragar, indem man in der Mitte der Platte einen Impfstrich anlegt, so kann man in Übereinstimmung mit Weil und Felix feststellen, daß in einer sehr großen Reihe von Passagen kein Schwärmen auftritt und Wachstum nur im Strich erfolgt, wenn man nach 24stündiger Bebrütung die Platten betrachtet.

Tabelle V.

Prüfung eines Kaninchen-Infektionsserums, hergestellt mit dem Stamm OX<sub>19</sub>, gegenüber den Agarkulturen von X<sub>19</sub>, X<sub>2</sub> und 40879. (Proteusstamm der Gruppe II.)

Serumverdünnung	X <sub>19</sub>	X <sub>2</sub>	40879
1: 10	+	+	(+)
1: 20	+	(+)	schwach (+)
1: 40	+	(+)	schwach (+)
1: 80	+	schwach (+)	schwach (+)
1: 160	+	schwach (+)	schwach (+)
1: 320	+	schwach (+)	schwach (+)
1: 640	+	sehr schwach (+)	schwach (+)
1:1280	(+)	?	schwach (+)
1:2560	schwach (+)	0	sehr schwach (+)
1:5120	schwach (+)	0	?
Kochsalzkontrolle ohne Serum	0	0	0

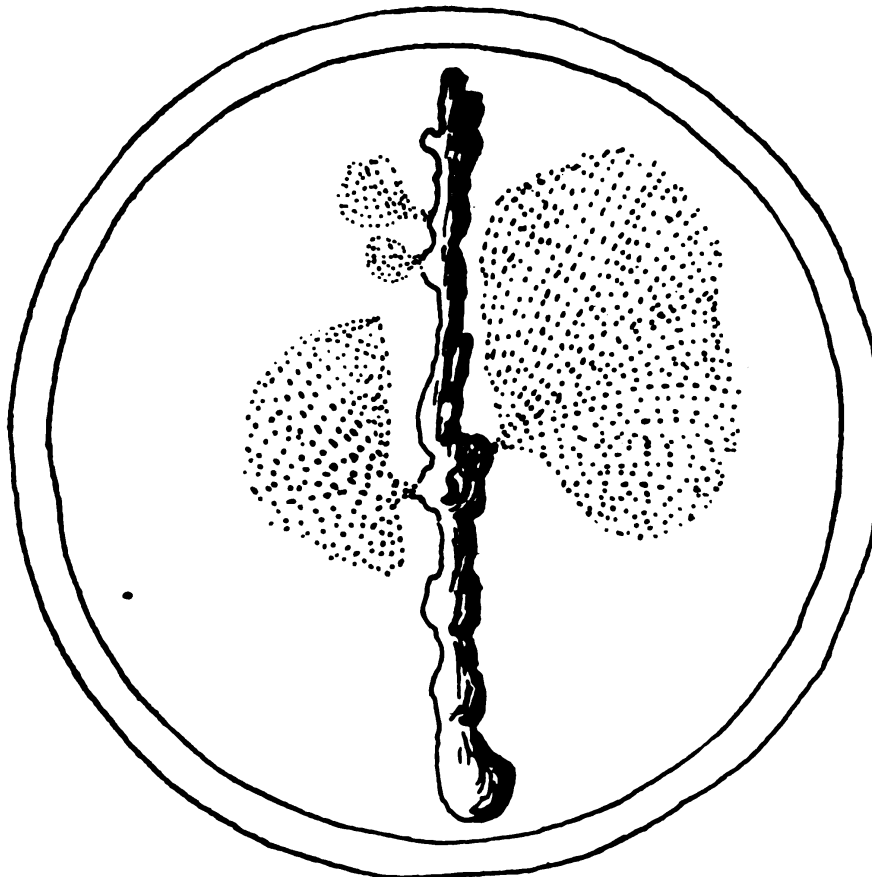


Fig. 7.

Läßt man sie aber länger im Brutschrank, dann kann man beobachten, daß bei einzelnen Passagen an einer beschränkten Stelle des Striches ein feiner, kaum sichtbarer, hauchartiger Belag sich entwickelt, der bei längerem Bebrüten die ganze Platte überwuchert. Die vorstehende Skizze veranschaulicht das Verhalten eines solchen „Hauches“. (Fig. 7.)

Impft man von dem hauchartigen Rasen auf gewöhnlichen Agar ab, dann erhält man eine schwärmende  $X_{19}$ -Kultur. Morphologisch zeichnen sich die Bakterien eines solchen hauchförmigen Rasens durch ihre Länge aus. Sie sind beweglich und mit zahlreichen Geißeln versehen. (Fig. 8.)



Fig. 8.

Bakterien aus dem hauchförmigen Rasen von  $OX_{19}$ .

Impft man von einer Stelle des Impfstriches, die keine Hauchbildung besitzt, ab, so erhält man bei strichförmigem Weiterzüchten wiederum eine ganze Reihe von nichtschwärmenden Passagen, bis plötzlich wieder nach längerer Bebrütung einer Platte dieselbe Erscheinung, wie wir sie eben beschrieben haben, auftritt.

Der hauchartige Rasen unterscheidet sich deutlich von dem geschwärmten. Bei oberflächlicher Betrachtung der Platte kann er sehr leicht übersehen



werden und ist oft nur bei bestimmter Stellung und Spiegelung der Platte wahrnehmbar. Er ist sehr zart und die Oberfläche sieht genau so wie angehauchtes Glas aus. Er breitet sich auch viel langsamer über die Agarplatte aus als der schwärmende Rasen.

Dabei muß auf folgende Fehlerquellen geachtet werden: Ein solcher Hauch kann auch durch saprophytische Bakterien bedingt sein. Wir züchteten gelegentlich aus einem solchen Hauch ein Bakterium, das lebhaft beweglich und gramnegativ war. Die kulturelle und serologische Untersuchung ergab, daß es sich nicht um Proteusbazillen gehandelt hat. Wir bezeichneten das Bakterium als „Hauchbazillus“. Kulturell verhielt es sich folgendermaßen:

**Auf Nähragar:** hauchförmiger, außerordentlich zarter Schleier, wie Feuchtigkeitsbeschlag.

**Löfflerserum:** das gleiche Wachstum wie auf Nähragar; keine Farbstoffbildung, keine Eiweißverdauung.

**Bouillon:** zartes Wachstum, vereinzelt bewegliche Stäbchen.

**Trypsinbouillon:** zartes Wachstum, keine Indolbildung.

**Lackmusmolke:** Säurebildung bei zartem Wachstum.

**Milchzucker-Hohe-Schicht u. Traubenzucker-Hohe-Schicht:** keine Vergärung, Wachstum aerob und anaerob.

Bei 22° C ist das Wachstum des Hauchbazillus üppiger als bei 37° C. Die Kolonien sind nicht mehr hauchförmig, sondern deutlich erhaben, auch bei durchfallendem Lichte sichtbar. Die Kolonieförmigkeit ist unregelmäßig. Mit dem Mikroskop betrachtet besteht die Kolonie aus einem inneren Kern von ähnlichem Bau wie die Milzbrandkolonie und aus einem äußeren, glashellen Saum. Die mikroskopische Untersuchung einzelner Kulturen ergab Sporenbildung. Von Fleckfieberkrankenserum und von Proteusimmunsæra wurde dieser Bazillus nicht beeinflusst.

Aus den oben angeführten Versuchen ersehen wir, daß einzelne Keime der O-Form in ihren ursprünglichen Zustand zurückkehren, indem sie Geißeln ausbilden und beweglich werden. Gelangt eine solche Kultur zur Immunisierung, dann wird das entsprechende Immunserum auch unspezifische Agglutinine enthalten müssen.

Die natürliche O-Form wandelt sich auch in einen beweglichen Proteusbazillus bei Züchtung in Bouillon um. Das konnten wir in Übereinstimmung mit Felix und Mitzenmacher ebenfalls beobachten. Diese Rückbildung in Bouillon tritt aber nicht nach einigen, sondern erst nach einer größeren Reihe von Passagen auf. In einem Versuch konnten wir erst nach 48 Passagen bei OX<sub>10</sub> schwärmende Kulturen erzielen; bei OX<sub>2</sub> war nach dieser Anzahl von Züchtungen immer noch die O-Form erhalten.

Wir fassen die natürliche O-Form als eine Dauermodifikation im Sinne von Jollos auf. Erinnern möchten wir an analoge Beobachtungen an agglutininfesten Typhusstämmen (Braun, Feiler und O. Müller). Züchtet man Typhusbazillen längere Zeit in inaktivem, agglutininhaltigem Immunsérum, so werden dieselben nach einigen Passagen agglutininfest. Morphologisch erweisen sie sich als plumpe, unbewegliche, geißellose Stäbchen. Züchtet man sie auf gewöhnlichem Agar weiter, so beharren sie längere Zeit in ihrem veränderten Zustand. In Bouillon dagegen erlangen sie nach einigen Passagen die Eigenschaften des ursprünglichen Stammes wieder, werden agglutinabel und beweglich. Auch die serumfesten Trypanosomen, die sich von den Ursprungsstämmen durch den Verlust bestimmter Antigene und Neuerwerben anderer auszeichnen, kehren oft erst nach sehr vielen Passagen in den Zustand des Ausgangsstammes zurück.

Da die Karbolsäurekulturen und die Hungerkulturen, wenn sie auf gewöhnlichem Agar verimpft werden, nach einer oder wenigen Passagen schwärmen, glaubten wir, daß dies darauf zurückzuführen ist, daß die Schädigung zu kurze Zeit andauert, während die Alterationen in der alten Kultur, bestehend in Hunger und Trockenheit, lange Zeit einwirken. Deshalb nahmen wir Dauerzüchtungen auf Karbolagar und Hungeragar vor.

Was die Dauerzüchtungen auf Karbolagar betrifft, so möge folgendes Experiment angeführt werden:

Wir züchteten den X<sub>10</sub>-Bazillus 31 Passagen auf einem Agar, der 2 ccm 5prozentige Karbolsäure auf 100 ccm Nähragar enthielt, dann 4 Passagen auf einem Nähragar mit 3 ccm 5prozentiger Karbolsäure, und zum Schluß 3 Passagen auf einem Nähragar mit 3·5 ccm 5prozentiger Karbolsäure. Dieser 38 Passagen auf Karbolagar gezüchtete Bazillus verhielt sich auf gewöhnlichem Agar folgendermaßen:

1. Agarpassage: nicht geschwärmt;
2. „ „ „ „
3. „ „ an einer Stelle des Striches feiner Rasen, sonst nicht geschwärmt. — Die von dem nicht geschwärzten Teil des Striches angelegte
4. „ „ verhielt sich wie die dritte;
5. „ „ nicht geschwärmt;
6. „ „ zeigte im Plattensatz nur isolierte Kolonien, kein Schwärmen;
7. „ „ nicht geschwärmt;
8. „ „ „ „
9. „ „ wurde dreimal angelegt. Davon schwärmte eine Strichkultur, die zweite schwärmte nicht, die dritte schwärmte ebenfalls 6 Tage hindurch nicht, am 7. Tag zeigte sie feine Rasenbildung. — Von dem nicht geschwärzten Teil des Impfstriches wurde die
10. „ .. angelegt, die nicht schwärmte;

11. Agarpassage wurde doppelt angelegt. Eine von diesen wuchs in den ersten Tagen nicht schwärmend, nach 4 Tagen zeigte der Impfstrich stellenweise feinen Rasen. Die 12., 13., 14. und 15. Agarpassage wurden mehrmals ausgeführt, worunter stets einzelne nicht schwärmende Striche waren. Von einer nicht schwärmenden 15. Passage wurde ein Plattensatz als 16. Agarpassage angelegt. Derselbe zeigte isolierte Kolonien. Nach 30 Agarpassagen gestaltete sich das Verhältnis der H-Formen zu den O-Formen in Plattensätzen folgendermaßen: Die Mehrzahl der Kolonien zeigte weder Sprießen, noch Schwärmen, noch Hauchbildung. Ein kleiner Teil der Kolonien entwickelte hauchförmiges Wachstum. Wenn man von den isoliert wachsenden Kolonien wiederum Plattensätze machte, so fand man wieder unter den nicht schwärmenden Kolonien einzelne, die zu schwärmen begannen. In der Strichkultur ließ sich dieser Stamm nicht mehr ungeschwärmt fortzüchten, weil durch die schwärmenden Formen die nicht schwärmenden verdeckt wurden.

Die Versuche, von denen einer als Beispiel beschrieben wurde, zeigen, daß Proteusstämmen, die längere Zeit auf Karbolagar gezüchtet werden, das Schwärmen deutlich verlernen, indem sie es oft erst nach vielen Passagen auf gewöhnlichem Agar wiedererlangen. Dabei stellt man fest, daß nicht alle Keime derselben Kultur in gleicher Weise des Schwärmens verlustig gehen, sondern daß immer einzelne Keime in besonderem Maße davon betroffen werden und besonders lange in dem veränderten Zustand verharren.

Dauerzüchtungen des  $X_{19}$ -Bazillus auf nährstoffarmem Agar zeigten, daß durch die Unterernährung einzelne Keime der Kultur derart verändert wurden, daß sie auf gewöhnlichem Agar zunächst nicht schwärmten und erst nach mehreren Passagen diese Fähigkeit wieder erlangten.

Die auf Karbolsäureagar längere Zeit hindurch gezüchteten Kulturen zeigen in agglutinatorischer Hinsicht gegenüber ihren Ursprungsstämmen Differenzen. Sie neigen zu Spontanagglutination und zeigen sich gelegentlich gegenüber Immun- oder Fleckfieberserum als schwer agglutinabel. Bei oberflächlicher Betrachtung kann man manchmal überhaupt keine Agglutination feststellen; die Bakterien haften dann wie ein „Reif“ fest an der Wand des Reagensglasbodens. Züchtet man sie mehrere Passagen auf gewöhnlichem Agar, dann erlangen sie wieder ihre Agglutinabilität. Als Beispiel möge folgendes Versuchsprotokoll dienen (s. Tabelle VI):

Fassen wir die Ergebnisse der mitgeteilten Versuche zusammen, so zeigt sich, daß zwischen der natürlichen und der künstlichen O-Form keine grundsätzlichen qualitativen, sondern nur graduellen Unterschiede nachweisbar sind. Durch die Dauerzüchtung auf Karbol- und Hungeragar gelang es aus einem schwärmenden Proteusbazillus eine solche Form zu gewinnen, die längere Zeit nicht schwärmend wuchs, wenn auch nicht so lange Zeit wie die O-Form von Weil und Felix. Es muß aber berücksichtigt werden, daß

Tabelle VI

Agglutinabilität eines 48 Passagen auf Karbolsäureagar gezüchteten Proteus-  
stammes ( $X_{19}$ ).

1. Passage auf gewöhnlichem Agar des 48 Passag. auf Karbolagar gezüchteten $X_{19}$ -Stammes	2. Passage auf gewöhnlichem Agar	3. Passage auf gewöhnlichem Agar	4. Passage auf gewöhnlichem Agar
Nicht schwärmende Kultur	Nicht schwär- mende Kultur	Fragliche Hauchbildung	Sprießen

Prüfung mit einem Kanincheninfektionsserum, hergestellt mit einem Stamm  
der  $X_{19}$ -Gruppe (Felix 3).

1: 25	Reifähnlicher Be- schlag am Reagenz- glasboden	(+)	schwach +	1: 40	+
1: 50	desgl.	schwach (+)	schwach +	1: 80	—
1: 100	„	sehr schwach (+)	sehr schwach +	1: 160	—
1: 200	„	Reif	sehr schwach +	1: 320	+
1: 400	„	Reif	sehr schwach +	1: 640	schwach —

Prüfung mit einem Kanincheninfektionsserum, hergestellt mit einem Stamm  
der  $X_2$ -Gruppe.

1: 25	0	0	schwach (+)	1: 40	++
1: 50	0	0	(+)	1: 80	+
1: 100	0	0	schwach (+)	1: 160	schwach —
1: 200	0	0	schwach (+)	1: 320	schwach (+)
1: 400	0	0	sehr schwach (+)	1: 640	?

die von Weil und Felix gezüchteten O-Formen große Seltenheiten dar-  
stellen und daß auch bei ihnen mit der Zeit Schwärmen eintritt. Weiterhin  
muß bedacht werden, daß in der alten Kultur mehrere Schädigungen gleich-  
zeitig einwirken und deshalb tiefgreifendere Veränderungen verursachen, als  
die in unserer Versuchsanordnung einzeln wirkende Gift- oder Hunger-  
schädigung.

Sicher ist, daß die lebendige Substanz der Bakterien unter  
dem Einfluß langdauernder Unterernährung oder protrahierter  
Giftwirkung teratologische Wuchsformen ausbildet, die lange  
Zeit auch unter günstigen Bedingungen fortgeerbt werden  
können, daß aber unter günstigen äußeren Umständen das  
Streben zur Rückkehr des Normalen besteht. Die Mißbildung  
trägt den Keim zur Entwicklung des Normalen in sich.

### Literaturverzeichnis.

Altmann und Rauth, Experimentelle Studien über Erzeugung serologisch nachweisbarer Variationen beim Bakterium coli. *Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therapie.* 1910. Bd. VII. H. 5.

H. Braun, Das Wesen der Weil-Felixschen Reaktion auf Fleckfieber. *Berl. klin. Wochenschr.* 1918. Nr. 27.

H. Braun, Die Umwandlungen der Krankheitserreger im Organismus. *Therapeutische Monatshefte.* 1916.

H. Braun und R. Salomon, Über den Fleckfieber-Proteusbazillus (Weil-Felix). *Zentralblatt f. Bakt.* I. Orig. 1918. Bd. LXXXI.

H. Braun und R. Salomon, Die Fleckfieber-Proteusbazillen (Weil-Felix). *Ebenda.* I. Orig. 1918. Bd. LXXXII.

H. Braun und H. Schaeffer, Zur Biologie der Fleckfieber-Proteusbazillen. *Berl. klin. Wochenschr.* 1919. Nr. 18.

H. Braun und E. Teichmann, Versuche zur Immunisierung gegen Trypanosomen. *Monographie.* G. Fischer, Jena. 1912.

M. Feiler, Untersuchungen an experimentell serumfest gemachten Typhusbazillen. *Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therapie.* 1915. Bd. XXIV.

Felix und Mitzenmacher, Weitere Untersuchungen über den Nachweis der O- und H-Rezeptoren bei den Proteusstämmen. *Wien. klin. Wochenschr.* 1918. Nr. 36.

K. W. Jötten, Vergleichende Untersuchungen über das kulturelle und serologische Verhalten gewöhnlicher und Fleckfieber-X-Proteusstämmen mit besonderer Berücksichtigung ihrer Abspaltungsvarietäten. *Berl. klin. Wochenschr.* 1919. Nr. 12.

Kasanzeff, Experimentelle Untersuchungen über *Paramaecium caudatum*. *Inaug. Dissert.* Zürich. 1901.

Leclainche und Vallée. *Extr. d'Ann. l'Inst. Past.* 1910. T. XIV. Zitiert nach Kolle-Wassermann.

Ritz und Schloßberger, Über die Wirkung chemischer Mittel für Gasbrandbakterien in vivo und in vitro. *Arbeiten aus dem Inst. f. exp. Ther. u. Georg Speyer-Haus.* 1919. H. 7.

Sachs und Schloßberger, Untersuchungen über die thermostabilen Rezeptoren der X-Stämme, mit Beiträgen zur Kenntnis der Weil-Felixschen Reaktion. *Arb. a. d. Inst. f. exp. Ther. u. Georg Speyer-Haus.* 1919. H. 6.

H. Schaeffer, Ein Hilfsmittel zur bakteriologischen Untersuchung proteushaltigen Materials (Leichenorgane, Eiter, Stuhl). *Berl. klin. Wochenschr.* 1919. Nr. 5.

H. Schaeffer, Untersuchungen über Proteusbazillen, zugleich ein Beitrag zur Theorie der Weil-Felixschen Reaktion. Erscheint im *Zentralblatt f. Bakt.* Abt. I. Orig. 1919.

Villinger. *Arch. f. Hygiene.* 1894.

Wallengreen, Inanitionserscheinungen der Zelle. *Zeitschr. f. allg. Physiologie.* 1902. Bd. 2.

Weil und Felix, Über die Doppelnatur der Rezeptoren beim Paratyphus B. *Wien. klin. Wochenschr.* 1918. Nr. 36.

Dieselben, Untersuchungen über das Wesen der Fleckfieberagglutination. *Ebenda.* 1917. Nr. 13.

Dieselben, Weitere Untersuchungen über das Wesen der Fleckfieberagglutination. *Ebenda.* 1917. Heft 48.

Weltmann und Seufferheld, Über Erhöhung der Empfindlichkeit der Weil-Felixschen Reaktion durch Züchtung des X<sub>19</sub> auf Traubenzuckeragar. *Ebenda.* 1918. Nr. 52.

# Untersuchungen über Fehlerquellen der Weil-Felixschen Reaktion und die Verwendbarkeit erhitzter Bazillenaufschwemmungen zur Fleckfieberdiagnose.<sup>1</sup>

Von

**Dr. Georg Wolff,**

Bakteriologe am Medizinalamt der Stadt Berlin.

## I. Die agglutinationshemmenden Einflüsse bei der Weil-Felixschen Reaktion.

Die Bedeutung der von Weil und Felix (1) gefundenen Reaktion für die serologische Diagnostik des Fleckfiebers steht heute nicht mehr zur Diskussion. Der Beginn ihres Auftretens und die Höhe des Agglutinintiters unterliegen gewissen individuellen Schwankungen; meist ist sie erst vom 7. Krankheitstage an deutlich positiv (1 : 200), jedenfalls nie vor dem 5. und erreicht ihren Höhepunkt zur Zeit der Entfieberung. Darüber wurde von mir bereits in einer früheren Arbeit berichtet (2).

Nun ist aber die von vielen Autoren (Fuchs (3), Otto (4), Dietrich (5), Csépai (6), Schiff (7) u. a.) beobachtete Veränderlichkeit der Agglutinabilität des *Proteus X<sub>19</sub>*, eine Fehlerquelle, die Beachtung verdient. Weil und Felix führen die Schwankungen, bzw. die Verringerung der Agglutinabilität darauf zurück, daß die Stämme nicht auf einwandfreiem, neutralem Agar fortgezüchtet sind. Auch Sachs (8) schreibt der Zusammensetzung des Nährbodens eine solche Bedeutung für das Verhalten der *X*-Stämme zu. Er erhielt eindeutige Resultate nur mit Kulturen, die auf einem mit frischem Fleisch, nicht mit Fleischextrakt bereitetem Agar fortgezüchtet waren. Neuerdings zeigten Weltmann u. Seufferheld (9), sowie Schiff (10), daß auch der Zuckergehalt des Nährbodens die Agglutinabilität der *X<sub>19</sub>*-Bazillen beeinflußt. Auf zuckerfreiem Nährboden gewachsene Bazillen werden überhaupt nicht agglutiniert, während mit steigendem Zuckergehalt die Geschwindigkeit der Reaktion, die Stärke der Ausflockung und die Titerhöhe zunimmt. Auch wir haben die Erfahrung machen müssen, daß der gleiche Stamm von einem Tage zum anderen seine Agglutinierbarkeit erheblich verändern kann, daß Suspensionen des gleichen Stammes, von zwei verschiedenen Agarröhrchen am gleichen Tage her-

<sup>1</sup> Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Versuche wurden in Rumänien ausgeführt.

gestellt, in ihrer Agglutinabilität durch das gleiche hochwertige Fleckfieber-serum so erhebliche Differenzen aufwiesen, daß Beseitigung dieser Fehler-quelle dringend geboten erscheint.

Im Gegensatz zu den Bazillen aus der Typhus-Coli-Gruppe büßt der Proteuskeim  $X_{19}$  seine Agglutinabilität durch Konservierungsmittel wie Phenol, Formalin erheblich ein. Csépai (a. a. O.), Sachs (a. a. O.), Schiff (a. a. O.) haben aber unabhängig voneinander gefunden, daß sich ein zur Serodiagnostik des Fleckfiebers brauchbares Präparat durch Erhitzen der lebenden Bazillen auf mindestens  $60^{\circ}$  herstellen läßt, und daß die Agglutina-bilität der erhitzten Bazillenabschwemmung auch durch Zugabe von 0,5 Prozent Phenol nicht mehr leidet. Die Tatsache, daß nur die leben-den  $X_{19}$ -Bazillen durch geringfügige äußere Einflüsse ihre Agglu-tinabilität verlieren, bildet den Ausgangspunkt unserer Versuche.

Die erste Versuchsreihe mit Sublimat ergab die folgenden inter-essanten Verhältnisse: Von einem hochwertigen Fleckfieber-serum (Titer gegen  $X_{19}$  1 : 25600) wurden Serumverdünnungen 1 : 500 hergestellt, also noch sehr agglutininreiche Konzentrationen. Dazu wurde je ein Tropfen von frischen  $X_{19}$ -Suspensionen gegeben, die mit fallenden Mengen Sublimat versetzt waren. Einwirkung des Sublimats auf die Bazillenaufschwemmung mindestens  $\frac{1}{2}$  Stunde. Ausgegangen wurde von einer Sublimatverdünnung 1 : 1000, die in üblicher Weise aus den fertigen eosinhaltigen Kochsalz-Sublimatpastillen, ein anderes Mal zur Kontrolle aus einer reinen Sublimat-lösung hergestellt war. Nach Beendigung des Versuches wurden die stehen-gebliebenen Röhrchen mit den fallende Mengen von Sublimat enthaltenden  $X_{19}$ -Suspensionen 1 Stunde auf  $80^{\circ}$  im Wasserbad erhitzt und nochmals mit dem hochwertigen Fleckfieber-serum zur Weil-Felixschen Reaktion benutzt. Die Resultate beider Agglutinationen sind in der Tabelle I wiedergegeben.

Tabelle I.  
Einfluß von Sublimat auf die Agglutinabilität frischer und erhitzter  
 $X_{19}$ -Kulturen.

Fleckfieber- serum- 1 ccm Verdünnung	$X_{19}$ frisch mit Sublimat	Aggl. nach		$X_{19}$ erhitzt mit Sublimat	Aggl. nach	
		2 Std.	24 Std.		2 Std.	24 Std.
$\frac{1}{500}$	Susp. mit $\frac{1}{5000}$ Subl.	—	—	dieselbe Suspension 1 Std. auf $80^{\circ}$ erhitzt	+++	+++
desgl.	desgl. $\frac{1}{10000}$ „	—	—	desgl.	+++	+++
„	„ $\frac{1}{20000}$ „	—	—	„	+++	+++
„	„ $\frac{1}{40000}$ „	—	±	„	+++	+++
„	„ $\frac{1}{80000}$ „	+	+	„	+++	+++
„	Susp. ohne Subl.	+++	+++	„	+++	+++



Ganz geringe Mengen Sublimat haben also ausgereicht, um lebende  $X_{19}$ -Kulturen ihrer Agglutinabilität völlig zu berauben (bei  $1/40000$  noch fast völlige Hemmung, bei  $1/80000$  noch erhebliche Verminderung der Agglutination); nach einstündigem Erhitzen auf  $80^{\circ}$  ist die Agglutinabilität in vollem Maße wieder hergestellt.

Es muß durch das Sublimat aus den lebenden  $X_{19}$ -Bazillen ein Stoff frei gemacht worden sein, der die Agglutinierbarkeit der Bazillen herabzusetzen oder ganz aufzuheben vermag. Csépai bezeichnet ihn als Hemmungskörper des Proteusagglutinogens. In der frischen Suspension ist er garnicht oder nur in geringen Mengen vorhanden. Erst durch Temperatureinwirkung von  $50$  bis  $55^{\circ}$  wird er in größerer Menge frei, ebenso auch durch chemische Einflüsse, und geht bei  $60^{\circ}$  wieder vollständig zugrunde; er ist also thermolabil. Wird nun durch Erhitzen der Kultur auf  $60$  oder darüber der Hemmungskörper vernichtet, so findet das Sublimat ebensowenig wie andere Gifte einen Angriffspunkt und beeinträchtigt infolgedessen die Reaktion nicht mehr. Es sei hier gleich festgestellt, daß dieselben Sublimatzugaben Typhusbazillen nicht in ihrer Agglutinabilität beeinträchtigen. Der Versuch wurde in genau derselben Weise ausgeführt. Zu frisch bereiteten Typhusbazillen-Suspensionen wurde Sublimat in fallenden Mengen von  $1/5000$  bis  $1/80000$  gegeben; die nach zwei Stunden abgelesene Agglutination war in allen Röhren ebenso gut wie in der Kontrolle ohne Sublimat. Auch hier wurde eine Serumverdünnung  $1/500$  eines agglutinierenden Serums (Titer  $1 : 10000$ ) benutzt. Das Ergebnis entspricht der Tatsache, daß auch Formalin und Phenol die Agglutinabilität der Typhusbazillen nicht herabsetzen. (Fickers Diagnostikum.)

Von Interesse mußte nun noch sein, wie die Sublimat- $X_{19}$ -Suspensionen sich Seren bzw. Seraverdünnungen gegenüber verhalten, die nur wenig Agglutinin enthalten. Das zeigt der folgende Versuch (Tabelle II):

Hier wurde ein Serum mit einem etwas niedrigeren Titer (nach 2 Stunden + 6400) benutzt. Nach 2 Stunden war in Verdünnung  $1 : 50$  die Agglutination mit  $1/80000$  Sublimat enthaltender Suspension vollkommen unterdrückt; nach 8 Stunden (b) noch fraglich ( $\pm$ ) und erst nach etwa 20 bis 24 Stunden (c) feinflockig ( $++$ ) positiv; dagegen war in den stärksten Verdünnungen die Reaktion auch nach 8 und 24 Stunden vollkommen unterdrückt.

Nach Sachs bewahrt die auf  $80^{\circ}$  erhitzte und dann karbolisierte Aufschwemmung ihre volle Agglutinabilität, während die lebenden Bazillen ihre Agglutinierbarkeit durch den Phenolzusatz fast ganz verlieren. Man kann sogar die Kulturabschwemmung zuerst mit Phenol versetzen und dann erhitzen; auch die karbolisierte und danach auf  $60$  bis  $100^{\circ}$  erhitzte

Tabelle II.

Ein hochwertiges Fleckfieberserum, austitriert mit lebenden  $X_{19}$ -Bazillen und mit solchen, die einen Zusatz von  $1/10\,000$  bzw.  $1/80\,000$  Sublimat erhalten haben.

Serum- verdünnung 1 ccm	$X_{19}$ lebend ohne Sublimat			$X_{19}$ mit $1/10\,000$ Sublimat			$X_{19}$ mit $1/80\,000$ Sublimat		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c
$1/50$	+++	+++	+++	—	±	++	—	±	++
$1/100$	+++	+++	+++	—	±	++	—	±	++
$1/200$	+++	+++	+++	—	±	++	—	±	++
$1/400$	+++	+++	+++	—	±	++	—	±	++
$1/800$	+++	+++	+++	—	—	++	—	—	++
$1/1600$	+++	+++	+++	—	—	++	—	—	++
$1/3200$	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—
$1/6400$	±	±	+++	—	—	—	—	—	—
$1/12\,800$	—	—	—	—	—	—	—	—	—

a = Ablesung nach 2 Std., b = Ablesung nach 8 Std., c = Ablesung nach 24 Std.

Aufschwemmung ist wieder in vollem Maße agglutinabel. Dasselbe gilt für Formalin, wie die nachstehenden Tabellen III und IV zeigen.

Tabelle III.

Einfluß von Phenol auf die Agglutinabilität frischer und erhitzter  $X_{19}$ -Kulturen.

Fleckfieber- Serum 1ccm Verdünnung.	$X_{19}$ frisch mit Phenol	Aggl. nach		$X_{19}$ erhitzt mit Phenol	Aggl. nach	
		2 Std.	8 Std.		2 Std.	8 Std.
$1/500$ +	$X_{19}$ mit $1/50$ Phenol	—	—	dieselbe Suspension 1 Std. auf $80^{\circ}$ erhitzt	—	+++
"	" $1/100$ "	—	—	desgl.	—	+++
"	" $1/200$ "	±	±	"	—	+++
"	" $1/400$ "	+++	+++	"	—	+++
"	" $1/800$ "	+++	+++	"	—	+++
"	" $1/1000$ "	+++	+++	"	—	+++
"	$X_{19}$ ohne Phenol	+++	+++	"	—	+++

In diesem Versuch zeigt Phenol bis zu einer Menge von 1 : 200 (0,5 Prozent) eine deutliche Hemmung der Agglutination. Zum annähernd gleichen Ergebnis kam auch Csépai. Mit den erhitzten Bazillen ist in Versuch 3 die Agglutination nach 2 Stunden überhaupt noch nicht zustande gekommen; auch sonst verläuft die Reaktion hierbei meist etwas langsamer. Nach 8 Stunden ist sie aber in allen Röhren gleich stark, auch der Zusatz von 2 Prozent Phenol (1 : 50) hat die Agglutination hier nicht behindert.

Genau in der gleichen Weise ist der Versuch mit Zusatz von Formalin ausgefallen. Auch hier Hemmung des Agglutinationsphänomens bei Benutzung lebender Kulturen, deutlicher Eintritt der Agglutination bei Benutzung der erhitzten Bazillen. Es sei hier erwähnt, daß Hemmung immer bedeutet, daß bei Betrachtung der Röhren mit dem bloßen Auge eine deutliche Häufchenbildung nicht zu erkennen ist. Die Angabe von Neuber (11) und Schürer und Stern (12), daß sich mit 1 Prozent Phenol bzw. Formalin abgetötete  $X_{19}$ -Aufschwemmungen zur Agglutination gut eignen, beruht wohl darauf, daß die genannten Autoren die Agglutination mikroskopisch ablasen. Eine ganz feine, makroskopisch nicht, mikroskopisch aber noch erkennbare Zusammenballung findet tatsächlich auch bei der Benutzung der Phenol- und Formalinkulturen statt; ungleich viel deutlicher und der Kontrolle völlig gleichend wird aber die Agglutination, wenn man statt der frischen Suspension die erhitzte benutzt. Das zeigt die Tabelle IV.

Tabelle IV.

Einfluß von Formalin auf die Agglutinabilität frischer und erhitzter  $X_{19}$ -Kulturen.

Fleckfieber- serum 1 ccm Verdünnung.	$X_{19}$ frisch mit Formalin	Aggl. nach		$X_{19}$ erhitzt mit Formalin	Aggl. nach	
		2 Std.	8 Std.		2 Std.	8 Std.
$1/500 +$	mit $1/50$ Formalin	—	$\pm$ (ganz fein)	Die gleichen Formalin- Suspensionen 1 Stunde auf $80^\circ$ erhitzt	++	+++
"	" $1/100$ "	—	$\pm$		++	+++
"	" $1/200$ "	—	$\pm$		++	+++
"	" $1/400$ "	$\pm$	+		++	+++
"	" $1/800$ "	$\pm$	+++		++	+++
"	" $1/1000$ "	$\pm$	+++		++	+++
"	" $1/1500$ "	+++	+++		++	+++
"	" $1/2000$ "	+++	+++		++	+++
"	ohne Formalin	+++	+++		++	+++

Das Ergebnis ist im wesentlichen das gleiche wie im Phenolversuch, nur daß Formalin noch etwas stärker hemmt (noch bis 1 : 1000  $\pm$ ). Die Agglutination mit der erhitzten Kultur tritt auch hier etwas langsamer ein; sie hat nach 2 Stunden ihren Höhepunkt noch nicht erreicht, ist aber in allen Röhren gleich stark. Sämtliche Versuche wurden mehrere Male wiederholt und ergaben kaum erhebliche Abweichungen.

Die Versuchsanordnung war stets die gleiche. Zu 1 ccm der Serumverdünnung 1 : 500 eines Standardserums, das in Verdünnung 1 : 10 mit Phenol-Kochsalzlösung zu allen Versuchen benutzt wurde, war 1 Tropfen der  $X_{19}$ -Suspension gegeben. Da nicht jedes Agarröhrchen einen gleich gut agglutinablen Stamm zu enthalten braucht, wurde immer von mehreren Röhren

eine größere Menge **Mischsuspension** hergestellt; zu abgeteilten Portionen davon wurden die abgestuften Mengen der **Zusatzmittel** (Sublimat, Phenol, Formalin) gegeben. Die **Einwirkungsdauer** der **Zusatzmittel** auf die **X<sub>19</sub>-Kultur** betrug mindestens eine halbe Stunde.

In weiteren Versuchen sollte noch die Wirkung einer **Säure** und **Lauge**, von **Soda** und **Alkohol** auf die **Agglutinabilität** des **Bazillus X<sub>19</sub>**, geprüft werden, möglichst also von solchen Stoffen, die im **Laboratoriumsbetrieb** viel zur **Verwendung** gelangen. Dabei mußte berücksichtigt werden, daß **Säuren** schon allein ohne **Gegenwart** von **Immunserum** eine **Agglutination** geben, eine **Tatsache**, die von **L. Michaelis** (13) sogar zur **Ausarbeitung** einer besonderen **Methode** zur **Differenzierung** der **Typhus-** und **Paratyphus-**bazillen durch **Säureagglutination** benutzt wurde. Das **Ergebnis** der **Säureagglutination** mit dem **Bazillus X<sub>19</sub>**, lebend und abgetötet, einmal mit **Essigsäure**, einmal mit **Salzsäure**, ist aus **Tabelle V** ersichtlich. Von reiner **Essigsäure** und reiner **Salzsäure**, wie sie dem **Laboratorium** zur **Verfügung** standen (**Ac. acet. glac.** und **Ac. hydrochl. pur.**), werden **Verdünnungen** mit **destilliertem Wasser** gemacht und dazu **1 Tropfen** einer **frischen** und einer **erhitzten X<sub>19</sub>-Kultur** gegeben. **Ablesung** sofort (*a*), nach **2 Stunden** (*b*) und nach **8 Stunden** (*c*) (**Tabelle V**).

Von **Interesse** ist, daß die **Säureagglutination** fast sofort nach **Zugabe** der **Suspension** eintritt, nach **2 Stunden** und **8 Stunden** um eine bis zwei **Stufen** weitergeht. **Geringe Unterschiede** zwischen der **Agglutination** der **lebenden** und der **erhitzten Kultur** zeigt die **Tabelle**. Die **Ausflockung** ist namentlich in den **starken Konzentrationen** sehr groß, es handelt sich dabei wohl um eine **richtige Eiweißfällung**; in den **schwächeren Konzentrationen** gleicht sie vollkommen den **Immunagglutinationen**. Ganz **interessant** ist die **Beobachtung**, daß auch die **Säureagglutination** mit der **erhitzten Kultur** später eintritt als mit dem **lebenden Stamm**, sich also **ähnlich** wie die **Agglutination** durch **Immunsera** verhält (vgl. **Tabelle V**). Diese **Untersuchungen** haben aber nicht nur ein **theoretisches Interesse**, sie sind auch für die **Praxis** des **Laboratoriums** von **Bedeutung**. Sie zeigen eine **Fehlerquelle** nach der **anderen Seite**, indem schon **minimale Mengen** von **Säure** eine **Immunagglutination** vortäuschen können.

**Natronlauge** und **Soda** können die **Weil-Felixsche Reaktion** hemmen, wenn die **X<sub>19</sub>-Aufschwemmungen** mehr als **0,5 bis 1 Prozent** davon **enthalten**; das kann **praktisch einmal** von **Bedeutung** sein, wenn die **benutzten Reagenzgläser** stark mit **Soda** **gespült** werden oder wenn **neue Gläser** **benutzt** werden, die noch viel **Alkali** beim **Kochen** **abgeben**. Auch hier liegt eine **gewisse Fehlerquelle** vor, die bei der **Technik** der **Weil-Felixschen Reaktion** zu **berücksichtigen** ist, indem nur mit **sorgsam** in **reinem Wasser** ge-

Tabelle V.  
Säureagglutination mit frischer und erhitzter X<sub>19</sub>-Kultur.

Ac. acetyl. glac.	X <sub>19</sub> frisch			X <sub>19</sub> erhitzt			Ac. hydrochl.	X <sub>19</sub> frisch			X <sub>19</sub> erhitzt		
	a	b	c	a	b	c		a	b	c	u	b	c
1/100	+	+	+	+	+	+	1/100	+	+	+	+	+	+
1/200	+	+	+	+	+	+	1/200	+	+	+	+	+	+
1/400	+	+	+	+	+	+	1/400	+	+	+	+	+	+
1/800	+	+	+	+	+	+	1/800	+	+	+	+	+	+
1/1600	+	+	+	+	+	+	1/1600	+	+	+	+	+	+
1/3200	+	+	+	+	+	+	1/3200	+	+	+	+	+	+
1/6400	+	+	+	+	+	+	1/6400	+	+	+	+	+	+
1/12800	+	+	+	+	+	+	1/12800	+	+	+	+	+	+
1/25600	+	+	+	+	+	+	1/25600	+	+	+	+	+	+
1/51200	+	+	+	+	+	+	1/51200	+	+	+	+	+	+
1/102400	+	+	+	+	+	+	1/102400	+	+	+	+	+	+
NaCl	+	+	+	+	+	+	NaCl	+	+	+	+	+	+

spülten und möglichst alkalifreien Gläsern gearbeitet werden darf. Natronlauge allein ohne Immunserum löst in stärkeren Konzentrationen (1 : 25 bis 1 : 400) die Bazillen auf, in schwächeren läßt sie dieselben unbeeinflusst. Natronlauge schädigt also das Agglutinogen selbst, infolge der eiweißlösenden Wirkung der Laugen, hat infolgedessen auf die erhitzten Bazillen denselben Einfluß wie auf die lebenden. Ganz ähnlich verhält sich auch Soda, schädigt also auch das Agglutinogen und stört dadurch die Reaktion.

Von Wichtigkeit schien es in diesem Zusammenhang noch, den Einfluß der Kochsalzkonzentration auf die  $X_{19}$ -Agglutination zu prüfen. Bordet (14) fand schon 1899, daß die Bakterien in einer salzfreien Lösung durch agglutininhaltige Sera allein nicht ausgeflockt werden, sondern daß die Gegenwart von Salz dazu erforderlich ist. Um die für die Ausflockung des Bazillus  $X_{19}$  notwendige Menge NaCl festzustellen, wurde folgender Versuch gemacht.

Von einem hochwertigen Fleckfieberserum (Titer gegen  $X_{19}$  1 : 25 600) werden Verdünnungen 1 : 500 hergestellt, die fallende Mengen Kochsalz enthalten, beginnend mit einer 0,8 Prozent NaCl enthaltenden Serumverdünnung; dazu wird ein Tropfen einer frischen  $X_{19}$ -Abschwemmung gegeben, die mit destilliertem Wasser hergestellt ist. Das Resultat der Agglutination nach zweistündigem Aufenthalt der Röhren im Brutofen geht aus Tabelle VI hervor.

Tabelle VI.  
Einfluß der Kochsalzkonzentration auf die Agglutinabilität der  $X_{19}$ -Bazillen.

Fleckfieberserum 1 ccm Verdünnung	Kochsalzlösung	Aggl. nach 2 Std.
$\frac{1}{500}$ in	0.8 ‰ = 1 : 125 NaCl	+++
„	0.4 ‰ = 1 : 250 „	+++
„	0.2 ‰ = 1 : 500 „	++
„	0.1 ‰ = 1 : 1000 „	++
„	0.05 ‰ = 1 : 2000 „	+++
„	0.025 ‰ = 1 : 4000 „	+++
„	0.0125 ‰ = 1 : 8000 „	+++
„	0.00625 ‰ = 1 : 16000 „	+++
„	0.003125 ‰ = 1 : 32000 „	—
„	dest. Wasser . . . . .	—

Die Agglutination trat also noch komplett ein, wenn die zur Verdünnung des Immunserums benutzte Kochsalzlösung weniger als den hundertsten Teil der physiologischen Kochsalzlösung enthielt (Verdünnung 1 : 16000). Es sind demnach nur Spuren von Kochsalz erforderlich, um die Agglutination auszulösen; diese sind aber erforderlich, wie die beiden folgenden Verdün-

nungen mit 1:32000 und destilliertem Wasser zeigen. Zu berücksichtigen ist natürlich noch die geringe Kochsalzmenge, die an sich in dem Serum jeder Verdünnung enthalten ist. Berechnen wir die physiologische Menge in 1 ccm Serum mit 0·8 Prozent =  $\frac{8}{1000}$  g, so haben wir im Kubikzentimeter der Verdünnung 1:500 0·000016 g natives Kochsalz, die den einzelnen Kochsalzverdünnungen noch zuzurechnen wären. Sie ist fast genau halb so groß wie die Kochsalzmenge in Verdünnung 1:32000 (0·000031 g), die schon nicht mehr zur Agglutination genügt hat (siehe Tabelle). Genau genommen ist also die letzte Verdünnung in destilliertem Wasser nicht ganz kochsalzfrei, sondern enthält 0·000016 g Kochsalz im Kubikzentimeter, das entspricht einer Verdünnung 1:62500. Die gleiche Kochsalzmenge wäre natürlich auch allen vorstehenden Serumverdünnungen zuzuzählen. Diese Berechnung der nativen Kochsalzmenge in der mit destilliertem Wasser hergestellten Serumverdünnung 1:500, die allein zur Agglutination nicht mehr ausreicht, ergibt also die vollkommene Übereinstimmung mit der experimentell als zur Agglutination erforderlich festgestellten Salzmenge.

In unserem Zusammenhang heißt es, daß Fehlerquellen durch Kochsalzmangel kaum je bei der Weil-Felixschen Reaktion entstehen können im Gegensatz zur Komplementablenkungsmethode, wo die hämolysierende Wirkung des destillierten Wassers eine ganz bedeutende Fehlerquelle darstellt. Sollte selbst einmal die Verdünnung der zur Weil-Felix-Reaktion eingesandten Sera anstatt mit physiologischer Kochsalzlösung unbeabsichtigt mit destilliertem Wasser vorgenommen sein, so genügt die Menge Kochsalz in dem einen Tropfen  $X_{19}$ -Suspension, der den Serumverdünnungen von 1 ccm zugefügt wird, vollkommen zur Auslösung der Agglutination. Dem entspricht auch die Berechnung: 1 Tropfen der  $X_{19}$ -Suspension in physiologischer Kochsalzlösung wird dann mit 1 ccm Serumverdünnung in destilliertem Wasser = 20 Tropfen verdünnt, es entsteht aus der 0,8 prozentigen NaCl-Lösung also 1 ccm einer 0,04 prozentigen Lösung oder eine Verdünnung des Kochsalzes 1:2500. Dabei ist die in dem Serum nativ enthaltene Menge, die bei stärkeren Serum-Konzentrationen nicht einmal ganz unbedeutend ist, nicht berücksichtigt. Ein Blick in unsere Tabelle lehrt ohne weiteres, daß die Kochsalzkonzentration 1:2500 noch längst zur Auslösung der Agglutination ausreichend ist, was auch durch einen dementsprechenden Versuch bestätigt wurde. Stellt man nämlich eine Fleckfieber Serumverdünnung 1:500 mit destilliertem Wasser her und gibt dazu einen Tropfen gewöhnlicher  $X_{19}$ -Suspension in NaCl-Lösung, so tritt komplette Agglutination nach zwei Stunden ein; sie unterbleibt nur, wenn auch die  $X_{19}$ -Abschwemmung mit destilliertem Wasser hergerichtet war. Nur dann kann der Kochsalzmangel die Rolle einer Fehlerquelle spielen. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Typhusbazillen-Agglutination durch Immuserum, nur daß hier die mindest erforderliche Kochsalzkonzentration etwas höher zu liegen scheint (1:8000); jedenfalls sind aber auch nur minimale Mengen von Kochsalz zur Ausflockung erforderlich.

Von weiteren Stoffen, die wir noch in ihrem Einfluß auf die Agglutinabilität der  $X_{19}$ -Bazillen untersucht haben, sei noch der Alkohol erwähnt. Fallende Mengen von Alkohol (1 : 50 bis 1 : 2000) der frischen  $X_{19}$ -Suspension zugegeben, hatten keinerlei störenden Einfluß auf die Agglutinabilität der  $X_{19}$ -Bazillen. Alkohol schädigt also die Agglutination nicht. Deshalb haben Bien und Sontag (15) sogar ein Dauerdiagnostikum hergestellt, das 33 Prozent absoluten Alkohol enthält.

#### Zusammenfassung :

1. Nach unseren Versuchen können Spuren von Sublimat ( $1/40000$  bis  $1/80000$ ), geringe Mengen von Phenol, Formalin die Agglutinabilität der  $X_{19}$ -Bazillen im Gegensatz zu Typhusbazillen vermindern oder vollkommen aufheben. Soda und Natronlauge stören die Reaktion, indem sie das Agglutinogen selbst (die Bazillenleiber) angreifen. Kochsalz ist zur Agglutination nur in geringsten Mengen erforderlich, Alkohol stört die Reaktion nicht.

2. Die benutzten Pipetten, Reagenzgläser usw. dürfen daher nicht in Sublimat- oder Phenolbehälter gebracht werden, auch nicht mit Säuren oder anderen starkwirkenden Substanzen in Berührung kommen, da Säuren noch in starker Verdünnung eine unspezifische Agglutination vortäuschen. Es empfiehlt sich, die zur Weil-Felix-Reaktion gebrauchten Gegenstände besonders reinigen zu lassen, jedenfalls getrennt von den übrigen bakteriologischen Geräten. Es genügt einfaches Auskochen in Wasser und Trocknen im Trockenschrank. Pipetten können mit Alkohol und Äther behandelt werden.

3. Mit Rücksicht auf die Agglutinabilitätsschwankungen ist bei Verwendung der lebenden  $X_{19}$ -Bazillen zur serologischen Diagnose des Fleckfiebers stets ein positives Serum als Kontrolle mitzubedenken, dessen Titer gegen  $X_{19}$  bekannt ist. Man wird dann vor groben Fehlern, die einmal durch völliges Versagen des Stammes entstehen können, gesichert sein.

## II. Vergleichende Untersuchungen mit lebenden und abgetöteten $X_{19}$ -Bazillen an Fleckfieber- und anderweitig Kranken.

Im Vorangegangenen wurde bereits festgestellt, daß die auf  $60^{\circ}$  und darüber erhitzten  $X_{19}$ -Bazillen ihre Agglutinabilität nicht so leicht durch äußere Schädigungen einbüßen, wie die lebende Kultur. Selbst 1 Prozent Sublimat, 2 Prozent Formalin und Phenol beeinträchtigen die Agglutinabilität der erhitzten  $X_{19}$ -Bazillen nicht. Es liegt daher sehr nahe, zur Ausschaltung der nicht immer übersehbaren Fehlerquellen die erhitzte  $X_{19}$ -Kultur an Stelle der frisch abgeschwemmten zu benutzen.



Csépai hat zuerst auf die besondere Eignung der erhitzten X<sub>19</sub>-Bazillen zur serologischen Diagnose aufmerksam gemacht und danach unabhängig von ihm Sachs und Schiff.

Die Brauchbarkeit der erhitzten Bazillenabschwemmungen im Vergleich zur frischen Kultur sollte nun an einem größeren Material untersucht werden. Csépai hat seine Dauersuspensionen durch zweistündiges Erhitzen auf 60 bis 63°, Sachs durch einstündiges Erhitzen auf 80°, Schiff durch Erhitzen 2 bis 30 Minuten lang auf 100° hergestellt. Zunächst sollte an einigen sicheren Fleckfieberseren gezeigt werden, ob Unterschiede in der Agglutinabilität der nach obigen Angaben bereiteten Suspensionen bestehen unter Vergleich mit einer frischen X<sub>19</sub>-Kultur. Die Abschwemmungen waren sämtlich so hergestellt, daß 18 bis 24stündige Schrägagarkulturen mit 2 cem 0.5 Prozent Phenol enthaltender, physiologischer Kochsalzlösung abgespült und gemäß den obigen Angaben erhitzt wurden. Die Ablesung erfolgte nach 2stündigem (a), 8stündigem (b) und 20 bis 24stündigem (c) Aufenthalt der Röhren im Brutofen.

Tabelle VII.

Ein hochwertiges Fleckfieberserum, austitriert mit frischen und erhitzten X<sub>19</sub>-Bazillen.

Fleckfieberserum I Verdünnung 1 cem	X <sub>19</sub> frisch			60—63°			80°			100°			
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	
1/900	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+++	+++	+++
1/1500	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1/3200	+++	+++	+++	+	+++	+++	±	+++	+++	+	+++	+++	+++
1/6400	+++	+++	+++	—	+	+++	—	+	+++	—	+++	+++	+++
1/12800	±	+++	+++	—	—	+++	—	—	+++	—	+	+++	+++
1/25600	—	±	±	—	—	±	—	—	±	—	—	+++	+++
1/51200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	±
NaCl	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Es handelt sich in Tabelle VII um ein sehr hochwertiges Serum (Titer 1 : 25 600 ±). Die Agglutination mit den erhitzten Suspensionen tritt langsamer ein, hat auch nach 8 Stunden ihren Höhepunkt noch nicht erreicht, wohl aber nach 24 Stunden; die auf 100° erhitzte Suspension ist um diese Zeit sogar noch um eine Stufe weiter agglutiniert als die übrigen Suspensionen. Im übrigen stimmen die Werte gut überein. Es dürfte sich im wesentlichen gleich bleiben, mit welcher Modifikation man arbeitet; das entscheidende Moment ist nur, daß die zur Herstellung des Diagnostikums benutzte

Kultur an sich gut agglutinabel ist und die Temperatur, bei der die Erhitzung vorgenommen wird, über der Abtötungstemperatur des *Proteus X<sub>19</sub>* liegt, also mindestens 60° beträgt, besser noch etwas übersteigt. Daß die Agglutination mit den erhitzten Suspensionen etwas langsamer eintritt, ist ein gewisser Nachteil gegenüber der frischen Kultur; dafür ist die Reaktion aber meist auch in den stärksten Verdünnungen mit der erhitzten Suspension deutlicher und leichter zu erkennen. Zu ähnlichen, aber nicht ganz so günstigen Resultaten sind auch Werner und Leoneanu (16) bei Benutzung der auf 80° erhitzten Bazillen gekommen. Das Verhalten derselben Suspensionen gegenüber einem anderen Serum ist in Tabelle VIII aufgezeichnet.

Tabelle VIII.

Ein weiteres Fleckfieberserum, austitriert mit frischen und erhitzten *X<sub>19</sub>*-Bazillen.

Fleck- fieber- serum II Ver- dünnung 1 ccm	<i>X<sub>19</sub></i> frisch			62°			80°			100°		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
1/500	+++	+++	+++	—	+++	+++	—	+++	+++	—	+++	+++
1/1000	+++	+++	+++	—	+++	+++	—	+++	+++	—	+++	+++
1/2000	+++	+++	+++	—	+++	+++	—	+++	+++	—	+++	+++
1/4000	+++	+++	+++	—	+++	+++	—	+++	+++	—	+++	+++
1/8000	+	+++	+++	—	+++	+++	—	+++	+++	—	+++	+++
1/16000	—	±	±	—	+	++	—	±	++	—	+	++
NaCl	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Auch hier gute Übereinstimmung; die erhitzten Suspensionen gehen alle um eine Stufe weiter als die frischen. Nach 2 Stunden ist aber mit diesem Serum und erhitzten Bazillen überhaupt noch keine Agglutination eingetreten. Die einzelnen Seren verhalten sich darin nicht immer ganz gleich; im endgültigen Resultat bestehen aber kaum je Unstimmigkeiten zwischen lebender und erhitzter Kultur, nur daß der Agglutinationstiter mit der letzteren oft verdoppelt ist. Die Verstärkung der Agglutinierbarkeit hat aber vielleicht einen Vorteil gegenüber geringwertigen Fleckfieberseren, also im Beginn der Erkrankung, da die Frühdiagnose mittels der Agglutinationsreaktion dadurch erleichtert werden kann. Im folgenden lassen wir noch eine Reihe von schwachen und starken Seren folgen, bei denen in gleicher Weise die Reaktion mit allen vier Suspensionen angestellt wurde (vgl. Tabelle IX).

Die Tabelle IX, die zusammen mit den beiden besonders aufgeführten Seren im ganzen 10 verschieden starke Sera von Fleckfieberkranken wieder-

Tabelle IX.

Acht verschieden starke Fleckfiebersera, austitriert mit frischen und erhitzten Tabellen.

Fleckfieber- serum Nr.	X <sub>19</sub> frisch			62°		
	a	b	c	a	b	c
853	+ 3200	+ 6400	+ 12800	+ 1600	+ 6400	+ 25600
886	+ 3200	+ 6400	+ 12800	+ 800	+ 6400	+ 12800
II	+ 1600	+ 3200	± 6400	± 1600	± 3200	+ 6400
925	± 400	+ 400	+ 400	+ 100	+ 400	+ 800
969	+ 100	+ 200	+ 400	+ 100	+ 400	+ 800
937	± 400	+ 400	+ 400	± 200	+ 400	± 1600
1049	+ 12800	+ 25600	+ 51200	+ 3200	+ 12800	+ 51200
1098	+ 400	+ 400	+ 400	+ 400	+ 800	+ 1600

Fleckfieber- serum Nr.	80°			100°		
	a	b	c	a	b	c
853	+ 1600	+ 6400	+ 25600	+ 1600	+ 6400	+ 25600
886	± 1600	+ 6400	+ 25600	± 1600	+ 6400	+ 12800
II	+ 800	+ 1600	+ 6400	± 3200	+ 6400	± 25600
925	+ 100	+ 400	± 1600	+ 50	+ 400	+ 800
969	± 100	+ 400	+ 1600	+ 50	+ 200	+ 1600
937	+ 100	+ 400	± 1600	± 100	+ 400	± 1600
1049	+ 3200	+ 12800	+ 51200	+ 1600	+ 51200	± 102400(!)
1098	+ 400	+ 800	± 1600	+ 400	+ 1600	+ 1600

a = Ablesung nach 2 Std., b nach 8 Std., c nach 24 Std.

gibt, zeigt, daß es gleichgültig ist, mit welcher der drei erhitzten Suspensionen man arbeitet. Ganz allgemein ist die Reaktion bei allen Dauersuspensionen nach 2 Stunden noch nicht so weit wie mit der frischen Kultur, nach 24 Stunden aber meist bis zum doppelten oder vierfachen Titer des mit der frischen Aufschwemmung erreichten fortgeschritten.

In einigen Fällen ist die Agglutination mit der auf 100° erhitzten Kultur noch etwas weiter gegangen, als mit den andern Dauersuspensionen. Da es aber nicht regelmäßig der Fall ist, dürften hier zufällige Momente eine Rolle spielen, die teils mit dem Serum, teils mit dem gerade benutzten Stamm zusammenhängen. Von Wichtigkeit ist aber, daß die Erhitzung des Stammes auf 100° nicht zu kurz andauert. Schiff gibt 2 bis 30 Minuten als gleichwertig für die Agglutinierbarkeit der X<sub>19</sub>-Bazillen an, dabei muß aber mindestens darauf geachtet werden, daß die Suspension tatsächlich im Wasserbad selbst kocht; sonst reichen zwei Minuten nicht aus, um eine gut agglutinable Aufschwemmung zu erhalten. Im übrigen besteht nach meiner Erfahrung

kein Zweifel darüber, daß sich mit jeder der erhitzten Suspensionen gute Resultate erzielen und dadurch Fehlerquellen, die in der Veränderlichkeit der Agglutinabilität frischer Kulturen ihren Grund haben, ausschalten lassen. Die erhitzten Suspensionen, die wir benutzten, wurden etwa alle 10 Tage neu gemacht; außerdem wurde zum Vergleich mit einer 3 Monate aufgehobenen Dauersuspension gearbeitet, ohne daß eine Verminderung der Agglutinierbarkeit eingetreten war.

Um noch an einem größeren Material die Brauchbarkeit der erhitzten Aufschwemmung im Vergleich mit der frischen, täglich überimpften Kultur zu prüfen, wurden von Anfang April 1918 an sämtliche der Untersuchungsstelle zur Weil-Felixschen Reaktion übersandten Sera gleichzeitig mit der frischen Kultur und einer nach Csépai auf 60 bis 63° erhitzten, 0·5 Prozent Phenol enthaltenden X<sub>19</sub>-Abschwemmung untersucht. Es wurden im ganzen 296 Sera geprüft, von denen einige demselben Kranken entstammten.

Die Sera gingen uns teils vom Seuchenlazarett, teils von einem am Ort befindlichen Zivilspital zu. Die Kranken konnten also ständig klinisch kontrolliert werden. Von den Seren waren 144 positiv, die sämtlich klinisch einwandfreien Fleckfieberfällen angehörten. Die Agglutination mit der erhitzten Kultur war zwar durchweg etwas langsamer eingetreten, erreichte aber nach 24 Stunden oft das Doppelte der Titerhöhe, bis zu der die frische Abschwemmung agglutinierte. Die Agglutination wurde nach 2, 8 und 24 Stunden abgelesen. Dabei hat die erhitzte Suspension, das Dauerdiagnostikum, den Vorteil, daß in den starken Serumverdünnungen bzw. in noch agglutininarmen Seren die Häufchenbildung deutlicher ist, gröber im Vergleich zur frischen Kultur. Darauf hat bereits Sachs hingewiesen. Es entstehen dann bei der Beurteilung weniger Zweifel, ob es sich um die für Fleckfieber spezifische oder etwa um eine unkomplette Agglutination handelt, die dann und wann auch einmal bei anderen Seren auftritt.

Bei dieser Gelegenheit sei gleich bemerkt, daß die unspezifischen Reaktionen mit den erhitzten Bazillen häufiger eintreten als mit den lebenden. Unter den eingesandten Seren befanden sich 152, die Nichtfleckfieberkranken entnommen waren, teils absichtlich, teils unter den zur Weil-Felix-Reaktion eingesandten befindlich. Es ist kein Zweifel, daß die erhitzten X<sub>19</sub>-Bazillen gegenüber den im Fleckfieberserum enthaltenen Agglutininen empfindlicher sind als die lebenden Bazillen; dasselbe ist aber auch der Fall gegenüber den Normalagglutininen anderer Sera. Nun ist zwar die Art dieser unspezifischen Agglutination eine ganz andere; sie ist nie komplett, die Häufchen sind sehr fein, oft nur mit der Lupe deutlich erkennbar, die Flüssigkeit dazwischen ist nie geklärt, sondern auch nach längerem Stehen wolzig getrübt. Zudem tritt die unspezifische Reaktion meist erst nach 24 Stunden in Verdünnungen, die 1:100 übersteigen, auf. Die unspezifischen Agglutinationen sind also im allgemeinen gut von den spezifischen Fleckfieberreaktionen zu unter-

scheiden; immerhin darf man sie aber nicht ganz vernachlässigen, da sie gelegentlich auch dem Erfahrenen Zweifel verursachen können. Einzelheiten zeigt Tabelle X, in der 50 Kontrollsera aufgeführt sind, die in der Reihenfolge, in der sie der Untersuchungsstelle zuzugingen, mit frischer und abgetöteter Kultur zum Vergleich untersucht wurden.

Die Tabelle X umfaßt 50 Sera von Kranken, die nicht an Fleckfieber erkrankt waren und nach der Anamnese auch früher keine darauf deutende Infektion überstanden hatten. Trotzdem wurde feine Agglutination bei einer Reihe von Fällen beobachtet, mit dem frischen Stamm nach 2 Stunden 6 mal in Verdünnung 1:50 und 1 mal in Verdünnung 1:100; mit der erhitzten Suspension ging der letztere Fall (Serum Nr. 143) nach 2 Stunden sogar bis 1:400 inkomplett und ganz fein. Nach 8 Stunden (b) und nach 24 Stunden (c) sind Mitagglutinationen bis zur Verdünnung 1:100 und darüber noch in einer ganzen Reihe von Fällen eingetreten; nach 8 Stunden mit dem frischen Stamm 3 mal, mit dem erhitzten 9 mal, nach 24 Stunden mit dem frischen Stamm 9 mal, mit dem erhitzten 17 mal. Ein Blick auf die zu diesem Zweck wiedergegebene Tabelle lehrt am anschaulichsten, daß die nichtspezifischen Agglutinationen mit erhitzter  $X_{19}$ -Aufschwemmung entschieden häufiger sind als mit dem lebenden, frischen Stamm. Mit der gesteigerten Empfindlichkeit der erhitzten Suspension gegenüber Fleckfieberagglutininen geht also auch die Zunahme der Agglutinabilität gegenüber Nichtfleckfiebersera parallel. Liest man die Reaktion nach 2 bis 3 Stunden für den klinischen Gebrauch ab, so wird auch bei Benutzung erhitzter Bazillen kaum ein Fehler vorkommen, wenn man die komplette Agglutination in Verdünnung 1:200 erst als beweisend für Fleckfieber, in Verdünnung 1:50 und 1:100 als fraglich bezeichnet und letztere noch einmal wiederholen läßt. Aus dem Verhalten des Titers wird dann ohne weiteres in jedem Fall der richtige Schluß gezogen werden können.

Unter den 50 Fällen dieser Tabelle findet sich nur einer (Serum 143), bei dem unter richtiger Einhaltung der Versuchsanordnung ein Fehler möglich gewesen wäre. Es handelt sich um einen Fall von Paratyphus B mit schweren Lungenerscheinungen. Die Reaktion war nach 2 Stunden mit dem frischen Stamm 1:100, mit dem erhitzten 1:400, nach 8 Stunden 1:400 bzw. 1:800 positiv; die Agglutination fein und inkomplett. Bei Benutzung des frischen Stammes war auch hier kein Fehler möglich; das Resultat wurde als fraglich bezeichnet. Mit der erhitzten Suspension hätte die Höhe des erreichten Titers irreführend wirken können, wenn auch die Ausflockung ganz feinkörnig war. Die Reaktion wurde nach einigen Tagen wiederholt und fiel, wie ein Blick auf die Tabelle zeigt, vollkommen negativ nach 2 Stunden mit beiden Suspensionen, nach 8 und 24 Stunden in Verdünnung 1:50

Tabelle X.  
50 Sera Nichtfleckfieberkranker, untersucht mit frischen und erhitzten X<sub>19</sub>-Bazillen.

Serum Nr.	Klinische Diagnose	X <sub>19</sub> frisch			Dauersuspension 62°			Bemerkungen
		a	b	c	a	b	c	
6	Pleuritis . . . . .	—	—	—	—	—	—	
8	Paratyphus B . . . . .	—	—	—	—	—	—	
9	Darmkatarrh. . . . .	—	—	—	—	+ 100f.	—	f. — feine Agglutination.
19	Paratyphus B . . . . .	—	—	—	—	—	—	
28	desgl. . . . .	—	—	—	—	—	—	
33	Darmkatarrh. . . . .	—	—	—	—	—	—	
44	? . . . .	—	—	—	—	—	—	
48	Ruhr . . . . .	—	—	—	—	—	—	
58	Paratyphus B . . . . .	—	—	+ 100f.	—	+ 200f.	—	
71	? . . . .	—	+ 50f.	+ 50	—	+ 50f.	+ 50f.	
72	Fieberhafte Erkrankung . . . . .	—	—	—	—	—	—	
73	Bronchialkatarrh . . . . .	—	—	—	—	—	—	
74	desgl. . . . .	—	—	—	—	—	—	
75	Malaria. . . . .	+ 50f.	+ 50f.	+ 50f.	+ 50f.	+ 50f.	+ 50f.	
76	Darmkatarrh. . . . .	—	—	+ 50f.	—	—	+ 50f.	
78	Paratyphus klin. . . . .	—	—	—	—	—	—	
81	Ruhr . . . . .	—	—	—	—	—	—	
84	desgl. . . . .	—	—	+ 50f.	—	—	+ 50	
88	Fieberhafte Erkrankung . . . . .	—	+ 50f.	+ 100f.	—	—	+ 50	
89	desgl. . . . .	—	—	—	—	—	+ 50f.	
90	" . . . . .	—	—	—	—	—	—	
91	Typhus klin. . . . .	+ 50f.	+ 100f.	+ 100	+ 50f.	+ 100f.	+ 100	
92	desgl. . . . .	+ 50f.	+ 50f.	+ 100f.	+ 50f.	+ 100f.	+ 100	
99	Ruhr . . . . .	—	—	+ 50	—	+ 50	+ 100	
103	desgl. . . . .	—	—	—	—	—	—	

110	Paratyphus B . . . . .	—	—	—	—	+ 100f.	+ 100
111	Malaria . . . . .	—	—	—	—	—	—
112	desgl. . . . .	—	—	—	—	—	—
115	Paratyphus klin. . . . .	+ 50f.	+ 50	+ 100f.	—	+ 50	+ 200f.
116	desgl. . . . .	+ 50f.	+ 100f.	+ 100	+ 50f.	+ 200f.	+ 200
117	" . . . . .	—	+ 50	+ 50	+ 50f.	+ 100f.	+ 400f.
118	" . . . . .	+ 50f.	+ 50	+ 100f.	+ 50f.	+ 50f.	+ 100f.
121	Malaria . . . . .	—	—	—	—	—	—
122	Pleuritis exsud. . . . .	—	+ 50f.	+ 50	—	+ 50f.	+ 100
123	desgl. . . . .	—	—	—	—	—	—
126	Darmkatarrh . . . . .	—	—	—	—	—	—
137	Fieberhafte Erkrankung . . . . .	—	—	—	—	—	—
143	Paratyphus B . . . . .	100f.	+ 400f.	+ 400f.	+ 400f.	+ 800f.	+ 800f.
172	Derselbe Fall nach 9 Tagen . . . . .	—	50f.	+ 50f.	—	+ 100f.	+ 100f.
145	Angina . . . . .	—	—	—	—	—	—
147	Fieberhafte Erkrankung . . . . .	—	—	—	—	—	—
148	desgl. . . . .	—	—	—	—	—	—
159	" . . . . .	—	—	—	—	+ 50	+ 100
168	" . . . . .	—	—	—	—	—	+ 50
169	" . . . . .	—	—	—	—	+ 50f.	+ 100f.
180	Paratyphus A . . . . .	—	—	—	—	—	+ 50
184	desgl. klin. . . . .	—	—	—	—	+ 100f.	+ 100f.
207	Ruhr . . . . .	—	—	+ 100f.	—	—	+ 100f.
208	desgl. . . . .	—	—	—	—	—	—
209	" . . . . .	—	—	—	—	—	—

Widal auf Ty. 1:400  
 A 1:100  
 B 1:800  
 desgl. Ty. 1:200  
 A —  
 B 1:100

" Ablesung nach 2 Std., b nach 8 Std., c nach 20 bis 24 Std.

positiv mit dem frischen, 1:100 mit dem erhitzten Stamm aus. Ein Irrtum war also auch hier nach der Wiederholung nicht mehr möglich; wie die gleichzeitig angestellte Widalsche Reaktion auf Typhus, Paratyphus A und B (siehe Tabelle) zeigt, handelt es sich um einen Organismus, der infolge der Infektion mit Paratyphus B-Bazillen überhaupt viele Nebenagglutinine gebildet hatte, darunter auch solche für den Proteus X<sub>19</sub>.

Hornemann (17), Tschipeff und Fürst (18) haben schon darauf aufmerksam gemacht, daß besonders Sera von Paratyphuskranken nicht selten eine Agglutination mit dem Proteus X<sub>19</sub> geben. Unter den untersuchten 152 Kontrollfällen befindet sich eine Reihe frischer Paratyphus A- und B-Fälle, bei denen die Bazillen im Blute, mittels Galle angereichert, nachgewiesen waren. Das Ergebnis der X<sub>19</sub>-Agglutination mit diesen Seren ist in der Tabelle XI noch einmal übersichtlich zusammengestellt.

Aus dieser Zusammenstellung, die 19 Fälle von Paratyphus B und 11 Fälle von Paratyphus A umfaßt, geht hervor, daß nicht so selten im Serum Paratyphuskranker Agglutinine für den Proteus X<sub>19</sub> gebildet werden. Von den 30 Seren Paratyphuskranker gaben insgesamt eine unspezifische Agglutination in Verdünnung 1:100 oder darüber

	mit der frischen X <sub>19</sub> -Suspension	mit der erhitzten
nach 2 Stunden	4	5
nach 8 Stunden	5	9
nach 24 Stunden	9	13

Der für Fleckfieber als beweiskräftig angesehene Titerwert von 1:200 wurde nach 2 Stunden mit der frischen Bazillenaufschwemmung in keinem Fall erreicht, mit der erhitzten zweimal (Serum 143 und 203). Bei längerem Stehenlassen der Röhren traten mit der frischen wie mit der erhitzten Suspension Nachagglutinationen ein, die öfter Werte von 1:400, einmal sogar 1:800 erreichten. Diese unspezifischen Reaktionen wurden häufiger bei Paratyphus B als bei Paratyphus A beobachtet.

Von den 152 Kontrollseren gaben im ganzen (einschließlich der 50 in Tabelle X angeführten und der 30 Paratyphussera) eine unspezifische Agglutination in Verdünnung 1:100 oder darüber

	mit der frischen X <sub>19</sub> -Suspension	mit der erhitzten
nach 2 Stunden	4	5
nach 8 Stunden	6	18
nach 24 Stunden	21	37

Der Titerwert 1:200 wurde nach 2 Stunden mit der frischen Suspension in keinem Fall, mit der erhitzten zweimal erreicht (vgl. vorher). Es haben



**Tabelle XI.**  
**19 Sera Paratyphus B-Kranker und 11 Sera Paratyphus A-Kranker, untersucht mit frischen und erhitzten X<sub>10</sub>-Bazillen.**

Serum Nr.	Diagnose	X <sub>10</sub> frisch			Dauersuspension			Zeitpunkt der Blutentnahme
		a	b	c	a	b	c	
8	Paratyphus B	—	—	—	—	—	—	Nach Ablauf des Fiebers. desgl.
19	"	—	—	—	—	—	—	"
28	"	—	—	—	—	—	—	"
58	"	—	—	+ 100	—	—	+ 200	Kurz nach " der Entfieberung. desgl.
110	"	—	—	—	+ 100	—	+ 100	"
148	"	+ 100	+ 400	+ 400	+ 400	—	+ 800	Auf der Fieberhöhe.
172	"	—	+ 50	+ 50	—	—	+ 100	Derselbe nach 9 Tagen.
198	"	—	—	—	—	—	—	Auf der Fieberhöhe. desgl.
199	"	—	—	—	—	—	—	"
202	"	+ 50	+ 100	+ 100	+ 50	+ 205	+ 400	"
203	"	+ 100	+ 200	+ 200	+ 200	+ 200	+ 300	"
212	"	+ 100	+ 100	+ 100	+ 100	+ 200	+ 200	"
247	"	—	+ 50	+ 100	—	+ 100	+ 100	Derselbe nach 12 Tagen.
285	"	—	+ 50	+ 50	—	+ 50	+ 50	"
221	"	+ 50	+ 50	+ 400	+ 50	+ 100	+ 400	"
228	"	—	+ 50	+ 200	—	+ 50	+ 400	Auf der Fieberhöhe. desgl.
243	"	—	—	—	—	—	—	28 Tage nach der Entfieberung.
244	"	—	—	—	—	—	—	20 " " " "
245	"	—	—	—	—	—	—	16 " " " "
180	A	—	—	—	—	—	+ 50	Auf der Fieberhöhe. desgl.
201	A	—	—	—	—	—	—	"
211	A	—	—	—	—	—	—	"
218	A	—	—	—	—	—	+ 50	"
231	A	—	—	+ 50	—	—	+ 200	"
276	A	—	+ 50	+ 50	+ 100	± 200	± 400	"
404	A	—	—	—	—	—	—	"
725	A	—	—	—	—	—	—	"
802	A	—	—	—	—	—	—	"
806	A	—	—	—	—	—	—	"
864	A	+ 100	+ 200	+ 200	+ 100	+ 400	+ 400	"

a - Ablesung nach 2 Std., b nach 8 Std., c nach 24 Std.

also nur Sera Paratyphuskranker unter der Gesamtzahl der 152 Kontrollen derartige Werte erreicht. Umso mehr muß daran festgehalten werden, die Agglutination mit erhitzten Suspensionen in Verdünnung 1:200 nur dann für Fleckfieber als beweiskräftig anzusehen, wenn das Resultat nach längstens 2 bis 3 Stunden abgelesen wird. Mit dem frischen Stamm kann dabei nie ein Fehler gemacht werden, mit dem erhitzten nur, wenn man die feinflockige unspezifische Ausflockung von der grobflockigen, aus „Fetzen und Brocken“ [Oettinger (19)] bestehenden Fleckfieberagglutination nicht zu unterscheiden gelernt hat.

Die Paratyphusbazillen haben auch kulturell mit den Proteusbazillen eine gewisse Ähnlichkeit. (Paratyphus- und Proteusbazillen bilden Gas in Traubenzucker, röten die Lackmusmolke zunächst, Paratyphus B- und Proteusbazillen rufen dann nach 48 Stunden einen deutlichen Farbumschlag hervor; alle drei lassen Milchzucker in Barsieckowscher Nährlösung unverändert und können, abgesehen von der Verflüssigung der Gelatine durch Proteusbazillen schnell nur durch ihr differentes Verhalten gegenüber Mannit kulturell unterschieden werden. Mannit in Barsieckowscher Nährlösung bleibt vom Proteus unbeeinflusst, während Paratyphus A-Bazillen ihn unter Säurebildung, Paratyphus B-Bazillen unter Säure- und Gasbildung zerlegen [Wolff (20)]. Eine Mitagglutination infolge Verwandtschaft gewisser Antigenbestandteile der beiden Bazillenarten scheint uns bei den paratyphösen Erkrankungen das Wahrscheinlichste, nicht etwa eine Mischinfektion.

Neuerdings hat Popoff (21) behauptet, „daß die Agglutinationsreaktionen für die Differentialdiagnosestellung der Eberth'schen, paratyphösen und der Fleckfiebererkrankungen nicht zu verwerten sind. Diese Reaktionen zeigen sehr oft so große und so unerwartete Schwankungen, daß die wenigen Fälle, in welchen ihre Resultate tatsächlich mit den klinischen Feststellungen zusammenfallen, nicht maßgebend für ihre diagnostische Verwendung sein können“. Mag diese Behauptung auch für die Seradiagnostik des Typhus und Paratyphus eine gewisse Berechtigung haben, da infolge der häufigen Schutzimpfungen während des Krieges die Gruber-Widalsche Reaktion an diagnostischem Wert verloren hat, so trifft sie hinsichtlich der Beurteilung der Weil-Felix'schen Reaktion für die serologische Diagnose des Fleckfiebers keineswegs zu und stellt jedenfalls ein Novum unter der großen Zahl kritischer Äußerungen über den praktischen Wert dieser Agglutinationsreaktion dar.

Im vorstehenden wurde gezeigt, daß es bei richtiger Methodik im allgemeinen möglich ist, die durch die Sera Paratyphuskranker verursachten Mitagglutinationen auszuschalten, wenn auch zugegeben werden muß, daß die Beurteilung eines solchen Serums gelegentlich Schwierigkeiten machen kann.

Weiter macht Popoff den Einwand, gestützt auf Untersuchungen von Mühlens und Stojanoff (22), daß Fleckfiebersera nicht nur den Bazillus

X<sub>19</sub>, sondern auch wiederum Typhus- und Paratyphusbazillen so häufig mitagglutinieren, daß der Wert der Weil-Felixschen Reaktion auch dadurch problematisch wird. Auch dieser verschiedentlich erhobene Einwand erscheint nicht gerechtfertigt, wenn man die Sera bis zum Endtiter auswertet. Nachstehend (Tabelle 12) einige Fleckfiebersera von nicht gegen Typhus geimpften Patienten der Zivilbevölkerung, austitriert gegen X<sub>19</sub>-, Typhus- und Paratyphusbazillen, deren Zahl wir beliebig erhöhen könnten.

Tabelle XII.

10 Fleckfiebersera, nicht gegen Typhus schutzgeimpften Patienten entstammend, austitriert gegen X<sub>19</sub>-, Typhus- und Paratyphusbazillen.

Fleckfieber- serum Nr.	X <sub>19</sub>			Typhusbazillen		
	a	b	c	a	b	c
853	+ 3200	+ 6400	+ 12800	+ 50	+ 50	+ 100
686	+ 3200	+ 6400	+ 12800	+ 100	+ 100	+ 200
II	+ 1600	+ 3200	± 6400	—	—	—
925	± 400	+ 400	+ 400	± 50	+ 50	+ 100
969	+ 100	+ 200	+ 400	—	—	—
1049	+ 12800	+ 25600	+ 51200	+ 100	+ 100	+ 200
1074	+ 1600	+ 1600	+ 3200	+ 50	+ 50	+ 100
1096	+ 400	+ 800	+ 800	+ 50	+ 100	± 200
1098	+ 400	+ 800	+ 800	± 50	± 50	+ 500
1102	+ 12800	+ 25600	+ 25600	+ 50	+ 100	+ 400

Fleckfieber- serum Nr.	Paratyphus A-Bazillen			Paratyphus B-Bazillen		
	a	b	c	a	b	c
853	—	—	—	—	—	—
686	—	—	—	± 50	+ 50	+ 50
II	—	—	—	—	—	—
925	—	—	—	—	—	—
969	—	—	—	—	—	—
1049	—	—	—	—	—	—
1074	—	+ 50	+ 50	+ 50	+ 50	+ 50
1096	—	—	± 100	—	± 50	± 100
1098	—	—	± 100	—	± 50	± 100
1102	—	—	—	—	± 50	± 200

Es ist gewiß, daß bei Typhusschutzgeimpften, die an Fleckfieber erkranken, eine höhere Ausflockung der Typhus- und Paratyphusbazillen beobachtet ist. Daß bei fieberhaften Erkrankungen eine alte Widal'sche Reaktion wieder stärker positiv werden kann, ist schon öfter mitgeteilt worden, unter

anderen [Meinicke (23), Paneth und Schwartz (24), Cancik (25), Mühlens und Stojanoff (a. a. O.), Zlocisti (26), Elkeles (27)] auch von Weil und Felix (28) selbst, gleich im Beginn ihrer Entdeckung. Diese Mitagglutinationen können aber kaum je die primäre Bedeutung der  $X_{10}$ -Agglutination in Frage stellen, die beim Fleckfieber Titerwerte erreicht, wie wir sie von anderen Immunitätsreaktionen kaum kennen.

Wägen wir die Vorteile und Nachteile bei Benutzung der frischen und erhitzten Kultur zur Anstellung der Weil-Felixschen Reaktion ab, so dürfen wir wohl sagen, daß sich die erhitzten Bazillen gut verwenden lassen. Die so hergestellte Dauersuspension ist längere Zeit haltbar und mindestens so gut agglutinabel wie der frische Stamm. Überall da, wo man ein gut eingerichtetes Laboratorium nicht zur Verfügung hat, also zum Gebrauch auf einer vom Laboratorium weit entfernten Seuchenstation oder an abgelegenen Orten bei Expeditionen u. dgl. wird man die Dauersuspension gut gebrauchen können; aber auch im Laboratorium dann, wenn man nicht imstande ist, die oft unübersehbaren äußeren Einflüsse zu beseitigen, die die Agglutinabilität der frischen  $X_{10}$ -Kultur von einem Tag zum anderen verändern können, wie im ersten Teil dieser Arbeit ausgeführt wurde. Der großen Unsicherheit infolge Versagens des frischen Stammes, die durch die in ihrer Agglutinabilität immer gleich bleibende erhitzte Suspension ausgeschaltet wird, steht als Nachteil der erhitzten Bazillen das langsamere Eintreten der Agglutination und die größere Empfindlichkeit auch gegen unspezifische Sera gegenüber.

#### Zusammenfassung:

1. Die Dauersuspensionen nach Csépai, Sachs und Schiff, die durch Erhitzen der  $X_{10}$ -Bazillen auf 60 bis 63, 80 und 100° unter Zugabe von 0.5 Prozent Phenol gewonnen werden, erwiesen sich bei Untersuchung von 144 Fleckfiebersera als mindestens so gut agglutinierbar wie die frische Suspension. Meist übertreffen sie aber deren Agglutinabilität sogar um das Doppelte bis Vierfache. Untereinander weisen sie keine nennenswerten Differenzen auf.

2. Die Agglutination tritt mit den erhitzten Bazillen langsamer ein, ist aber meist nach 2 bis 3 Stunden, immer nach 8 Stunden deutlich erkennbar. Die Agglutination selbst ist grobklumpiger und infolgedessen besonders in den starken Serumverdünnungen, bzw. in noch agglutininarmen Seren leichter zu erkennen als die Häufchenbildung der lebenden Kultur.

3. An 152 Sera Nichtfleckfieberkranker, darunter 30 Sera Paratyphuskranker, wurde die Reaktion gleichzeitig mit lebenden und mit erhitzten Bazillen kontrolliert. Von diesen zeigten vier Sera von Paratyphuskranken

mit lebender, fünf Sera mit erhitzter Suspension inkomplette Agglutination in Verdünnung 1:100 schon nach 2 Stunden, während nach 8 und 24 Stunden noch in einer ganzen Zahl derartige unspezifische Mitagglutinationen eintraten, mit der erhitzten Kultur öfter als mit der lebenden. Der Titerwert von 1:200 wurde nach 2 Stunden mit der frischen Bazillenaufschwemmung in keinem Fall, mit der erhitzten zweimal erreicht.

4. Die unspezifischen Reaktionen lassen sich durch Einhaltung genauer Ablesungszeiten und durch Beachtung von Mindesttitern ausschalten. Komplette Agglutination in Verdünnung 1:100 nach 2 bis 3 Stunden macht die Diagnose Fleckfieber wahrscheinlich; ein Agglutinationstiter von 1:200 kann in allgemeinen als beweisend für Fleckfieber angesehen werden. Mit Rücksicht auf das gelegentliche Vorkommen solcher Titer, insbesondere bei Paratyphus, zumal wenn man die erhitzten Bazillen benutzt, sind jedoch Reaktionen, die nur bis zu dem angegebenen Werte gehen, nach einigen Tagen zu wiederholen. Ein gut geübter Beobachter wird allerdings solche unspezifischen Reaktionen in der Regel als nicht völlig komplett von echter Fleckfieber-Agglutination unterscheiden können. Eine zweite Ablesung ist in jedem Falle am nächsten Tage vorzunehmen.

5. Durch Verwendung der erhitzten Bazillen werden die Fehlerquellen ausgeschaltet, die durch Schwankungen in der Agglutinabilität der frischen Kultur entstehen können. Die erhitzten Bazillen sind infolge Fortfalls des thermolabilen Hemmungskörpers (Csépai) immer gleichmäßig agglutinabel, die lebenden nur dann, wenn man die zahlreichen hemmenden Einflüsse (siehe Teil 1) fernhalten kann; die Abschwemmungen erhitzter Bakterien sind nach der Herstellung auf ihre Agglutinabilität zu prüfen und können dann mehrere Wochen benutzt werden.

## Literaturverzeichnis.

1. Weil und Felix, *Wiener klin. Wochenschrift*. 1916. Nr. 2, 28, 31.
2. G. Wolff, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1917. Nr. 48.
3. Fuchs, *Feldärztl. Bl. d. k. u. k. 2. Armee*. 1916. Nr. 16.
4. Otto, *Med. Klinik*. 1916. Nr. 44.
5. Dietrich, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1916. Nr. 51.
6. Csépai, *Wiener klin. Wochenschrift*. 1917. Nr. 38 u. 40.
7. Schiff, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1917. Nr. 41.
8. Sachs, *Ebenda*. 1917. Nr. 31, 1918. Nr. 17.
9. Weltmann und Seufferheld, *Wiener klin. Wochenschrift*. 1918. Nr. 52.
10. Schiff, *Münch. med. Wochenschrift*. 1919. Nr. 6.
11. Neuber, *Ebenda*. 1917. Nr. 21.
12. Schürer und Stern, *Ebenda*. 1917. Nr. 27.
13. L. Michaelis, *Die Wasserstoff-Ionenkonzentration*. Berlin 1914.
14. Bordet, *Annal. Past.* 1899, zitiert nach Höber: *Physikalische Chemie der Zelle*. Leipzig 1914.
15. Bien und Sontag, *Münch. med. Wochenschrift*. 1917. Nr. 43.
16. Werner und Leoneanu, *Ebenda*. 1918. Nr. 22.
17. Hornemann, *Mündliche Mitteilung*.
18. Tschipeff und Fürst, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1918. Nr. 28.
19. Oettinger, *Zentralbl. f. Bakt.* 1918. Bd. LXXX.
20. G. Wolff, *Ebenda*. 1918. Bd. LXXXI.
21. Popoff, *Med. Klinik*. 1918. Nr. 31.
22. Mühlens und Stojanoff, *Archiv f. Schiffs- und Tropenhygiene*. 1917. Nr. 21.
23. Meinicke, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1916. Nr. 40.
24. Paneth und Schwartz, *Archiv f. Hygiene*. 1917. Bd. LXXXVI.
25. Cancik, *Wiener klin. Wochenschrift*. 1916. Nr. 49.
26. Zlocisti, 3. Beiheft zum *Archiv f. Schiffs- und Tropenhygiene*. 1918. Bd. XXII.
27. Elkeles, *Med. Klinik*. 1919. Nr. 18.
28. Weil und Felix, *Wiener klin. Wochenschrift*. 1916. Nr. 31.

[Aus dem Deutschen Roten Kreuz-Lazarett Konstantinopel.]  
(Chefarzt: Dr. Theodor Zlocisti.)

## Zur Epidemiologie des Fleckfiebers.

(Nach Erfahrungen aus der Türkei.)

Von

**Theodor Zlocisti**  
(Südende).

### I.

Die Laus überträgt das Fleckfieber. Nur die Laus! Zu dieser grundlegenden Erkenntnis schrumpft die volle Breite des epidemiologischen Details bei den älteren Forschern zusammen. Noch bei Curschmann spielt der Übertragungsmodus eine große Rolle. Daß nicht gasförmige Körper angeschuldigt werden können, war früh erkannt worden. Wenn Murchison die „Zeitdauer, während der man dem Gift ausgesetzt sein muß, um infiziert zu werden“, auf wenige Minuten bestimmt, wenn das „Kontagium“ besonders in den Kleidern und überhaupt in wollenen Stoffen angriffsbereit gedacht wurde, wenn Griesinger rein analytisch sogar zu der Mutmaßung vordringt, daß die Haut des Kranken das Kontagium liefert und er an ein den Epidermislamellen anhaftendes belebtes Wesen denkt, so erkennen wir, daß die auf dem Grunde sorgsamster Beobachtungen vollzogene gedankliche „Einkreisungspolitik“, das Erregerproblem kaum noch entschlüpfen lassen konnte. Wo immer das lokale Moment herangezogen wird, erscheint es nicht in der mystischen Gestalt eines *genius loci*. Die Beziehung wurde vielmehr hergestellt durch engstes Zusammenwohnen in Elend und Schmutz; und die Gefahr des Fernstehenden, mochte er in guten Umständen wohnen und an sauberer Stätte, entstand „im direkten Verhältnis zu der Häufigkeit des Verkehrs zwischen Gesunden und Kranken“. Je mehr Kranke, um so größer die Wahrscheinlichkeit der Infektion. Je größere Sauberkeit von Mensch und Ort, um so seltener werden die Erkrankungen. Überschaut

man alle einzelnen angeschuldigten Momente der älteren Forschung, es gibt nicht eines, das jetzt nicht in der Verlausung seine einfache und durchgreifende Erklärung fände. Freilich gibt es noch Schwierigkeiten. So haben die Alten das spontane Auftreten der Krankheit oft mit dem spontanen Entstehen des Kontagiums zusammengebracht; wenn ihnen hierbei auch schon gewisse Bedenken kamen, die mehr oder weniger deutlich steigen aus der Verbundenheit mit sporadischen Fällen und mit dem Vermögen Einzelner (die selbst nicht empfänglich wären) die Krankheit weiter zu tragen. In diesem Belang haben uns die Erfahrungen der letzten Kriegsjahre unbequeme Fragen aufgegeben. Und in den atavistischen Vorstellungen, die die Seuche als Gottesgeißel in jedem Geschlecht von neuem anregt, umkleidete sich das Dunkel mit mystischem Gewande. Es gibt noch mannigfaltige Unklarheiten in der Epidemiologie des Fleckfiebers: plötzliches Auftreten, schwerer und leichter Charakter der Epidemie, Überdauern des Virus; Empfänglichkeit, Verschontsein gewisser Menschen und Räume; zeitliche Bedingungen. Sieht man indes von den rein individuellen Faktoren ab (Geschlecht, Alter, Konstitution, Ernährungszustand und Grad der Alkoholisierung), so muß die Forschung in den Nebel hinaustreiben, wenn sie diesen Grundsatz verläßt: alle epidemiologischen Einzeltatsachen in Verbindung zu setzen mit der Laus.

Hier ist zunächst zu bemerken, daß die anamnestiche Erhebung, die so zahlreiche Skrupel geschaffen hat, keine genügend tragfähige Grundlage abgeben kann. Die demoralisierende Wirkung eines langwierigen Krieges schlägt sich in den Aussagen nieder; wir sprechen aus Erfahrung. Weibergeschichten, strafbarer Handel, Unaufmerksamkeit von Vorgesetzten stellen sich oft erst nach Monaten durch Zufall, Verrat zerfallener Freunde als Zwischenglieder ein, deren Fehlen oft zu mancherlei Konstruktionen zwang. Selbst Friedberger wird nicht geneigt sein, die Relativität seiner Expertisen zu verkennen. Gegenüber einem Menschenmaterial von so durchaus anders gearteter Mentalität, von solcher Verschüchterung und einer troglodytenhaften Gehabung, andererseits gegenüber Barbaren, die Kriegsnot eigensüchtig ausbeuten, die primitivsten Gesetze der Menschlichkeit verachten und nur an ihr eigenes behäbiges Ich denken: steht auch hinter der bestimmtesten Aussage ein Fragezeichen, das wissenschaftliche Schlüsse verbietet. Wenn plötzlich ein Seuchenherd entsteht, so gibt es folgende Möglichkeiten (wozu noch die Bemerkung, daß für dieses plötzlich „entsteht“ „gefunden wird“ zutreffender ist): 1. Die Krankheit ist eingeschleppt worden. 2. Sie ging in ambulanten, atypischen, fragmentären Formen um. 3. Das Virus hielt sich durch mehr oder weniger lange Zeit in der Laus und griff dann auf einen Empfänglichen über. Die Ablehnungen der ersten Möglich-



keit stützen sich alle in gegebenem Falle auf den Aussagen, daß an einer bestimmten Stätte niemals oder zuletzt vor vielen Monaten Fleckfieber geherrscht hat. Daß Läuse zunächst nicht immer bei den Befallenen gefunden wurden, besagt wenig. Ein einziger Biß genügt zur Infektion. Das beweist unser Material. Der Wind kann die Laus zuführen (Schilling). Das Ankriechen erfolgt oft blitzartig schnell. Vorbeistreichen an einem verlausten Handtuch, Aufheben einer Bettdecke reichten für die Überwanderung aus. Der Biß wird nicht immer empfunden (Sikora), oft nicht beachtet oder nicht als Biß bewertet, oft nur als irgendeine Sensation automatisch beantwortet. Die Schamhaftigkeit stellt der Laus oft einen „falschen Paß“ aus: sie tritt dann als Floh und junge Wanze auf. Die meisten Aussagen sind bewußt falsch: Angst vor Kontumazierung, Sorge um das Inventar (bei der Art mancher Desinfektionen nicht immer unberechtigt), Furcht vor Entlassungen, Argwohn Ungebildeter und Evakuierter und solcher, die im übrigen irgendwie nicht „klar“ sind, Deckung krimineller und auch nur harmloser Sünden oder Unterlassungen, Gewährung von Zuflucht führen zu Verheimlichungen. Jahrelanges Leben in einem Seuchengebiet zeigt, unter welchen oft überraschenden Bedingungen die ohnehin sehr komplizierte Psychologie der Aussage steht. Vorsicht ist hier des (Behauptung-) Mutes besserer Teil. Das Fleckfieber ist der Typus der sozialen Krankheit („Es kann der beste nicht in Frieden leben, wenn es dem bösen Nachbar nicht gefällt“). Und da der Mensch nur als soziales Wesen betrachtet und verstanden werden kann, heißt es die Möglichkeit einer Zuschleppung von Läusen nur dann ablehnen, wenn innerhalb des weitesten Gemeinschaftskreises jede Beziehung mit Kranken und Zwischenträgern ausgeschlossen werden kann. Diese Bedingungen sind aber weder bei Murchison, noch bei Hillenberg und Friedberger erfüllt. Durch die Maschen ihres noch so dicht gesponnenen Beweismaterials können Läuse kriechen.

Zum zweiten Punkt ist eine prinzipielle Vorbemerkung nötig: wir erkennen die Seuche nur auf ihren Höhepunkten. Die ersten Fälle werden übersehen oder falsch gedeutet. Erst gehäuftes Vorkommen erzieht Blick und Urteil. Da das Fleckfieber eigentlich nur noch ein mediko-historisches Interesse hatte (und wie gering ist dieses Interesse überhaupt!), wurden die ersten Fälle durchweg falsch diagnostiziert — selbst die symptomatisch scharf ausgeprägten! Ganze Epidemien in Gebieten, die nicht einen einzigen Fall von Fleckfieber boten, gingen unter falscher Flagge (Späth-Kaup). Dann hat der Widal die Diagnostik verheert, ehe man erkannte, daß der Impf- und residuäre Widal durch heterologe Krankheiten zu einer beweislichen Höhe und einer als „echt“ anmutenden Immunitätskurve auch dann noch angeregt werden kann, wenn vorher keinerlei Agglutinine gegen

den Eberthbazillus mehr nachzuweisen waren. Die meisten Fälle gingen unter der Maske der Influenza und der Bronchopneumonie. Erst die alle bekannten Agglutinationsreaktionen an Regelmäßigkeit, Konstanz, Titerhöhe übertreffende Weil-Felix-Reaktion hat die Diagnose sicher gestellt und (nach der Berücksichtigung aller Fehlerquellen) die Bahn für die Erkenntnis der atypischen Fälle freigemacht. So zutreffend es ist, daß die ausgeprägten Formen einen geradezu monotonen Verlaufscharakter haben, so gewiß ist es, daß atypische, ja bis zur Unkenntlichkeit abgeblaßte Erscheinungen keine Seltenheit sind. Für die Klinik sind sie belanglos: entscheidend aber für die Epidemiologie. In der Türkei gingen sie unter der Bezeichnung „courbature“ (Unwohlsein), bei uns unter dem beruhigenden Sammelsurium der Influenza. Bei Kindern — deren Anteil an der Fleckfiebermortalität praktisch gleich Null gesetzt werden kann (Martini) — ist der milde Ablauf die Regel. Aber auch bei Erwachsenen sind Fälle von zwei- bis dreitägigem Fieber, mit wenigem oder gar keinem Exanthem mit völligem Mangel aller komplizierenden und begleitenden Krankheiten oder solche, die als einziges Symptom nur die „begleitende“ Bronchitis bieten, durchaus keine Seltenheiten. Am schwierigsten (epidemiologisch am gefährlichsten) sind aber die reinen ambulanten Fälle. Hierbei wird die Frage nach den Kontaktpersonen zu erheben sein. Durch die Verwechslung dieser beiden Gruppen ist eine gewisse Verwirrung in die Debatte gekommen. Kontaktpersonen sind solche, die mit Fleckfieberkranken in Berührung kommen und sich nicht infizieren. Durch die Weil-Felix-Reaktion sind die Gruppen leicht zu trennen: die Kontaktpersonen bilden (wie aus einem sorgsam entlausten Lazarett gezeigt werden konnte) keine Agglutinine gegen die X-Stämme, und mögen die Personen noch so lange, selbst über Jahre, nur mit Fleckfieberkranken zusammengelebt haben (Zlocisti). Damit ist zugleich jede andere Übertragungsart (durch die Luft, die Tröpfcheninfektion, durch Hautstaub, Ausscheidungen) abzuweisen. Schwieriger ist die Abgrenzung der ambulanten (und fragmentären) Formen. Denn wir haben zu ihrer Erkennung ausschließlich den Weil-Felix (außer der epidemiologischen Verbundenheit) zur Hand. Störend wirken auf das Urteil zwei Erfahrungen. Zunächst, daß die X-Agglutinine sehr lange nachweisbar sind; immer noch Wochen nach einer Erkrankung, oft nach vielen Monaten, gelegentlich noch nach einem Jahre. Und länger! Als Regel freilich kann gelten, daß nur die gegen die Deferveszenz sehr hohen Titer überdauern und zwar in der Tendenz mehr oder weniger langsam, aber stetig abzufallen. Diese Erscheinung kann oft die Diagnose einer späteren heterologen Erkrankung erschweren. Allein, selbst wenn die Symptomatik nicht herangezogen wird, ist die Methode verwendbar, sobald die immer von neuem

gestellte, aber noch nicht genug beobachtete Forderung erfüllt wird, in mehr oder weniger großen Intervallen das Serum wieder zu untersuchen. Es hat sich gezeigt — es ist nur selten schüchterer Widerspruch dagegen erhoben worden —, daß der residuäre X-Widal durch nachfolgende Erkrankungen nicht emporgetrieben und aus seiner abschüssigen Bahn gedrängt wird. Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß leichtes Fleckfieber sowohl eine sehr abundante Agglutininbildung anregen kann, wie aber auch eine nur sehr geringe! (Zlocisti.) Findet man also bei einem Menschen einen Weil-Felix von beweislicher Höhe (1:100), vollends einen mit sehr hohem Titer (1:1000 und darüber), hat dieser seit 1 bis 2 Jahren keine fieberhafte Erkrankung durchgemacht, hält sich der Titer auf gleicher Höhe oder steigt er sogar an, so ist von einem ambulanten Fall zu sprechen. Können die Experimente an Meerschweinchen herangezogen werden, so zeigen die Ergebnisse, daß es auch dort leichteste Infektionen gibt, die aktive Immunität zurücklassen und die Frage wird unerheblich, ob es auch aktive Immunisierungen ohne jegliche Infektion gibt.

Wir vergessen nicht, daß hier auch „ambulant“ nur ein relativer Begriff ist. Für die epidemiologische Erkenntnis gewinnen eben alle undeutlichen und verwaschenen Formen das gleiche Interesse wie jene, bei denen der Weil-Felix eine einmal erfahrene Infektion anzeigt: die Kaumkranken, die Scheinbargesunden und die Immunen liefern Zwischenglieder in der Kette; werden Überträger. Zu ihnen gesellen sich Natürlichimmune, die Unempfänglichen. Auch innerhalb dieser Gruppe dürfte es mannigfache Abstufungen geben. Doerr und Pick glaubten anfänglich zeigen zu können, daß beim Meerschweinchen die infizierende Dosis gleichgültig ist dergestalt, daß unvermittelt der — noch infizierenden eine nicht mehr — infizierende folgt. Wo diese scharfe Grenzlinie in der krankmachenden Virusmenge beim Menschen liegt, ist uns nicht bekannt. Unsere Beobachtungen haben es indes wahrscheinlich gemacht, daß ein einmaliger Läusestich in der Regel ungleich leichtere Krankheitsformen setzt als sie bei Verlausten gefunden werden. Gewiß werden alle übrigen Momente miteingesetzt werden müssen, nicht zuletzt die individueller Natur oder die einer eventuell in frühester Kindheit erworbenen, aber allmählich erschlafte Immunität. Die alten Mediziner beobachteten, daß im Gegensatz zu den sofort Infizierten andere erst nach wochenlangem Aufenthalt in Krankenräumen angesteckt wurden. Lassen wir das Moment beiseite, daß diese aus irgendeinem Zufall erst spät von einer infizierten Laus aufgesucht wurden, so erkennen wir, daß die „Unempfänglichkeit“ ein durchaus komplexer Begriff ist.

Nach mancherlei prophylaktischen Erfahrungen kann die wiederholte Injektion kleinster, noch nicht krankmachender Dosen eine aktive Immunität

setzen. Es ist nicht wahrscheinlich, daß sowohl die Menge der beim Läusestich injizierten Erreger, als ihre Virulenz immer die gleiche ist. Da anzunehmen ist, daß das Virus sich in der Laus vermehrt (ob es sich „entwickelt“, stehe dahin), und weiterhin, daß der Erreger ein Zellparasit ist, so begreift sich, daß diese Erreger im Kampfe gegen die Abwehrkräfte des Läuseorganismus im Einzelfalle Veränderungen und Beschädigungen erfahren können, die eine gleichmäßige Wirkung verhindern. Aber darüber hinaus ist der Lockungsindex der einzelnen Menschen für die Laus (und für hämatophage Insekten im allgemeinen) durchaus nicht gleich. Hier sind Volksglaube und Volkserfahrung der Wissenschaft voraus. Daß die Laus (in nicht zu weiter Entfernung) den Menschen wittert, konnte Hase zeigen. Aber sie geht nicht an jeden heran. Es ist nur eine Umschreibung, wenn in diesem Zusammenhang vom „süßen Blut“ gesprochen wird. Es gibt genug Beispiele, daß bestimmte Individuen in verlausten Schützengräben läusefrei blieben. Es ist meist so, aber es muß nicht so sein, daß die Unempfänglichkeit zugleich für alle hämatophagen Insekten in gleicher Weise ausgebildet ist. Damit berühren wir gleichzeitig auch eine andere Frage: welche Umstände veranlassen die Laus zum Wirtswechsel? Sehen wir dabei von den mechanischen Umständen ab, so wichtig sie auch sind, kriechen die Läuse über unter dem Druck des Bevölkerungswachstums? Kampf um den Futterplatz? Lieben sie den Wechsel? Bevorzugen sie Neuland? Oder ersetzt die bequeme Gelegenheit, der kürzere Weg zur Nist- und Futterstelle den Impuls ihrer Instinkte? Und wie wird dieses Triebleben verändert und abgedrängt durch Alter, Temperatur, Feuchtigkeitsgehalt, Geschlecht und Krankheit? Erst die Beantwortung dieser und anderer Fragen aus der Biologie, Biopathologie und (wenn man will) der Psychologie der Laus kann weiterführen: das Geheimnis der Seuche ist das Geheimnis der Laus. Sie wandern den gleichen Weg.

Die Unkenntnis des Erregers muß sich im Spiel der Hypothesen entladen. Die Rickettsien sind aus dem straff bezogenen Studium der Laus entdeckt worden. Sie sind noch nicht eingeordnet worden. Als nicht filtrierbare Körper sperren sie sich gegen die Einfügung in die Gruppe der Chlamydozoen und Strongyloplasmen, zu denen sie die Eigentümlichkeiten ihrer Färbbarkeit stellen möchten. Das morphologische Detail gibt Vergleiche nach der Richtung der Bakterien. Die feinsten Formen der (auf Karbolsäure) gezüchteten O-Gruppe der X-Stämme sind von Rickettsien nicht zu unterscheiden. Und gleiches behaupten die Entdecker der mannigfaltigsten Fleckfieber„erreger“. Einige Tage nach dem Saugen an Fleckfieberkranken werden die Rickettsien in den Magenzellen der Laus, (erst nach ihrem Platzen) im Magenumen gefunden. Vom vierten Krankheits-

tage an. Das Meerschweinchenexperiment soll erweisen, daß bereits Blut, vor allem Hirn und Organe schon während der Inkubationszeit, also vor dem (allein beweislichen) „spezifischen“ Fieber die „Krankheit“ überträgt und aktive Immunität (gegenüber späteren Beschickungen) erzeugt. In der Rekonvaleszenzzeit saugen sich die Läuse keine Rickettsien an (Rocha-Lima). Die Meerschweinchen verlieren noch während der Fieberzeit ihre Infektiosität. Aber entscheidend ist, daß in den infizierten Läusen, die längere Zeit bei Rekonvaleszenten gehalten werden, ebenso die Rickettsien (mikroskopisch), wie das Virus (durch Tierversuch) nachgewiesen werden kann. Die Laus des Rekonvaleszenten ist also eine Gefahr wie die des Kranken. Schwächt sich in ihr die Virulenz ab? Wie lange kann sie mit den Rickettsien im Darm leben? Daß sie die Rickettsien nicht auf die Nissen vererbt, kann jetzt wohl angenommen werden. Das entgegenstehende „Beweismaterial“ von Sergent hat Friedberger als unverwendbar aufgezeigt. Der einmal geglückte Nachweis von Rocha-Lima hat sich nicht wiederholen lassen, ist auch sonst nicht bestätigt worden (Otto, Noeller, Toepfer). Aber können sich Läuse nicht gegenseitig infizieren? Die Rickettsien werden im Kot ausgeschieden; sie sollen (im Tierversuch) sich nicht mehr als infektiös erweisen. Aber können diese in eine andere Laus eingedrungenen Mikroorganismen nicht im neuen Wirt ihre Infektiosität für den Menschen wieder erlangen? Das wäre ein Weg über die Generationen, wie an (angeblich) vollkommen isolierter Stätte nach einer längeren Zeitspanne bei einer noch nicht immunen, empfänglichen Person die Krankheit aufflackern könnte. Der nährnde Zwischenwirt könnte aktiv oder natürlich immunisiert sein oder unempfindlich.

In gleicher Weise wird auch das Ende der Seuche in die dichteste Nähe zu den Lebensbedingungen der Laus zu setzen sein. (Soweit hier klimatische Bedingungen vorliegen, soll darüber in der Analyse im weiteren gegebener Statistik gehandelt werden.) Daß hier prinzipiell andere Verhältnisse obwalten, wie mancherseits angenommen wird, etwa die Wirkung allgemeiner epidemiologischer Gesetze, kann nicht gelten. Wenn zum Beweise das Vorherrschen der leichteren Fälle gegen Ende der Epidemie angeboten wird — gemessen an den Mortalitätsziffern —, so ist zu bemerken, daß die Statistiken in diesem Belang durchaus keinen einheitlichen Charakter erkennen lassen. Es wird angenommen, daß das Virus sich allmählich erschöpfe, gewissermaßen über die Durchseuchten hin. Zieht man die Meerschweinchenversuche heran, so ist selbst nach der hundertsten Passage keine Abnahme der Infektiosität zu erkennen. Ungewiß ist freilich, ob sich die gelegentlich gefundenen pathologisch-anatomischen Veränderungen (ganz gleich, ob sie mit den für das Fleckfieber bezeichnenden im Wesentlichen vollkommen identisch sind)

auch in den spätesten Folgen im ursprünglichsten Charakter und in demselben Ausmaß wiederfinden. Allein diese Abschwächung der Virulenz erscheint schon aus dem Grunde zweifelhaft, weil sowohl als Virusspender wie als Überträger immer neue Menschen, oft Geschlechter in Frage kommen, für die der Prozeß ein individueller ist. Die Wahrscheinlichkeit geht dahin, daß durch die wachsende Zahl der Rekonvaleszenten, Immunisierten, die gegebenen Falles durch atypische schnell verlaufende Formen diesen Zustand erreicht haben, die Nichtempfänglichkeit weiterverbreitet wird. Denn gegen Ende einer Seuche muß deren Zahl natürlich erheblich zunehmen. In einem Lager, in dem ein Schwerkranker sich erst am 5. Tage meldete, sind eben die Zwischenglieder (nur durch kurzfristige, ohne intensive Erscheinungen einhergehende Erkrankungen bezeichnet) leicht zu übersehen. Die Verführung zu Fehlschlüssen ist dabei groß. Wir können der von Jürgens gegebenen Argumentation nicht folgen. Aus der Tatsache, daß ein mit infizierten Läusen behafteter mit 50 anderen Verlausten zusammenhaust, ist nicht der „Beweis“ gegeben, daß infizierte Läuse übertragen wurden, ohne daß eine Infektion erfolgte. Es ist vielmehr zu schließen, daß eine infizierte Laus tatsächlich nicht übertragen worden ist, weil keine Infektion erfolgte! Zudem kann überhaupt in diesem Sonderfall nicht gesagt werden, daß überhaupt eine Läuseübertragung stattgefunden hat. Ein Recht also, aus solchen Umständen eine Änderung der epidemiologischen Verhältnisse herzuleiten, bestände nur, wenn ein mit infizierten Läusen behafteter Fleckfieberkranker mit 50 sauberen Menschen in der Enge zusammenleben müßte, und wenn diese in der Folge verlausten Menschen fleckfieberfrei geblieben wären. Aber so lagen hier die Dinge nicht. Es hängen die Einzelercheinungen einfach von der Frage ab, ob und unter welchen Umständen der Wandertrieb der Läuse angeregt wird. Zu denken wäre, daß hierbei klimatische Verhältnisse eine Rolle spielen, obwohl das ungeheuer geringe Nahrungsmittelquantum, dessen die Laus bedarf, von einem Menschen leicht geliefert werden kann. Entscheidend aber ist, daß die Propagation der Läuse eben von ganz besonderen Zufälligkeiten abhängt, die durch Windverhältnisse, körperliche Nähe und ähnliche Umstände gegeben sind. Die Summation dieser Zufälligkeiten (im Zusammenhang mit Empfänglichkeiten) macht dann die Breite der Seuche. Irgendeine Gesetzmäßigkeit ist heute nicht zu erkennen, und das angebotene Material ist zu schwach für schwere theoretische Belastung.

So läßt sich zusammenfassend sagen: eine Epidemie erlischt, 1. „faute de combattants“ — weil keine Empfänglichen mehr vorhanden oder „greifbar“ sind; 2. weil keine übertragungsfähigen Läuse mehr da sind, sei es aus dem Grunde, daß sie durch individuelle oder soziale hygienische Maßnahmen

beseitigt wurden, oder daß die selbst erkrankten Läuse zugrundegegangen sind und eine neue Generation keine Gelegenheit zur Infektion fand. Wenn die Laus oder richtiger nur die Laus die Überträgerin des Fleckfiebers ist, so muß auch die Einsicht in ihre Biologie die mystischen Schwaden der Epidemiologie dieser Krankheit lösen.

## II.

Einige weitere spezielle Fragen wollen wir an der Hand einer Statistik unseres Seuchenspitals erörtern. In dem Deutschen Roten Kreuz-Lazarett (Konstantinopel), das wir nach einer fast einjährigen Arbeit in Ostanatolien schufen, hatten wir Gelegenheit, eine zweite große Fleckfieberepidemie zu beobachten. Die zweite ist insofern falsch ausgedrückt, weil im Grunde die — ungehemmt — die ganze Türkei verheerende Seuche seit ihrem Auftreten im Winter 1914/15 nur mit geringen Erholungspausen bis zum Winter 1918/19 ihr furchtbares Szepter führte. Das Fleckfieber ist in der Türkei endemisch, wie amerikanische Missionsärzte und Schwestern aus jahrzehntelanger Erfahrung bestätigen. Aber die Herde finden sich nur sporadisch. Eine größere Ausdehnung gewinnen sie nicht. Das Land ist weit (etwa 10 Menschen auf den Quadratkilometer). Der Türke ist seßhaft. Er entfernt sich selten aus seinem Dorf, nur wenig aus seinem Haus: er „sitzt spazieren“, wie Moltke sagte. Primitive Naturalwirtschaft. Das Steuersystem und die Art der Eintreibung sorgen dafür, daß der Bauer nicht erheblich mehr an Getreide und Vieh produziert, als er zum Bedarf seines Lebens gebraucht. Die Wohnungsverhältnisse sind einfach. Es wird grundsätzlich nicht repariert. Der Geselligkeit dienen Cafés. Wirtschaften, Belustigungen sind unbekannt. Das Unterkunftswesen kaum angedeutet. Auf den langen Straßen einige „Han“. Selbst die alten herrlichen Seldschuckenbauten verfallen. Bei aller persönlicher Sauberkeit der Türken (die durch den Koran vorgeschrieben) ist jedes öffentliche Institut verwahrlost, verschmutzt. Es gibt keine Öffentlichkeit, keinen Sinn für die öffentlichen Angelegenheiten, kein soziales, nationales, patriotisches Empfinden. Auch für das Jungtürkentum (Ersatz des einen Abdul-Hamid durch hundert bis zweihundert gleichgeartete Abdul-Hamide) ist Patriotismus nur eine übernommene europäische Phrase; keine nationale Verpflichtung. Seit Moltke haben sich nur die Höhe der Bakschische und das Ausmaß der Geldgier geändert. Regieren heißt dort Plündern. Im Innern fast 100 Prozent Analphabeten. Wer schreiben und lesen gelernt hat, wird Beamter. Er darf mitplündern. Verwalten heißt in Gelassenheit Papier bekritzeln. Bürokratie ist Selbstzweck. Die Bestimmungen jagen einander. Eine widerspricht der andern. Sicher geht, wer nichts ausführt. Es geschieht nichts.

— Die Ausbildung der Ärzte ist erheblich besser geworden. Das ist deutsches Verdienst. Der Arzt wird Beamter. . . Das ist der nationale Selbstschutz. Eitelkeit, Egoismus, Verantwortungslosigkeit — verzerrt durch Höflichkeit und gemessene Formen — stemmen sich gegen ernste Tat. Krankheit ist Gottesstrafe. Der Kranke ist geächtet. Der Tod ist eine Gnade. Der Weg zum Grabe ist der Weg zum Paradies; noch warm wird die Leiche versenkt.

So halten sich die Seuchen. Auch sie „sitzen spazieren“. Erst der Krieg bringt sie in Gang!

November 1914 trat die Türkei in den Krieg ein. Schnell wurde ein Heer zusammengetrieben. In Anatolien kein Weg. Im Osten gewaltige Schneestürme, eisige Kälte. Enver führte sie. Etappe und Sanitätsdienst wurden erst nach Monaten eingerichtet. Kälte, Hunger, Fleckfieber erledigten die Armee. Die Seuche verwüstete die Dörfer. Jedes Haus, jeder Han verlaust. Es war ein entsetzliches Sterben.

Alle kleinen Herdchen des Fleckfiebers waren zu einem gewaltigen Brande geworden. Die Militärmedizin versagte. Sie schrieb. Nie hat ein Mensch Grausigeres gesehen, als ein ostanatolisches Fleckfieberlazarett. —

Als wir Ende 1915 erschöpft in Konstantinopel ankamen, waren alle Hospitäler, Schulen, Moscheen mit den Verwundeten der Dardanellenkämpfe gefüllt. Vollgestopft. Keine Wunde heilte. Es war eine schwere Skorbut-epidemie, über die Bruning und Zlocisti berichtet haben. Nun brach auch das Fleckfieber in die Stadt ein. Alle Pforten waren ihm weit geöffnet. Kommissionen lösten sich hastig ab. Es geschah nichts. Die Desinfektionsapparate schnurrten, wenn hohe Besuche kamen. Jedes deutsche Wort prallte an dem türkischen Hochmut ab. Die Zivilbehörden beschränkten sich auf Statistik. Jeden Tag wurden einige Zahlen veröffentlicht. Sie betrafen nur die Meldungen. Für die 1½ Millionenstadt standen etwa 100 Ärzte zur Verfügung. Die meisten Bewohner erkrankten und starben, ohne daß jemand etwas erfuhr. Mit einer Verdreißigfachung der veröffentlichten Zahlen trifft man das Richtige. Wenn fürstlicher Besuch da war, traten keine Fleckfieberfälle auf. Als bei brütender Sommerhitze die Zahlen kleiner wurden, bestätigte sich die Kommission zur Bekämpfung der Seuche, das „dank ihrer Arbeit“ das Fleckfieber erloschen. In der ganzen Stadt gab es weder Desinfektionen, noch saubere Bäder. Seife war unerschwinglich. Die Lebensmittelpreise 3 bis 10mal so hoch als die unseres Schleichhandels. Keine Wäsche, keine Kleidung. Auch der Soldat ein in Lumpen gehülltes Stück Elend. Das sind nur die allergrößten Umriss des moralischen, gouvernementalen, sozialen, epidemiologischen Lageplans. Vor ihm steht unsere Statistik. — Einige Vorbemerkungen sind geboten.



Das Lazarett nahm zunächst nur Soldaten auf. Erst in der Folge wurden auch Zivilpersonen eingeliefert (Kinder und Erwachsene), die auf der Straße, zumeist vor der „Großen Brücke“, zusammengebrochen waren (Bettler, Händler, Gelegenheitsträger, in Elend und Hunger verwahrlost). Aus bürokratischen und technischen Gründen verzögerte sich der Abtransport der Genesenen. Das Haus wurde so seinen Zwecken entzogen. Diese Verhältnisse wurden besonders im Jahre 1918 arg, wo Truppenverschiebungen und Kohlenmangel alle Verkehrswege sperrten. Immerhin spiegeln die (allein gezählten) Neuaufnahmen (in stärkster Verkleinerung) die tatsächlichen Verhältnisse wieder. Die Zahlen der ersten Monate von 1916 sind nur als Überleitung zu verwenden, da sich in dieser Zeit erst die Umwandlung des vorher mit skorbutischen Verwundeten belegten Lazarettes in ein Seuchenspital langsam vollzog. Allein es stand fest, daß die Seuche im Winter 1915 nur eine geringe Ausdehnung gewann und erst gegen Ende des Jahres anschwell. Ähnliche Abstriche sind auch bei der Bewertung der Zahlen vom ersten Halbjahr 1918 zu machen. Die Zahl der Aufnahmen war aus den oben angeführten verkehrstechnischen Gründen nur klein, obwohl die Seuche bereits die größten Dimensionen angenommen hatte. Die Kranken wurden einfach in den Abtransportbaracken belassen und abgesperrt.

#### A. Aufnahme, geordnet nach den Monaten.

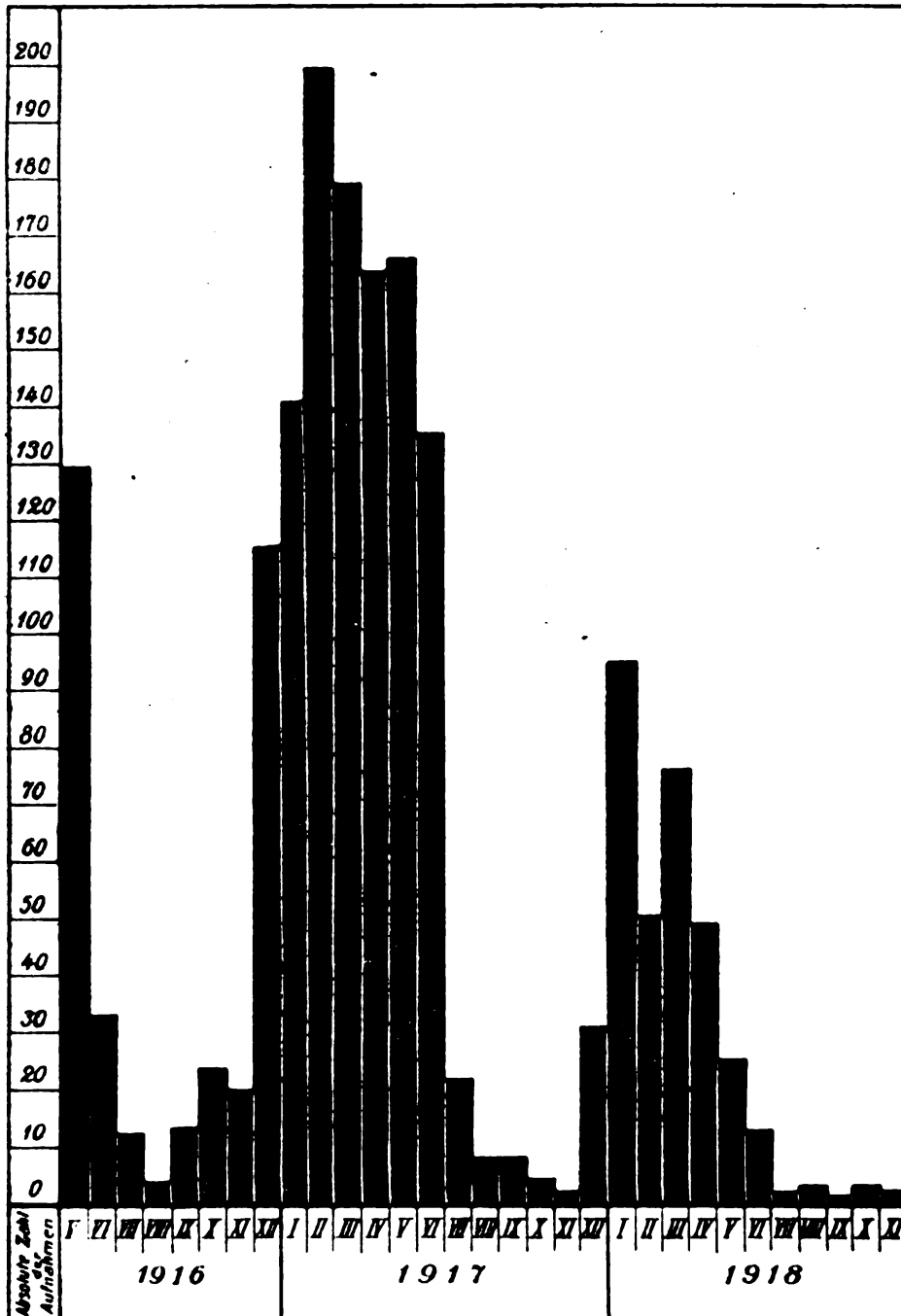
Wir sehen — Tabelle I und II —, daß die stärksten Wellen in den Monaten Dezember bis Juni aufsteigen. Die Monate Juli bis November stellen ein Minimum. Diese Verhältnisse bleiben auch unter der Berücksichtigung der verschiedenen Aufnahmemöglichkeiten für alle drei Jahre evident. Innerhalb der einzelnen Maxima- und Minimamonate gibt es gewisse Schwankungen. Aber die Übergänge sind doch im ganzen sehr schroff. Allgemein wäre zu sagen, daß die Zeit der stärksten Hitze der Weiterverbreitung abträglich ist. Diese Feststellung stimmt mit den Reihen von Murchison überein. Er hält den Monat Februar für die am meisten, den Herbst für die am wenigsten prädisponierende Zeit. Sehr wesentlich ist seine Erhebung, daß das Fleckfieber nicht immer mit dem Beginn des kalten Wetters vorwiegt und auch nicht auf der Höhe des Sommers verschwindet. „Es scheint vielmehr eine längere Dauer der Kälte zu seinem Entstehen notwendig, und kommt nicht eher zum Erlöschen, als bis das warme Wetter längere Zeit andauert hat, denn die Epidemien zeigen sich in der Mitte des Sommers oft auf ihrer Höhe.“ Jürgens hat gleichfalls dieses zeitliche Unverbundensein der Seuche in aller Schärfe herausgearbeitet. Auch unsere Zahlen fügen sich in diesen Rahmen; denn im Mai und Juni ist die Temperatur

Tabelle I.  
Fleckfieberaufnahmen und Todesfälle 1916 bis 1918.

Monat		Gesamt- aufnahme	Davon gestorben	Prozent
<b>Mai</b>	1916	129	6	4.65
<b>Juni</b>	„	33	5	15.15
<b>Juli</b>	„	12	—	—
<b>August</b>	„	4	—	—
<b>September</b>	„	13	4	30.77
<b>Oktober</b>	„	23	3	13.04
<b>November</b>	„	20	4	20.00
<b>Dezember</b>	„	115	19	16.52
<b>Januar</b>	1917	141	27	19.85
<b>Februar</b>	„	199	33	16.67
<b>März</b>	„	179	26	14.53
<b>April</b>	„	163	36	22.09
<b>Mai</b>	„	166	36	21.69
<b>Juni</b>	„	135	33	24.44
<b>Juli</b>	„	22	3	13.64
<b>August</b>	„	8	—	—
<b>September</b>	„	8	—	—
<b>Oktober</b>	„	4	1	25.00
<b>November</b>	„	2	—	—
<b>Dezember</b>	„	31	10	32.26
<b>Januar</b>	1918	95	26	27.37
<b>Februar</b>	„	51	12	23.53
<b>März</b>	„	76	12	15.79
<b>April</b>	„	49	6	12.25
<b>Mai</b>	„	25	4	16.00
<b>Juni</b>	„	13	4	30.71
Gesamt:		1716	310	= 18.07

in Konstantinopel schon sehr hoch und es ist gewiß, daß die im Februar und März eingelagerten sehr heißen Tage (infolge von oft glühenden Südwinden, Sirokko, Chamsin) keinen Einfluß auf die Verbreitung haben. Wenn also während des Hochsommers die Erkrankungszahlen sichtbar zurückgehen, so wird damit nicht eine unmittelbare klimatische Beziehung zum Ausdruck gebracht. Es sind vielmehr die Gründe in der unmittelbaren Einwirkung auf den Menschen zu suchen. Murchisons Ansicht wurde aus den Erfahrungen des Krimkrieges von Jaquot bestätigt. Im Sommer bevorzugt der Mensch die freie Luft, im Winter sucht er die unventilierte Enge. Diese allgemeinen Formeln erfüllen sich in unserer Anschauung mit Leben: im Sommer kann sich der Mensch seiner Läuse entledigen. Im Winter

Tabelle II.  
Aufnahmen 1916 bis 1918.



ist er ihnen schutzlos preisgegeben. Toepfer berichtet, daß die Abnahme der Erkrankungen in seinem Arbeitsbereich zeitlich mit der Ablegung der Schafspelze und der Bekleidung mit einem schlichten langen Hemd zusammen-

fiel. Die Türken legen ihre in sechsfacher Lage winters übereinanderggezogenen Hemden ab, wuschen ihre Wäsche am Ufer des Meeres, und es war ein steter sommerlicher Genuß, ganze Kompanien an den Wegerändern zu sehen, die entblößten Oberleibes ihre Hemden sorgsam absuchten und die Läuse milde beiseite legten. (Denn Tiere zu töten ist nach dem islamischen Gesetz verboten.) Die Abnahme der Seuche, für die in der Türkei behördliche Maßnahmen nicht — anzuschuldigen sind, führt gradlinig auf gesteigerte Sauberkeit in ganzen Menschengruppen zurück. Dabei ist die psychologische Erfahrung einzusetzen, daß der Mensch den vollzogenen Eintritt der Jahreszeiten immer skeptisch — zögernd und verzögert! — hinnimmt. Es vergehen immer Wochen der Anpassung, ehe er durch den Wechsel seiner Kleidungsstücke den Sommer oder den Winter anerkennt.

Indes wird auch ein anderes Moment nicht auszuschalten sein. Die Einwirkung der Temperaturen auf die Laus und ihre Brut. Helles Licht, vor allem direkte Sonnenstrahlung ist ihr zuwider; muß also ihre Lebensbedingungen alterieren. In hoher, trockener Hitze (über 50°) geht sie in kurzer Zeit zugrunde (bei Hase). Daß sie im Winter eher geneigt sei den Körper des Wirtes aufzusuchen (Gottschlich), ist nicht einzusehen. Es ist sogar sicher, daß sie bei Temperatur bis zu 37° eine größere Freßlust hat, entsprechend dem schnellen Ablauf des Verdauungsprozesses. Auf die Brut scheint der starke und beständige Feuchtigkeitsgehalt der den schwitzenden Menschen umgebenden Luftschicht zum mindesten schädigend einzuwirken.

Ohne darum irgendein bestimmtes Verhältnis angeben zu können, in dem die Summen aller individuellen Maßnahmen zu den klimatischen Beschädigungen der Laus und ihrer Brut stehen — beide Faktoren zusammen sind Formen der hochsommerlichen „Selbstentlausung“ und daher der Propagation der Seuche abträglich.

Es gehen viele Läuse und Nissen zugrunde. Nicht alle! Es bleibt die Möglichkeit, auch im Sommer den Krankheitskeim weiterzutragen. Und dieses lehrt auch unsere Statistik: Die Kette reißt auch in der stärksten Hitze nicht vollkommen ab! Es gibt immer einige wenige Neuerkrankungen. An diesem dünnen Faden glimmt die Seuche weiter, bis sie unter den günstigen Bedingungen des Winters nur wegen der Nichtachtsamkeit und des diagnostischen Verkennens der neuen ersten Fälle nur scheinbar plötzlich in die Erscheinung tritt. Ohne noch sporadisch vorhandenes Fleckfieber keine Fleckfieberepidemie.

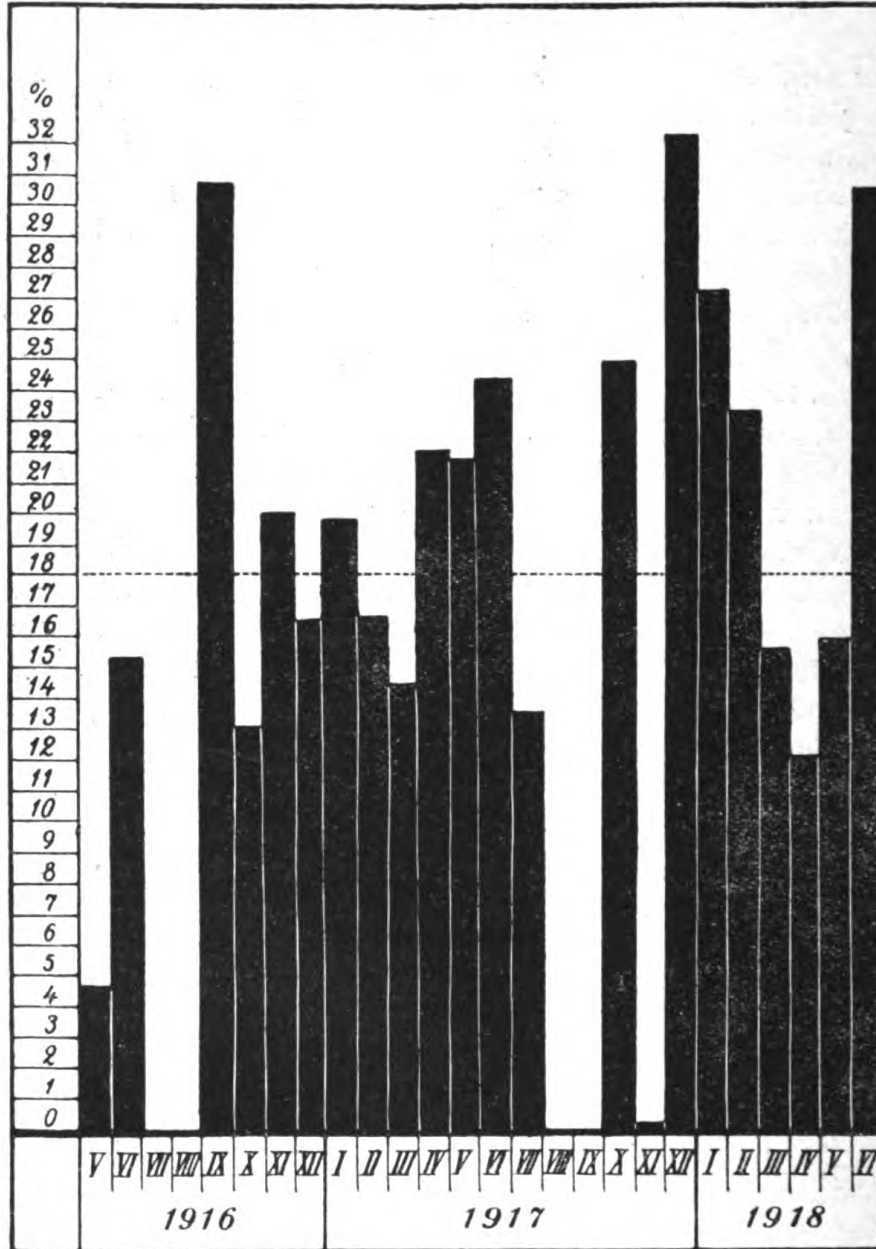
## B. Sterblichkeit.

### 1. Allgemeines.

Der Genius epidemicus hat sich aus der mythologischen Zeit zu uns herübergerettet. Vielleicht darf er für andere Seuchen als wesenhaft genommen werden. In bezug auf das Fleckfieber erkennt man bald, daß dieser Genius nur ein verkleideter Manequin ist. Schaltet man alle die Sterblichkeitszahlen entscheidend beeinflussenden Momente aus oder stellt man sie bewußt und richtig ein (Anteil der Kindererkrankungen, die selten zum Tode führen, Berücksichtigung der sozialen Verhältnisse [Unterernährung, Kriegsnot, Wanderleben Evakuierter], Alter, dauernder Seuchenherd — daher zahlreiche Immunisierte — oder neues Anfallsgebiet, Art der Betreuung in der Krankheit), so überrascht geradezu die Monotonie in dieser überhaupt in ihrer Rhythmisiertheit monotonen Erkrankung. Aus den Statistiken verschiedener Lazarette, weit über ein Jahrzehnt hinaus, gewinnt Murchison 18·78 Prozent. „Man kann behaupten, daß unter fünf Fleckfieberkranken je einer stirbt.“ Wie Tabelle III zeigt, decken sich unsere Ergebnisse fast vollkommen damit. Von 1716 Aufgenommenen (Mai 1916 bis Juni 1918) 310 Todesfälle gleich 18·07 Prozent. Hierbei kamen also drei (mit einander dünn verbundene) Seuchenzüge in Anschlag. Daß in diesen Zahlen so etwas wie ein allgemeines Gesetz obwaltet, wird durch eine weitere Erfahrung belegt. Im Frühjahr 1915 hatte ein junger türkischer Sanitätshauptmann ein neues Prophylaktikum gegen Fleckfieber „entdeckt“ (defibriniertes, nicht weiter behandeltes Blut vom 10. Krankheitstage). Er durfte dieses Mittel — gefördert durch seine Vorgesetzten — versuchen. Erst energische Proteste der Deutschen Roten Kreuz-Expedition beim Sanitätsamt und der deutschen Botschaft verhütete die weitere „Schutzimpfung“. Die Wirkung war eklatant. Es erkrankten 310 Soldaten und Offiziere. 76 von ihnen wurden in unserem Lazarett behandelt. 19 Todesfälle gleich 25 Prozent. Man muß dabei einstellen, daß die armen Opfer tagelang hilflos (da ja die Impfung unschädlich sein mußte) in ihrer Kaserne lagen, bevor wir ihre Einlieferung erzwangen.

Nachdem die prinzipielle Übereinstimmung (ca. 20 Prozent Todesfälle) für die verschiedenen Epidemien festgestellt ist — die Mittelzahl für Radom ist aus Starckensteins Tabelle auf 15·8 Prozent, aus Martini auf 20·43 Prozent zu nehmen —, sollen im folgenden die Umstände näher erfaßt werden, die mit Wahrscheinlichkeit und Sicherheit die Mortalität einzelner Gruppen beeinflussen. Wovon im Einzelfall die Lebensaussicht abhängt, ist — nach Ausschluß aller aggravierenden Momente — nicht zu erkennen.

Tabelle III.  
Fleckfiebertote 1916 bis 1918. Mittlere Sterblichkeit 18.07 Prozent.



Schon die Tatsache, daß ca. 80 Prozent gerettet werden, zeigt, daß es in der Schwere der einzelnen Erkrankung die mannigfachsten Abstufungen gibt. Es ist gewiß, daß es ein Febris exanthematicus siderans gibt, eine Form, die gleich mit den schwersten zerebralen Erscheinungen einsetzt, und oft, ehe es, wie in ähnlichen Fällen, zu einer Ausbildung stärksten hämorrhagischen

Exanthems kommt, zum Tode führt. Diese Fälle findet man nicht bei Kindern. Dagegen gibt es weder einen rassengemäßen, noch sozialen Schutz. Bildung, Alter, Stand der Ernährung, Konstitution sind ohne Einfluß. Das Nichtauftreten des Weil-Felix in diesen rapid verlaufenden Formen, das an den verschiedensten Orten beobachtet wurde, läßt vermuten, daß hier eine Unfähigkeit des Organismus zur Antikörperbildung vorliegt. Unter den praktischen Ärzten Konstantinopels war aus vielfachen Erfahrungen heraus die Meinung entstanden, daß diese schwersten Fälle Menschen betreffen, bei denen „rote Läuse“ gefunden worden seien. Ob diese Beobachtung einen wirklichen Zusammenhang offenlegt, steht dahin. Es wird gemeinhin angenommen, daß diese Rotfärbung die Folge einer Stoffwechselstörung ist. Die „roten Läuse“ saugen nicht mehr, obwohl sie vielfache dahingehende Anstrengungen machen. Sie sind jedenfalls „Gezeichnete“ — deren baldiger Tod anzunehmen ist. Es wäre zu denken, daß diese Läuse durch die Aufnahme von Fleckfiebererregern in besonders schwerem Grade erkrankt seien, sei es durch die Aufnahme eines ungewöhnlich virulenten Erregers, sei es durch eine über die Norm hinausreichende starke Anreicherung des Erregers im Läuseorganismus. Immerhin wird auf den etwaigen Zusammenhang zu achten sein.

## 2. Sterblichkeit nach den Monaten.

Es läßt sich irgendeine Gesetzmäßigkeit nicht erkennen. Sowohl im Beginn, wie am Ende der Seuche kommen Zahlen vor, die wesentlich über den Durchschnitt von 18·07 Prozent hinausgreifen. Sieht man auch davon ab, daß vielfach zu kleine Zahlen zu große Schlüsse verbieten, so erkennt man schnell, daß aus den Verhältnissen dreier Jahre sich keinerlei Bestimmtheit gewinnen läßt. Es ist gelegentlich die Ansicht vertreten worden, daß die Epidemien gegen ihr Ende einen leichteren Charakter annehmen, ähnlich dem ihres Beginnes; dergestalt, daß sich eine rechte Kurve bilden läßt. Aus einer 10jährigen Folge hat auch Murchison einen ähnlichen Eindruck gewonnen, daß die Sterblichkeit im Anfang und auf der Höhe der Epidemie etwas größer war. Indes schwanken die Zahlen der einzelnen Jahre außerordentlich, so daß Murchison nicht geneigt ist, eine Gesetzmäßigkeit gelten zu lassen. Die Unterschiede sind im allgemeinen so gering, daß sie außer acht bleiben können. Andererseits wird man an der Statistik von Starkenstein nicht vorübersehen können. Er fand gerade in den Sommermonaten eine gegenüber der Abnahme der Erkrankungsfälle stetig zunehmende Mortalität. Der Monat August — der in unserer Tabelle in zwei Jahren keine Sterblichkeit brachte —, gibt ihm das Maximum von 60 Prozent.

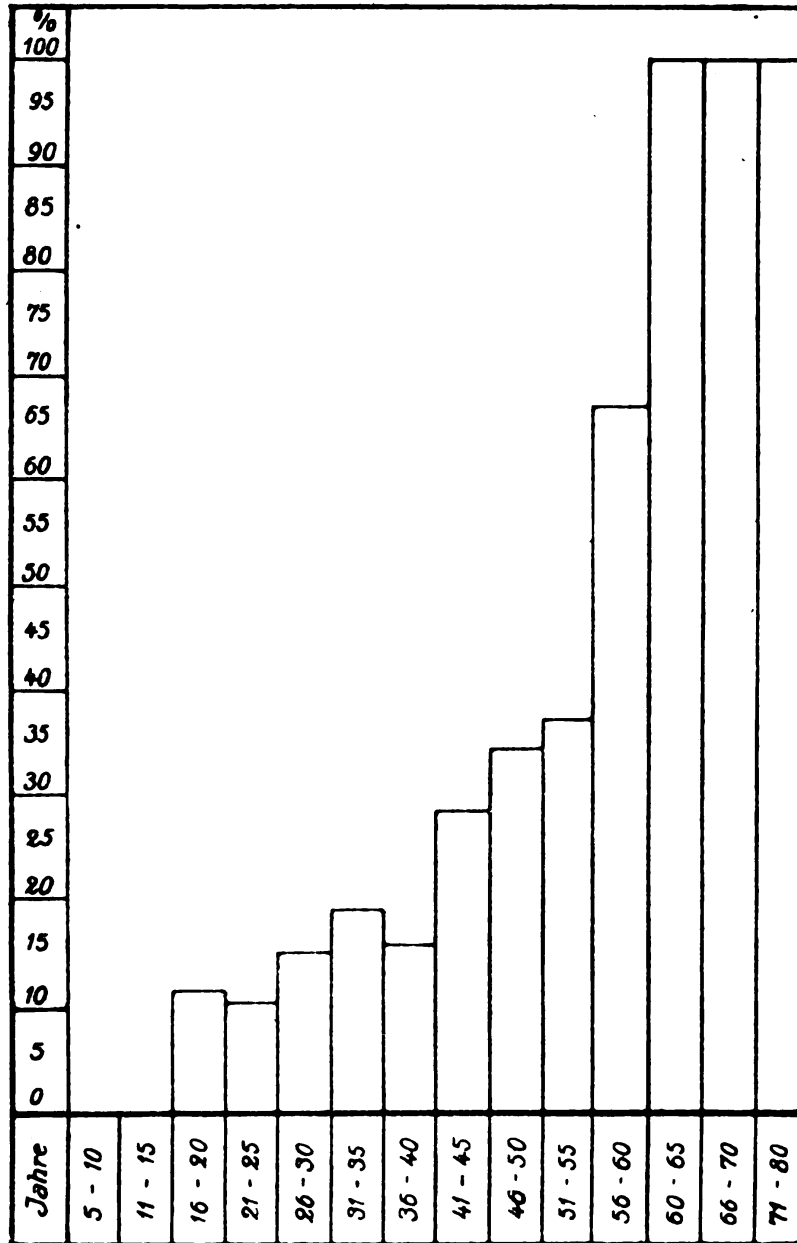
## 3. Das Alter.

Nur während einiger weniger Monate nahmen wir auch Zivilpersonen auf. Dadurch wurden wir auch in die Lage gebracht, Kinder und Greise zu sehen. Theoretisch hätten wir in unserem Militärlazarett nur Männer im kriegspflichtigen Alter aufnehmen können; d. h. solche von 20 bis 50 Jahren. In Wirklichkeit stellen sich die Verhältnisse in der Türkei aber anders dar. Kataster und Stammrollen existieren nicht. Der Soldat weiß nur ungefähr, wann er geboren (den Geburtstag kennen selbst die Gebildeten nicht). Auf den Exerzierplätzen (und im Paß) wird nur die Kenntnis der Jahresklassen geübt. Diese ist meist ganz willkürlich festgesetzt. Die Aushebung vollzieht sich praktisch in der Weise, daß ein bestimmtes Dorf oder eine größere Ortschaft oder ein Quartier eine bestimmte Anzahl von Soldaten zu stellen hat. Da ein Teil bei Zeiten verschwunden ist, andererseits Wohlhabende es verstehen, meist durch bezahlte Einrangierung in eine nicht aufgerufene Jahresklasse oder sonstwie sich frei zu machen, so müssen durch Umschreibung tatsächlich nicht Aufgerufener in die aufgerufene Klasse die nötige Anzahl von Soldaten aufgetrieben werden. Das Manöver ist bei der gutmütigen Geduld, die Versklavung durch die Beamten fatalistisch hinnimmt, und einem Analphabetentum von weit über 90 Prozent möglich. Die Wirkung ist, daß Kinder und Greise im Zuge sind. Der einfache Soldat gibt meist sowohl sein wirkliches Alter an wie auch die Jahreszahl, mit der er eingeschrieben ist. Eine typische Antwort ist „annatan“ (aus dem Mutterleib) 60 Jahre, „jasmysch“ (eingeschrieben) 45 Jahre. Unsere Altersangaben setzen im Zweifelsfalle den Gesamthabitus in Rechnung.

Unsere Tabelle IV zeigt, daß vom 5. bis 15. Lebensjahre kein Todesfall zu verzeichnen ist. Dann steigen die Zahlen an. Die Stufenpanne (von 5 zu 5 Jahren) gibt indes keine gleichmäßig aufsteigenden Resultate. Jedoch ist (bei kleinen Rückschlägen) die Aufwärtsbewegung unaufhaltsam. Nach dem 40. Lebensjahre ist das Mittel von ca. 18 Prozent klar überschritten. Gegenüber der Gruppe 16. bis 40. Lebensjahr, deren Sterblichkeit sich in mehr oder weniger großen Schwankungen um die Achse des Durchschnittes bewegt, indes ein markanter Sprung. Dann rapide Zunahme. Zwischen 55. und 60. Jahr sterben zwei Drittel aller Erkrankten. Nach dieser Zeit ist jeder Betroffene dem Tode verfallen. — Jürgens hat die diesbezüglichen Zahlen von Murchison kurvengemäß aufgezeichnet. Auffallend ist der Gegensatz zunächst in der Mortalität der Kinder. Unter 5 Jahren sah Murchison 17·6 Prozent Mortalität, dann ein Abstieg bis zu 4·7 Prozent in der Jahresklasse von 15 bis 20 Jahren. Der Gegensatz gilt auch gegenüber den Zahlen von Martini, der gleichfalls die Kindersterblichkeit praktisch



Tabelle IV.  
Todesfälle geordnet nach dem Alter.



gleich Null setzt. Man wird freilich nicht übersehen, daß Murchison für das erste Lustrum nur 17 Erkrankungsfälle hat. Der Ausgleich wird durch die kleinen Zahlen und alle übrigen Faktoren (Elend und Unterernährung) geschaffen werden müssen, wie Philippsthal in der Focsani-Epidemie deutlich zeigt. Die übrigen Zahlen spiegeln aber das gleiche Bild

wieder. Es gibt auch hier innerhalb des Aufstiegs gewisse kleine Rückwärtsbewegungen und Halte. Der Durchschnitt wird etwas früher (bereits in der Jahresklasse 35 bis 40 Jahre) überschritten. Im allgemeinen aber sehen wir ähnliche Verhältnisse; wenn die Zahlen bei Murchison eine gewisse niedrigere Quote geben, so erklärt sich dieser Umstand aus der Tatsache, daß wir keine Frauen unter unseren Kranken hatten. Daß aber die Frauen eine größere Lebensaussicht haben, ist allerorten und in allen Epidemien bestätigt worden (auch bei Martini). Hier ist wohl mit Recht die vergleichsweise ruhigere und weniger erschöpfende Lebensart und die stärkere alkoholische Temperenz erklärend herangezogen worden. Mit allen Reserven kann wohl der Sterblichkeitssatz dem Alter gleichgestellt werden; jedenfalls nach dem 40. Jahre.

#### 4. Die Rasse.

Die Türkei ist ein Nationalitätenstaat. Daran haben die Bestrebungen der Jungtürken, einen „turanischen“ Einheitsstaat zu erzwingen, nichts ändern können. Das Herrenvolk ist in der Minderheit und kulturell zu ungepflegt, um eine hastige Assimilation zu ermöglichen. Gegenüber dem Brauch der früheren Zeit wurden jetzt alle Nationalitäten zum Kriegsdienst verpflichtet, oft nur in der Weise, daß die Nichtmohammedaner als Dolmetscher dienten und aus den Beziehungen zu Deutschen und Österreichern hygienische Vorteile zogen oder als Arbeitssoldaten eingezogen wurden und so in gesteigertem Ausmaß der Verwahrlosung schutzlos preisgegeben wurden.

Tabelle V.  
Aufnahme und Todesfälle nach Nationalitäten.

Zeit	Nationalität	Zahl der Aufnahmen	Zahl der Todesfälle	Prozentsatz
Febr. 1916 bis Nov. 1918	Osmanen	1195	187	16·48%
desgl.	Griechen	346	83	24·00
„	Juden	121	19	15·7
„	Deutsche u. Österreicher	59	8	13·56
Febr. 1916 bis Okt. 1917	Armenier	15	3	20·00

Unsere Tabelle V kann nicht in dem Sinne verwendet werden, welchen Anteil die einzelnen Nationalitäten an den Erkrankungsziffern überhaupt nehmen. Denn ihre Aufnahme ist nur eine zufällige. Dagegen macht das Prozentverhältnis der Todesfälle Aussagen. Setzt man die mittlere Sterblichkeit auf 18 Prozent, so ergibt sich, daß die Türken, Juden und Deutsche sowie Österreicher unter dem Mittel bleiben. Über das Mittel hinaus gehen die Armenier und die Griechen.

Liegt die Berechtigung vor, eine differentielle Widerstandsfähigkeit der einzelnen Rassen anzunehmen? Sie ist vielfach behauptet worden. Gottschlich hat das zutreffende Material gesammelt und merkt an, daß er selbst in Ägypten eine Unterschiedlichkeit zwischen Eingeborenen und Europäern, Fürth und Kleienburg zwischen Chinesen und Europäern beobachtet haben. Ähnliche Verschiedenheiten sollen sich in verschiedenen Gefangenenlagern dargeboten haben, dergestalt, daß etwa unter den Russen keine Todesfälle, sehr zahlreiche aber unter den Einheimischen vorkamen. Besonders kraß trat der Gegensatz in der Epidemie in Pommern (Friedberger) hervor. Am auffallendsten ist, daß für die Juden Warschaws nur 5 Prozent Mortalität, für die christliche Bevölkerung dagegen 16 Prozent angegeben werden. Die letzte Angabe ist um so bemerkenswerter, als bereits Fracastoro, der erste klarehende Schilderer einer Fleckfieberepidemie, gleiches konstatiert.

Daß sich hier in dieser größeren Unempfindlichkeit ein sekundärer Rassencharakter darstellt, in der Art etwa, wie einzelne Bakterien gegenüber verschiedenen Tierspezies als Saprophyten, Halb- oder Ganzparasiten auftreten, wird nirgends behauptet. Fracastoro führt die Erscheinung auf die „kalte und trockene“ Natur zurück und erkennt dann die gleiche Ursache wie bei dem stärkeren Verschontbleiben der Weiber, die „an sich kalt und von dichterem Fleische“ sind. Die neuerlichen Deutungen nehmen eine in der Kindheit erworbene Immunität an, die in späterem Alter nur eine mildeste Erkrankung aufkommen läßt. Diese Erklärung bleibt ganz im Hypothetischen. Wir wissen nicht, ob nicht durch das Überstehen der Krankheit eine dauernde Immunität gesetzt wird ähnlich der nach den akuten Exanthenen. Die Gegengründe, die ältere Forscher anführen, erregen an sich schon einige Skepsis. Jedenfalls sagt die Seltenheit auch dieser Beobachtungen aus, daß sie keine Allgemeingültigkeit haben, die eine reguläre Erscheinung aus gigantischen Seuchenzügen erklären könnten. Die Annahme, daß die nach einer ausgesprochenen Krankheit hinterbliebene Immunität zwar eine neue typische Erkrankung, aber nicht immer eine leicht, abortive, nichtdiagnostizierbare Infektion verhindert (Rocha-Lima), ist hier nicht heranzuziehen: Bei der Scheu mit den Okkupationsbehörden und ihren als Schikane empfundenen Methoden (Desinfektion, Entlausung und Kontumazierung) in Berührung zu kommen, mußten sich solche verbläbten Formen der Überwachung entziehen. Die mindere Mortalität ist also auf vollentwickelte Erkrankungen zu beziehen! Schon in dieser Tatsache liegt der Zwang (vorzugsweise in der Judenstatistik), auf andere Faktoren zurückzugreifen. Der Grundfehler liegt wohl darin, daß nicht durchweg die Kindersterblichkeit gesondert behandelt wurde. Da sie bei

den furchtbaren durch die Enge, den Hunger und der Erkrankung geschaffenen Verhältnissen zumeist erkrankten — die Familien sind kinderreich und unter der Annahme einer relativen Immunität der Erwachsenen mußten die Kinder die ersten Opfer sein —, drückt natürlich ihre gleich Null zu setzende Sterblichkeitsziffer die allgemeine auf eine Zahl herab, die einen durchaus verfälschten Mittelwert ergibt. Daß dem so ist, läßt sich aus der Statistik von Martini erweisen. Er fand bei Juden und Christen die gleichen Krankheitserscheinungen, wie auch alle Komplikationen auf beide Volkstypen in gleicher Schwere und Häufigkeit verteilt waren. Durch Ausschaltung der Kinder ergab sich nun

männliche Christen	31·3	Prozent
weibliche Christen	18·1	„
männliche Juden	22·28	„
weibliche Juden	13·33	„

Die Zahlen sind in vielfacher Hinsicht interessant. Zunächst die vollkommene Beziehungslosigkeit zu den gemeinhin mitgeteilten Zahlen der Sterblichkeit fleckfieberkranker Juden im Osten (3 bis 5 Prozent!). Weiterhin aber zeigt das Verhältnis der Mortalität der männlichen Juden und der weiblichen Christen, daß die Gründe nicht in rassengemäßen, sondern in der Auswirkung jener Momente zu suchen sind, die eben auch die Frauen weniger schwer betroffen werden lassen. Dieser Vergleich wirft einfach die Hypothese der (durch Verlausung gewonnenen) Fleckfieberfestigkeit der Juden um. Entscheidend müssen zwei Faktoren sein: wie die Enge des innerlich gefestigten jüdischen Familienlebens der Weiterverbreitung der Krankheit Vorschub leistet, so sorgt die ideale Verbundenheit für eine frühzeitiger einsetzende und sorgsamere sanitäre Betreuung. Der Jude holt den Arzt früher und häufiger und ist nie im Zweifel, sein Letztes für einen erkrankten Angehörigen hinzugeben. Für ihn werden Stärkungsmittel besorgt, auch wenn die übrigen Mitglieder darben müssen. Für solche Zwecke hat auch der Ärmste einen Notgroschen, ist auch ein Fernstehender opferwillig. Sorge um Kranke und Hilflöse ist das nie verlassene Grundgebot der jüdischen Religion. Als zweites Moment spielt das Verhältnis zum Alkohol eine Rolle. Der östliche Jude ist unvergleichlich enthaltsamer als der östliche Pole, Litauer, Russe! Es ist bekannt, daß er auch andere hochfieberhafte Infektionskrankheiten — die wie die Pneumonie nicht mit der Verlausung zusammenhängen — leichter übersteht. Der Alkoholismus ist in Rußland in einer uns sonst unbekanntem Stärke verbreitet. Die gesetzten Schädigungen (anatomischer und wohl auch immunbiologischer Art) können durch die kurze aufgezwungene Karenzzeit nicht mehr beseitigt werden. Aus den Wechselwirkungen retardierender

und **aggravierender Momente** (Alkoholismus und Pflege, körperliche Arbeit und Heimarbeit, Feldarbeit und Handel und dem Grade der Geistigkeit) lassen sich die Zahlenreihen der beiden Volkstypen ungezwungener erklären, als durch die Supponierung einer relativen Immunität, die aber Erkrankungen nicht verhindert.

Diese Deutungen werden in unseren türkischen Zahlen bestätigt. Wir sehen, daß die deutschen und österreichischen Soldaten in ihren Todeszahlen weit unter dem Mittel bleiben. Daß die geringe Zahl der Behandelten (bis Oktober 1917 unter 16 Aufnahmen 2 Tote) nicht verfälscht, erkennt man durch die Benutzung der Aufnahmen von November 1917 bis November 1918. Hier kamen auf 43 nur 6 Tote gleich 13·6 Prozent. In der Türkei ist das Fleckfieber endemisch. Der eingezogene Soldat wird schlecht bekleidet, noch schlechter ernährt, aber dafür gut verlaust. Da nur die schwersten Fleckfieberfälle (und auch die nicht immer) aus den Kasernen herausgeholt werden, hat er immer Gelegenheit zu kleinen Infektionen. Jedenfalls stellt ihm gegenüber der deutsche Soldat den Typ des Absolut-Nichtimmunen dar. Und doch stehen unsere Zahlen weit unter denen der türkischen Soldaten! Und die Verhältnisse in den übrigen deutschen Lazaretten gaben das gleiche, vielleicht noch ein günstigeres Bild.<sup>1</sup> Warum? Der deutsche Soldat im Orient war pfleglich gehalten, gut und zweckmäßig gekleidet, kräftig ernährt, sauber untergebracht, sorgsam überwacht. Der türkische Soldat wurde in der Regel am 7. bis 10. Krankheitstag eingeliefert; halbnackt und hungernd in einer Bahre oft stundenlang durch Sturm und Regen getragen; meist aber schleppte er sich mit seinen 40° durch die Straßen. Der deutsche Soldat kam in der Regel nach dem initialen Schüttelfrost, spätestens am 3. Krankheitstag. Er wurde reichlich beköstigt, während es auch in unserem Lazarett nur mit täglichen Aufregungen gelang, der türkischen Verwaltung die nötigen Lebensmittel zu entreißen. So hoffnungslos die schwersten Fälle sind und jene, die in ihrem Verlauf oft überraschend schnell eine Läsion lebenswichtiger Zentren erfahren, so aussichtsreich wird selbst für mittelschwere Fälle frühzeitige Erfassung und sorgsamste Pflege. Es ist das Verdienst des Obersten Sanitätsoffiziers der deutschen Militärmission, Prof. Dr. Collins, diese Grundsätze (leider nur bei den Deutschen) zum Siege verholfen zu haben. Wie wesentlich sie sind auch innerhalb des Spieles der oft gegeneinander wirkenden Faktoren, erkennt man daraus, daß die nicht abstinenten in gleichen Durchschnittsalter stehenden Deutschen so ungleich besser fortkommen — 13·56 Prozent Mortalität — als die durchweg abstinenten

<sup>1</sup> Nach den Listen des Obersten Sanitätsoffiziers der Deutschen Militärmission in der Türkei kamen von Oktober 1916 bis Dezember 1918 auf 190 Fleckfieberfälle 20 Todesfälle = 10·5 Prozent.

Anatolier (der „gebildete“ Türke ist vielfach Schnapstrinker). Das Moment des Alkoholismus kann darum reiner erfaßt werden, wenn man die Zahlen bei den einzelnen türkischen Nationalitäten heranzieht. Denn ihre Angehörigen erlitten im übrigen das gleiche türkische Soldatenlos (schlechte Ernährung, Bekleidung in Lumpen, späte Einlieferung, schlechter Transport). Dabei erkennen wir sofort die scharfe Unterscheidungslinie. Die abstinenten Türken und die jedenfalls als Temperenzler zu bezeichnenden Juden mit 16·48 resp. 15·7 Prozent Mortalität — also unter dem Mittel (unter 8 muselmanischen Kriegsgefangenen nur 1 Todesfall) — gegenüber den Armeniern mit 20 Prozent (ihre Anzahl war im ganzen nur klein) und den trinkfrohen und weinseligen Griechen mit 24 Prozent. Mit anderen Worten: innerhalb einer Bevölkerung, die unter den gleichen Verhältnissen lebt, ist die Beziehung zum Alkoholverbrauch entscheidend für die Sterblichkeitsquoten im Fleckfieber. (Der Faktor des Alters verschwindet, einmal weil mehr als 90 Prozent unserer Patienten zwischen 16 und 45 Jahren war, und weil unter den kaum 10 Prozent der Lebensalter, die keine und höchste Mortalität boten, alle Volkstypen gleicherweise vertreten waren.)

##### 5. Die sozialen Verhältnisse.

Die zeitweilige Aufnahme von Zivilpersonen gestattet vielleicht die Bedeutung des sozialen Elends für die Lebensaussicht im Fleckfieber zu erkennen. Es würde über den Rahmen dieser Arbeit hinausstreben, wollten wir die Wirkung des Krieges auf die Lebensverhältnisse der Konstantinopeler Bevölkerung zeichnen. Es müßte ein grauenvolles Gemälde sein. Ein kleiner Kreis skrupelloser Kriegsgewinner, die behördlich gefördert durch die niederträchtigsten Methoden die Zufuhren aus Anatolien sperrt, die Sendungen von den Zentralmächten „akkapariert“ und alle Lebensmittel also auf eine „schwindelhafte“ Höhe treibt. Die Masse einer Großstadt ohne Industrie, Handwerk, Binnenhandel, Rohmaterialien und Fertigwaren, ohne Schutz gegen Ausbeutung, Hunger und Seuchen. Die staatliche Fürsorge beschränkt sich ausschließlich auf die (beinahe) tägliche und billige Abgabe eines Stückes (schlecht verbackenen, zeitweilig nur aus gestoßenem Mais bereiteten) Brot. Die zugeführten Zivilkranken (Bettler, Händler, Gelegenheitsträger — Luftmenschen) waren von der Straße, auf der sie zusammengebrochen herumlagen, aufgelesen worden. So unverantwortlich mit den Verteidigern des „Vaterlandes“ gewirtschaftet wurde, diesen Verstoßenen gegenüber können die Soldaten als etwas besser gestellt gelten. Nicht zu unterschätzen bleiben die Wohnungsverhältnisse, deren Bedeutung ja schon in jener Periode bekannt war, die den eigentlichen Überträger der Krankheit noch nicht wußte. Der Soldat war doch immer leidlich untergebracht, während die Unglück-

lichen, die der Tag auf die belebten Stadtteile hinauszog, nachts in den furchtbarsten Spelunken wohnen mußten. Infolge der ungeheuren Brände, die seit 1914 die Holzbauten ganzer Quartiere niederlegten, war eine schwere Wohnungsnot entstanden.

Tabelle VI.

Todesfälle nach der Nationalität, dem Militärstand und dem Durchschnittsalter.

S. = Soldaten, Z. = Zivilisten.

Zeit	Nationalität	Zahl der Aufnahmen	Zahl der Todesfälle	Prozent	Durchschnittsalter der Toten in Jahren	
Febr. 1916 bis Okt. 1918	Osmanen	S.	846	135	15·96	32 <sup>1</sup> / <sub>3</sub>
		Z.	41	10	24·37	48 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>
	Griechen	S.	176	35	19·89	33 <sup>2</sup> / <sub>3</sub>
		Z.	130	38	29·23	49 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>
	Juden	S.	55	7	12·73	34 <sup>2</sup> / <sub>3</sub>
		Z.	49	10	20·41	49 <sup>1</sup> / <sub>3</sub>
	Armenier	S.	9	1	11·11	35
		Z.	6	2	33·33	54 <sup>1</sup> / <sub>3</sub>

Tabelle VI läßt in diese Verhältnisse hineinblicken. Indem wir nun die Zivilpersonen von den Soldaten absondern, erkennen wir, daß die Sterblichkeit bei den Zivilisten aller Volkstypen mehr oder weniger stark über die Durchschnittszahl hinaussteigt. Sehen wir von den Armeniern ab, deren Gesamtzahlen zu klein sind, so bestätigt sich die Wirkung der sozialen Momente. Sehr lehrreich sind insbesondere die Erscheinungen bei den Juden. Sie geben als Soldaten noch eine wesentlich niedrigere Ziffer als die Türken; gehörte doch die weitaus größere Mehrheit zu jener Gruppe, die infolge einer besseren Wirtschaftslage und wegen ihrer großen Sprachkenntnisse — sie kennen die Landessprache und fast alle französisch — den deutschen Abteilungen als Dolmetscher angegliedert war. Die jüdischen Zivilpersonen, die aufgenommen wurden, stellen ihnen gegenüber ein verelendetes Menschenmaterial dar. Meist kleine Händler, Träger und Handwerker haben sie die Wucht des Krieges besonders schwer tragen müssen. Es entsprechen demgemäß 12·73 Prozent Todesfälle bei jüdischen Soldaten 20·41 Prozent bei jüdischen Zivilpersonen. Ebenso markant sind die Verhältnisse bei Griechen und Türken. Im ganzen ist die Mortalität ziemlich gleichgehend um etwa 10 Prozent höher. Gleichzeitig aber lassen die Zahlen erkennen, daß sich die für den Durchschnitt aufgezeigte Nuancierung innerhalb der verschiedenen Volkstypen auch für die Aufteilung nach dem Militärverhältnis durchsetzen: immer stehen die Griechen an erster Stelle. Damit ist zugleich gezeigt, daß

außer den sozialen Momenten noch eines hinzukommt, das aus den Lebensgewohnheiten steigt: Die Beziehung zum Alkohol.

Für den großen Unterschied zwischen Zivil- und Militärpersonen muß aber noch ein anderer Faktor eingesetzt werden. Das Lebensalter (Tabelle VI) ist nach mehrfacher Richtung hin wichtig. Sie zeigt, daß die Differenzierung nach den Nationalitäten und die Erklärungsversuche nicht durch Vernachlässigung des Alters getrübt werden dürfen. Das Durchschnittsalter der Soldaten ist für alle Volkstypen annähernd gleich; ebenso das der Zivilpersonen (wobei wir die Armenier nicht besonders berücksichtigen). Andererseits besteht zwischen den Zivilisten und den Soldaten eine Spanne von etwa 15 Jahren. Setzen wir hier die vorher festgestellte mittlere Sterblichkeit der einzelnen Jahrfünfte ein, so wäre man versucht, die Differenz zwischen Zivil und Militär einfach auf den Altersunterschied zurückzuführen. Und die Wirkung des sozialen Faktors als unwesentlich auszuschneiden, und zwar mit dem Recht, als die Abschattierung zwischen Soldaten und Zivil nur eine solche innerhalb des großen Elends war. Ohne darum eine Entscheidung in dieser Frage zu treffen, können wir nur den Eindruck festhalten, der eine auch über die Auswirkung des Alters hinausgehende Verschlechterung in den Sterbezahlen der Zivilisten gelten lassen will. Wir vergessen nicht, daß die Durchschnittsberechnung der Zivilisten den Nachteil hat, Kinder und Greise, die eine prinzipiell andere Mortalität bieten, zusammenzufassen; während sie beim Militär aus einem Zahlenmaterial gewonnen wird, das naturgemäß diese beiden Gegenpole nicht aufweist.

#### 6. Tod im Fleckfieber und an Nachkrankheiten.

Wir haben diese Verhältnisse in Tabelle VII zusammengestellt, nicht sowohl weil wir imstand wären, diese Frage mit unserem Material zu erledigen. Wir übersehen auch nicht, daß hierbei ein gewisser Schematismus obwaltet, insofern als wir die Teilung nach dem Prinzip vornahmen, ob der Tod bis zur Entfieberungszeit oder in der Rekonvaleszenzzeit statthatte. Im allgemeinen mag dieses Vorgehen den Tatbestand treffen; denn die lebensbedrohenden Komplikationen (wie Bronchopneumonien, auffallend große sterile Abzesse nach Kampferinjektionen, Herzschwäche) setzen erst in der zweiten Krankheitswoche ein, meist gegen ihr Ende und führen erst nach dem Abschluß des eigentlichen Fleckfiebers zum Tode. Vergleichsweise selten sind die Fälle, bei denen gewisse anatomische Veränderungen (besonders im zentralen Nervensystem und im Herzmuskel) sowie unerklärliche skorbutähnliche Kachexien nach der Entfieberung plötzlich oder schleichend letal wirken. Immerhin sollte diese Scheidung trotz der ihr anhaftenden Fehler nicht verabsäumt werden. Ist doch der Genius epidemicus



Tabelle VII.

Prozentverhältnis der Sterbefälle im Fleckfieber und an  
Nachkrankheiten, geordnet nach dem Alter.  
(März 1916 bis Oktober 1917.)

Altersklasse	Im Fleckfieber gestorben Prozent	An Komplikationen gestorben Prozent	Insgesamt gestorben
5—10	0.00	0.00	0
11—15	0.00	0.00	0
16—20	66.66	33.33	30
21—25	74.07	25.93	27
26—30	68.97	31.03	29
31—35	54.74	55.26	38
36—40	51.85	48.15	27
41—45	63.50	37.50	40
46—50	72.73	27.27	22
51—55	71.43	28.57	14
56—60	80.00	20.00	10
61—65	100.00	0.00	1
66—70	66.66	33.33	6
71—80	0.00	100.00	1

vielfach auch nichts anderes als der Ausdruck der in den einzelnen Epidemien verschieden stark ausgeprägten Komplikationen. In dieser Richtung läßt sich aussagen, daß wir z. B. im anatolischen Hochland (Ersingian) nahezu keine Mitbeteiligung von Seiten der Luftwege erheben konnten. Wir haben aus diesem Grunde auch die Befunde von Petruschky abgelehnt, die jedenfalls als spezifische Erreger den begleitenden Bronchopneumonien angeboten wurden. Andererseits wechselt die Neigung zu Abszessen (und zu Gangränen) in ganz ausgesprochener Weise nach den Orten, den Jahreszeiten und den Epidemien. Sie treten gehäuft durchaus nur zeitweilig auf. Es ist immerhin zu denken, daß die Aufteilung nach Todesfällen im Fleckfieber und solche durch Komplikationen die allgemeinen Sterblichkeitszahlen differenzieren und damit vielleicht die Sonderart einzelner Seuchenzüge schärfer erkennen läßt. Unser Material führt freilich nicht weiter. Es läßt (mit allen Zufälligkeiten aus kleinen Zahlen) irgendeine Gesetzmäßigkeit nicht ableiten. Ganz allgemein ist festzustellen, daß etwa ein Drittel aller Todesfälle auf die Komplikationen kommt und daß diese Komplikationen beziehungslos zum Alter sind. Die in den einzelnen Jahresklassen nach oben immer ansteigenden Todesfälle sind also nicht auf die Steigerung der Komplikationen, sondern auf die Auswirkungen des Alters zu beziehen.

### Zusammenfassung.

1. Die Laus überträgt das Fleckfieber. Auch eine Analyse der ätiologischen Vorstellungen der älteren Mediziner drängt in die engste Nähe dieser Erkenntnis.

2. Alle epidemiologischen Tatsachen treiben in die Irre, wenn sie nicht auf die Biologie der Laus bezogen werden können.

3. Die meisten Tatsachen können schon jetzt auf die Laus bezogen werden (plötzlicher Beginn der Seuche, Anschwellen usw.), wenn man die anamnesticen Aussagen unter dem Gesichtswinkel fremdartiger Mentalität, Scheu, Angst vor Strafe oder Kontumazierung u. dergl. skeptisch bewertet; weiterhin die Bedeutung der ambulanten, atypischen, fragmentären Fälle (Kinder!) berücksichtigt; wichtig ist, daß das Virus in den Läusen überdauert. Nicht auszuschließen ist eine gegenseitige Infektion (mit dem Kot) einzelner Läusegenerationen.

4. Nichtinfektion bei der Möglichkeit sich zu infizieren erklärt sich aus den verschiedenen Empfänglichkeiten für hämophage Insekten überhaupt, für die Läuse im Besonderen und hängt von der Frage ab, wann und warum die Läuse einen Wirtswechsel vornehmen.

5. Die Seuche in der Türkei ist infolge der Massenwanderung aus den endemischen Herden entstanden.

6. Es wird bestätigt, daß die Seuchen im Hochsommer zurückgehen. Ursache ist die gesteigerte individuelle Hygiene und die Beschädigung von Laus und Brut durch Licht, Hitze und die Feuchtigkeit der schwitzenden Menschen.

7. Die Sterblichkeit hängt nicht von dem mystischen Genius epidemicus ab. Die Zahlen in der Türkei entsprechen durchaus denen, die vor 50 Jahren aus Irland und England gegeben wurden (20 Prozent etwa).

8. Ein Einfluß der einzelnen Monate (etwa niedrigere Sterblichkeit am Anfang und Ende der Seuchen) ist nicht zu erkennen.

9. Entscheidend ist das Alter. Die Sterblichkeit der Kinder ist gleich Null. Die der Greise gleich 100 zu setzen. Innerhalb dieser Pole eine ziemlich gleichmäßig ansteigende Kurve.

10. Die Rasse hat auf die Sterblichkeit nur insoweit Einfluß, als die Beziehung zum Alkohol darin zum Ausdruck kommt. Die für die Juden behauptete mindere Sterblichkeit muß nicht aus der relativen Immunität — für die auch die ältere Literatur keine widerstandsfähigen Anhaltspunkte gibt —, sondern aus der Temperenz dieses Volkes erklärt werden. Die bis-

herigen Annahmen sind auch zahlenmäßig nicht bestätigt worden, wenn man die Sterblichkeit der Kinder (sehr kinderreiche der Ansteckung ausgesetzte Familien!) ausschaltet. In der Türkei haben die abstinenten und temperenzleischen Nationalitäten (Juden und Osmanen) die gleiche mindere Sterblichkeit gegenüber den weinseligen Griechen.

11. Entscheidend ist weiter die frühzeitige Unterbringung in ein Lazarett und die Art der Verpflegung: Die deutschen Soldaten weisen in der Türkei die geringste Fleckfiebersterblichkeit auf. Vielleicht ist das Moment zu berücksichtigen, ob ein einmaliger Biß einer infizierten Laus oder eine schwere Verlausung statthatte. (Vermitteln die „roten Läuse“ die schwersten Krankheitsformen?)

12. Der Einfluß der sozialen Verhältnisse läßt sich nicht deutlich erweisen, ist aber wahrscheinlich.

13. Um den Charakter einer Epidemie zu erkennen, muß eine Trennung der Sterbefälle vorgenommen nach Tod im Fleckfieber und durch Komplikationen. Unser Material zeigt nur, daß über ein Drittel aller Fälle durch Komplikationen sterben, und daß die stärkere Beteiligung der höheren Jahresklassen nicht auf die häufigen Komplikationen zurückführt.

Abgeschlossen 24. Juni 1919.

# Die Cholera an der Sinaifront 1917.

(Ein Beitrag zur Epidemiologie und Bekämpfung der Infektionskrankheiten.)

Von

Dr. **Huntemüller,**

a. o. Professor in Gießen,

derzeit. beratender Hygieniker der Sinaifront.

Bei Ausbruch des Krieges, der unsere Truppen im Osten bis tief nach Rußland hinein und im Süden über Bagdad und Jerusalem hinaus führte, mußte mit der Cholera-gefahr gerechnet werden, denn die Seuche hatte seit Anfang des Jahres 1902 von Indien aus wieder ihren Zug nach Europa angetreten und ist hier seitdem nicht wieder verschwunden. In Mekka, der Cholera-kontaktstelle zwischen Morgen- und Abendland, sowie in Jeddah, dem Hafen von Mekka, hatte sie unter den Pilgerzügen heftig gewütet und war trotz aller Vorsichtsmaßregeln nach Ägypten eingeschleppt, wo sie eine außerordentliche Verbreitung fand und fast 40000 Opfer forderte, aber seit Ende 1902 erloschen ist.

Obwohl F. Gotschlich in den Jahren 1905, 1906 und 1907 mehrfach, (6mal) im Darm von Mekkapilgern, die an Dysenterie gestorben waren, Cholera-vibrionen nachweisen konnte, ist es nicht zu einer erneuten Ausbreitung der Seuche in Ägypten gekommen. Dies mag wohl weniger in der Durchseuchung im Jahre 1902, als in einer Veränderung des Cholera-virus seinen Grund haben. Denn die aus dem Darm dieser Bazillenträger mit der Peptonanreicherung gewonnenen Vibrionen wurden wegen ihrer hämolytischen Eigenschaften vielfach nicht als spezifisch anerkannt, haben sich aber durch weitere nach dieser Richtung hin angestellte Untersuchungen als echte Cholera-vibrionen erwiesen.

Von Palästina und Syrien, wo es an dem für Ägypten organisierten internationalen Seuchenüberwachungsdienst fehlte, und wo es daher mehrfach zur Einschleppung der Cholera durch Pilger auf dem Wege der Hedjatzbahn kam, hat sich die Seuche dann 1903 nach Kleinasien verbreitet. Andererseits folgte sie den großen Karawanenstraßen von Samarkand und durchzog 1904 ganz Rußland, wo sie noch jetzt herrscht, und von wo es auch zu einzelnen Einbrüchen in Deutschland und Österreich gekommen ist.

An der Sinaifront herrschte sie schon im Jahre 1916, und zwar kamen im Juli und August etwa 300 Fälle bei der dritten Division des Ersten Expeditionskorps und im September etwa 80 Fälle in Bir Saba vor. Man hätte nun annehmen sollen, daß die Cholera bei dem regen Verkehr, der mit dem Yemen herrschte, von hier aus eingeschleppt worden wäre. Doch wurde sie im Jahre 1916 ebenso wie 1917 nachweislich von Truppen eingeschleppt, die zur Auffüllung und Verstärkung aus dem Norden kamen.

Anfang Mai 1917 starben in Konstantinopel 12 deutsche Kraftfahrer an Cholera<sup>1</sup>, so daß man hier eine größere Epidemie annehmen muß. Von Konstantinopel wurde dann die Seuche durch Truppen, die an die Front gingen, weiter verschleppt. Hauptsächlich kam es in Damaskus zu größerer Ausbreitung der Cholera, die auch auf die Zivilbevölkerung übergriff.

In Palästina waren in Wadi Sarar, an der Bahnstrecke Damaskus—Jerusalem und Abgangspunkt der Bahn nach Bir Saba, sowie in el Bire bei Ramalla, an der von Norden kommenden Heerstraße etwa 30 Kilometer von Jerusalem, Quarantänestationen eingerichtet.

Die Untersuchung der hier entnommenen choleraverdächtigen Stuhlproben wurde auf der bakteriologischen Abteilung des Hyg. Instituts in Jerusalem, dessen Leitung ich seit Ende Mai wieder übernommen hatte, ausgeführt. Bisher war noch keine Cholera nachgewiesen, als ich am 10. Juni auf die Nachricht, daß in Wadi Sarar 3 Cholerafälle vorgekommen seien, mit dem türkischen Etappenarzt von Jerusalem dorthin fuhr.

Von den 3 Kranken hatten sich inzwischen 2 wieder erholt; der Dritte machte einen schwerkranken Eindruck und bot ganz das Bild der Cholera im Stadium algidum. Der behandelnde türkische Arzt hielt die Fälle, im Gegensatz zum Quarantänearzt, nicht für Cholera. Er hatte in den Fäzes unverdaute rohe Bohnen gefunden, die die Soldaten jedenfalls aus Mangel an sonstiger Nahrung zur Stillung ihres Hungers genossen hatten.

Das Aussehen des Kranken aber: stark eingefallen, Haut trocken und in Falten abgehoben, Facies hippocratica, subnormale Temperatur, sowie der mikroskopische Befund von Vibrionen in dem allerdings nur in sehr geringer Menge entleerten Stuhl von schleimiger Beschaffenheit ließ mir die Diagnose Cholera als fast sicher erscheinen. Die genaue bakteriologische Untersuchung (Kultur, Agglutination) ergab aber, daß es sich nicht um den Kochschen *Vibrio der Cholera asiatica* handelte. Nach meinen Erfahrungen in der Türkei ist es mir jetzt nicht zweifelhaft, daß der Mann Hungers gestorben ist, wodurch auch das Stadium, das ich beobachten konnte, erklärt wird.

<sup>1</sup> Meggendorfer, Über eine abgeschlossene Choleraepidemie mit zahlreichen Mischinfektionen. *Zentralblatt f. Bakteriologie*. Orig. Bd. LXXX. H. 6.

Auch ist der Befund von Vibrionen im Stuhl, wie ich mich durch eine große Reihe von Untersuchungen überzeugen konnte, in diesen Gegenden im Gegensatz zu unseren deutschen Verhältnissen, nichts Besonderes, worüber später noch mehr gesagt werden soll.

Ähnliche Vibrionenbefunde konnte ich gemeinsam mit Sparmberg<sup>1</sup> im Sommer 1910 in den von mir eingerichteten Choleralaboratorium in Schillno an der Weichsel bei der Durchuntersuchung der Schiffer und Flößer machen, wobei unter etwa 8500 Stuhluntersuchungen nur 3mal Cholera-vibrionen, dagegen über 200 saprophytische Vibrionen gefunden wurden.

Da sich die Cholerafälle in Damaskus mehrten, fuhr Neschad Omar Bey, der Armeearzt der 4. Osmanischen Armee, nach dort, und es kam daraufhin der Befehl, daß in Wadi Sarar sämtliche von Norden kommende Truppen auf Cholera-vibrionen untersucht werden sollten.

Zur Durchführung der hierzu notwendigen Maßnahmen wurde ich auf Order von Djemal Pascha, dem Oberkommandierenden in Syrien und Palästina, am 15. Juni wieder nach Wadi Sarar geschickt. Bei meiner Rückkehr nach dort waren dann schöne gelbe Flaggen um den Quarantä-nep-latz angebracht. Die Sache funktionierte wohl in erster Linie so prompt, weil Enver und zugleich Djemal Pascha auf ihrer Reise an die Front am 16. Wadi Sarar passieren sollten, und der Türke für eine derartige Flaggen-parade sehr zu haben ist.

Die Lage der Quarantänestation war sehr gut gewählt: direkt an der Bahn, etwa 1000 m vom Bahnhof entfernt und nach diesem zu durch das hier jetzt allerdings trockene Flußbett abgegrenzt. Das Gelände stieg etwa 100 m vom Fluß entfernt an. Auf der Höhe wurden, etwa 300 m von der Quarantäne entfernt, zwei Zelte für Cholera-kranke aufgeschlagen. Später kam dann ein eigener Arzt zur Behandlung der Kranken und Impfung der ankommenden und nachweislich in den letzten 6 Wochen nicht gegen Cholera geimpften Truppen, während der Überwachungsarzt nur die Quarantäne unter sich hatte (s. Lageplan).

Zwischen den Cholera-krankenzelten und den im Wadi lagernden Gros der Isolierten wurden Zelte für die Vibrionenträger errichtet.

Die bakteriologischen Untersuchungen wurden im Roten Halbmond-Lazarett ausgeführt, das etwa 1000 m östlich vom Bahnhof Wadi Sarar, 20 Minuten von der Quarantänestation entfernt lag, und wo ich in der lebenswürdigsten und gastfreiesten Weise vom Chefarzt Dr. Ferid Bey aufgenommen und mir außer einem Wohnzelt auch das Laboratoriumszelt des Lazarettes zur Verfügung gestellt wurde.

<sup>1</sup> Sparmberg, Untersuchungen über Vibrionen. *Diese Zeitschrift*. 1911. Bd. LXX.

Zunächst wurden nur die Mannschaften mit Darmerscheinungen bakteriologisch untersucht, und zwar habe ich zu diesem Zwecke das von mir in Schillo im Jahre 1910 ausgearbeitete und an anderen Stellen auch vielfach erprobte Verfahren (Peptonwasserkultur und nach 12stündiger Anreicherung im Brutschrank: Dieudonnéplatte) zur Anwendung gebracht und konnte auf diese Weise bald bei 2 auch klinisch verdächtigen Fällen Cholera-vibrionen feststellen. Die Krankheit verlief bei diesen Patienten aber sehr leicht und ging bald in Genesung über, was wohl in erster Linie der Choleraschutzimpfung zu verdanken war.

Auf diese Weise konnten aber Bazillenausscheider, die keine klinischen Symptome boten, dem Nachweise entgehen; es sollten daher jetzt sämtliche Mannschaften auf Vibrionen untersucht werden. Ich machte dabei von einer Methode Gebrauch, die mir von Dr. Goldberg, dem Vorsteher der bakteriologischen Abteilung am Jerusalemer Institut, sehr empfohlen war. Das Verfahren, das in Frankreich vielfach angewendet wird und den türkischen Bakteriologen, die ich sprach, und die ihre Ausbildung meist in Frankreich erhalten hatten, sehr geläufig war, ist bei uns meines Wissens nicht bekannt. Es besteht in einer Anreicherung des Cholera-Stuhles in einprozentigem Peptonwasser, dem 2 Prozent Gelatine hinzugefügt wird. Das Peptongelatinewasser wird vorsichtig etwa 5 cm hoch über das Stuhlmaterial geschichtet und bei 37 Grad gehalten.

Durch die beigefügte bei 37 Grad flüssige Gelatine wird die Beweglichkeit der Stuhlbakterien gehemmt, und die sehr beweglichen und Sauerstoff liebenden Vibrionen vermögen durch die 5 cm hohe Schicht schneller durchzudringen als die übrigen Bakterien, so daß man nach etwa 6 bis 8 Std. an der Oberfläche nur Vibrionen nachweisen kann, falls diese im Stuhl vorhanden waren.

Mir hat diese Methode bei meinen Untersuchungen auch gute Dienste geleistet. Ich verzichtete bei der Menge der Untersuchungen auf die weitere Identifizierung der auf diese Weise gefundenen Vibrionen durch das Plattenverfahren und begnügte mich mit dem Nachweis von Vibrionen, ohne sie weiter zu identifizieren. Die mikroskopische Untersuchung im hängenden Tropfen wurde nach etwa 8 bis 14stündigem Bebrüten bei Zelttemperatur, die 25 bis 37 Grad C betrug, ausgeführt. Die Elektivität wurde durch das längere Bebrüten allerdings geringer, aber die Möglichkeit des Nachweises größer.

Um die auch so noch sehr reichliche Arbeit bewältigen zu können, wurden je 10 Stuhlproben in einem Gefäß verarbeitet und nach obiger Methode untersucht. Wurden Vibrionen festgestellt, so wurden die betreffenden 10 Leute isoliert und nochmals einzeln untersucht, und die Iso-

lierung und Untersuchung so lange fortgesetzt, bis die Vibrionen bei drei aufeinander folgenden Untersuchungen nicht mehr aufgefunden werden konnten, was meist schon nach wenigen Tagen der Fall war.

Ich führe das schnelle Verschwinden der saprophytischen Vibrionen darauf zurück, daß die Leute im Quarantänelager nur abgekochtes Wasser zu trinken bekamen. Die Vibrionen gelangen nämlich mit dem Trinkwasser, das in diesen Gegenden, wie ich unten noch näher auseinandersetzen werde, wohl stets Vibrionen enthält, in den menschlichen Darm und werden, da sie hier meist keine günstigen Lebensbedingungen finden, bald wieder ausgeschieden.

Wie leicht es aber zu einer Übertragung der Cholera in diesen Gegenden kommen kann und wie gering das Verständnis der Ärzte für die Gefahren der Seuchenübertragung war, konnte ich bei dieser Gelegenheit beobachten. Alle Anordnungen wurden nach dem Schema und nicht im Geiste der Verordnung gemacht. Die Verabreichung von abgekochtem Wasser, obwohl einwandfreies Wasser aus einem von der Bahngesellschaft angelegten Brunnen zur Verfügung stand, war schon vor meiner Ankunft angeordnet. Das Wasser wurde in Wasserwagen herangefahren, abgekocht und 3mal täglich ausgegeben. Die Ausgabe geschah in der Weise, daß die Mannschaften zum Wasserfassen geführt wurden, und jeder einen Becher voll Wasser erhielt. Da nun sehr wenige Becher vorhanden waren, so mußte eine große Zahl der Leute aus dem gleichen Becher trinken, ohne daß dieser ausgespült, geschweige denn desinfiziert wurde. Außerdem erhielt jeder seine Feldflasche frisch mit Wasser gefüllt. Daß auf diese Weise der Übertragung von Cholerakeimen die beste Gelegenheit gegeben war, war dem Quarantänearzt angeblich nicht zum Bewußtsein gekommen. Auf meine Anordnung hin wurden dann die Becher eingezogen und das Wasser nur in den Feldflaschen abgegeben, die jeder besaß, und die dann nach dem Austrinken wieder frisch gefüllt wurden.

Noch ein anderer Mißstand mußte abgestellt werden. Die Stuhlentnahme wurde zunächst in der Weise gehandhabt, daß die Mannschaften ihren Stuhl einzeln in ein Nachtgeschirr absetzten, von denen etwa 1 Dutzend zur Verfügung stand, und die nach jedesmaligem Gebrauch mit kochendem Wasser wieder desinfiziert werden sollten. Da sich aber bei den Untersuchungen die positiven Vibrionenbefunde häuften, und sich fast in jedem Stuhl Vibrionen nachweisen ließen, so mußte ich diesen Befund auf Rechnung der mangelhaften Desinfektion des Nachtgeschirres setzen und ließ von da ab den Stuhl, da zu diesem Zwecke keine Pappteller wie in Schillno zur Verfügung standen, auf Zeitungspapier entleeren, das dann in einer tiefen Grube mit Kalk desinfiziert und vergraben werden sollte. Als ich am nächsten



Morgen zur Quarantäne ging, trug der Wind, der um diese Zeit schon ziemlich heftig eingesetzt hatte, mir etwa in der Mitte zwischen Bahnhof und Quarantäne eine große Menge mit Kot beschmutztes Zeitungspapier entgegen, so daß einer Verbreitung von Cholerakeimen Tür und Tor geöffnet waren. Um diese Gefahr zu beseitigen, wurde jetzt das mit Kot beschmutzte Papier sofort nach der Entnahme in einen mit Kalkwasser gefüllten Bottich getaucht, dessen Inhalt dann vergraben wurde. Ich erwähne diese Einzelheiten, um zu zeigen, mit welchen Schwierigkeiten man hier zu kämpfen hatte, und wie man sich um jede Kleinigkeit des Betriebes kümmern mußte, um großes Unheil zu verhüten.

Bis Ende Juni waren etwa 5000 Cholerastuhluntersuchungen auf diese Weise ausgeführt und eine große Zahl von Vibrionenausscheidern aufgefunden und bis zum Verschwinden der verdächtigen Keime isoliert, als von der Front aus dem Ortslazarett in Tell Scheria, dem Sitz des Oberkommandos, ein Cholera verdächtiger Stuhl von einem Offizier eingesandt wurde, der, von Damaskus kommend, dort erkrankt war. In dem Stuhl ließen sich durch das Plattenverfahren Choleravibrionen nachweisen. Auf die Meldung dieses positiven Falles hin wurden von verschiedenen Stellen der Front Wasserproben, 42 an der Zahl, zur Untersuchung auf Choleravibrionen eingeschickt.

Da in allen diesen Wasserproben, durch das Peptonanreicherungsverfahren, Vibrionen festgestellt und noch bei mehreren verdächtigen Stuhlproben von der Front Choleravibrionen gefunden werden konnten, so kehrte ich nach Jerusalem zurück, da eine Quarantäne nach der jetzt verseuchten Front überflüssig war. Einmal, um die Wasserproben genauer zu untersuchen, als es im Zeltlaboratorium in Wadi Sarar möglich war, und ferner wegen dieser neuen Wendung der Dinge mit dem Armeearzt bzw. seinem Stellvertreter in Jerusalem Rücksprache zu nehmen. Die Cholerauntersuchung in Wadi Sarar wurde von meinem Assistenten weitergeführt, der später durch einen türkischen Bakteriologen abgelöst wurde.

Was nun zunächst die Wasseruntersuchungen anbetrifft, so war die Dieu-donnéplatte für diese Zwecke weniger brauchbar. Sie ist ja kein Elektivnährboden für Cholera, sondern für Vibrionen und hatte schon bei den Stuhluntersuchungen hier manchmal versagt. Die Cholerakolonien sind nämlich auf der Blutalkalipatte von denen der saprophytischen Vibrionen wenig oder gar nicht zu unterscheiden, so daß Cholerakolonien, wenn sie in geringer Zahl neben saprophytischen Vibrionenkolonien auf den Platten vorkamen, leicht übersehen werden konnten. Auch wuchsen darauf vielfach große Stäbchen in großer Zahl, die, wenn auch gut am Wachstum kenntlich, doch einzelne Cholerakolonien überwuchern und überdecken konnten.

Der Nachteil der Dieudonnéplatte, daß sie erst nach 24stündigem Aufbewahren brauchbar wird, läßt sich dadurch vermeiden, daß man etwa 1 bis 2 Monate alte Blutalkalilösung verwendet, die, mit Wattebausch verschlossen, bei Zimmertemperatur gestanden hatte und hin und wieder geschüttelt wurde. Nach dieser Zeit ist das das Cholerawachstum schädigende Ammoniak verschwunden, und die mit dieser alten Lösung angefertigten Platten sind daher sofort brauchbar. Zu lange offen aufbewahrtes Blutalkali verliert seine Elektivität. Um daher die Verdunstung oder Absättigung des Ammoniaks durch die Kohlensäure der Luft zu verhindern, muß man die Lösung nach etwa 1 bis 2 monatigem Stehen (die einzelnen Blutalkalilösungen zeigen ein verschiedenes Verhalten), wenn sie ein gutes Wachstum für die Choleravibrien bieten, ohne daß die Elektivität gelitten hat, gegen den Zutritt der Luft abschließen. Ich habe die gut wirksame Blutalkalilösung in verkorkten Weinflaschen aufbewahrt und hatte so jederzeit eine sofort brauchbare Lösung zur Verfügung. Diese Beobachtungen habe ich schon in meinem Bericht über meine Tätigkeit bei der Choleraüberwachung in Schillno an der Weichsel im Jahre 1910 niedergelegt, der aber leider nicht zur Veröffentlichung gekommen ist.

Neuerdings empfehlen van Loghem und Nieuwenhuyse<sup>1</sup>, die Blutalkalilösung mit Paraffinun liquidum zu überschichten, die Lösung soll dann schon nach 7 bis 14 Tagen brauchbar sein und ihre Elektivität über 10 Monate beibehalten.

Ich habe, von der Annahme ausgehend, daß das Ammoniak der Blutalkalilösung bei längerem Stehen durch die Kohlensäure der Luft gebunden wird, eine sofort brauchbare Lösung dadurch zu gewinnen versucht, daß ich Kohlensäure, die ja im Kippschen Apparat aus Marmor und Salzsäure oder aus einer Kohlensäurebombe leicht zu beschaffen ist, durch die frisch bereitete Blutalkalilösung für einige Stunden durchleitete. Über diese Versuche, die unter meiner Leitung im Hygienischen Institut zu Jerusalem von Herrn Dipl.-Ing. Behringer ausgeführt wurden, soll an anderer Stelle berichtet werden.

Da aber, wie oben gesagt, der Dieudonnéagar wegen des häufigen Vorkommens von saprophytischen Vibrien in diesen Gegenden weniger leistete als der gewöhnliche stark alkalische Agar, auf dem sich die Cholera-kolonien meist deutlich von den anderer Vibrien abgrenzen ließen, habe ich für die weiteren Untersuchungen auf die Dieudonnéplatten verzichtet und besonders auch bei den Wasseruntersuchungen wieder auf die stark alkalische Agarplatte zurückgegriffen. Eine Statistik über den positiven

<sup>1</sup> *Zentralblatt f. Bakteriologie*. I. Abt. Orig. Bd. LXXX. H. 6.

Befund von Choleravibrionen im Stuhl mit Hilfe der Dieudonné-, der stark Alkaliplatte und mit dem Peptonwassergelatineverfahren wurde vom csm. San.-Hauptmann Dr. Nazareth im Institut in Jerusalem geführt, leider aber beim Rückzuge verloren.

Es ließen sich aber auch auf diese Weise keine Choleravibrionen in den von der Front übersandten Wasserproben nachweisen, dagegen wurden aus allen 42 Brunnen, in manchen sogar verschiedenartige saprophytische Vibrionen gezüchtet. Ich habe mir diese Brunnen später bei meinen wiederholten Reisen an die Front sämtlich angesehen. Sie waren fast alle einwandfrei unter der Leitung eines Geologen gebaut, der früher jahrelang in Südwestafrika derartige Anlagen geschaffen hatte. Es handelte sich meist um Rohrbrunnen, die bis 80 m tief in das Grundwasser hinab reichten. Nur in den Flußtälern (Wadi-Scheria) lag das Wasser oberflächlicher und wurde hier durch Göpelwerke heraufbefördert, während das Pumpwerk sonst durch Petroleummotore betrieben wurde. Eine spätere Verunreinigung dieser Brunnen durch menschliche Exkremente war so gut wie ausgeschlossen.

Wegen der gegen die Ausbreitung der Cholera weiter zu ergreifenden Maßnahmen fand im Hygienischen Institut eine Besprechung statt: mit dem stellvertr. Armeearzt, türkischen Etappenarzt, k. und k. Stabsarzt Dr. von Schrötter, San.-Major Dr. Hegler, dem beratenden Hygieniker, und Dr. Goldberg, dem Leiter der bakteriologischen Abteilung des Instituts. Es wurde beschlossen, die Quarantäne bei Wadi Sarar aufrecht zu erhalten und, da die Truppentransporte von Norden ziemlich aufgehört hatten und die Cholera in Damaskus ziemlich erloschen war, in erster Linie eine Quarantäne für die von der Front Zurückkehrenden einzurichten, um besonders Jerusalem und das Hinterland von der Seuche frei zu halten. Hier sollte die Zivilbevölkerung kostenlos gegen Cholera geimpft werden und niemand die Stadt betreten oder verlassen, der nicht ein Zeugnis über die in den letzten 6 Wochen erfolgte Impfung beibringen konnte.

Ich fuhr darauf nach Wadi Sarar, um die Quarantäne hier weiter auszubauen. Es bedurfte erst einer ziemlich energischen Aufmunterung des türkischen Etappenkommandanten, der durch aktive und passive Resistenz die Arbeit in der Quarantäne zu unterbinden suchte, sowie des Hinweises, daß ich im direkten Auftrage von Djemal Pascha komme, um die in Jerusalem besprochenen Maßregeln durchzuführen. Den Lageplan sowie die von mir verfaßte Dienstanweisung für die Quarantäne in Wadi Sarar lasse ich hier folgen (s. Fig. 1):

In türkischer Übersetzung erhielt ein Exemplar der Quarantänearzt, ein Exemplar der Etappenkommandant und ein weiteres der Bahnhofsvorstand.

1. Jeder, der die Quarantäne betritt und nachweislich nicht in den letzten 6 Wochen gegen Cholera geimpft ist, wird gegen Cholera geimpft.

Ausnahmen können nur bei Kranken und den Personen gemacht werden, bei denen nach ärztlichem Gutachten die Impfung eine Schädigung der Gesundheit bedeuten würde.

2. Die aus der Richtung Damaskus kommenden Reisenden werden östlich der Bahn untergebracht und nur dann bakteriologisch untersucht, wenn sie Durchfall oder sonstige Symptome haben, die für Cholera sprechen. Falls sich keine Verdächtigen unter ihnen befinden, kann die Reise nach

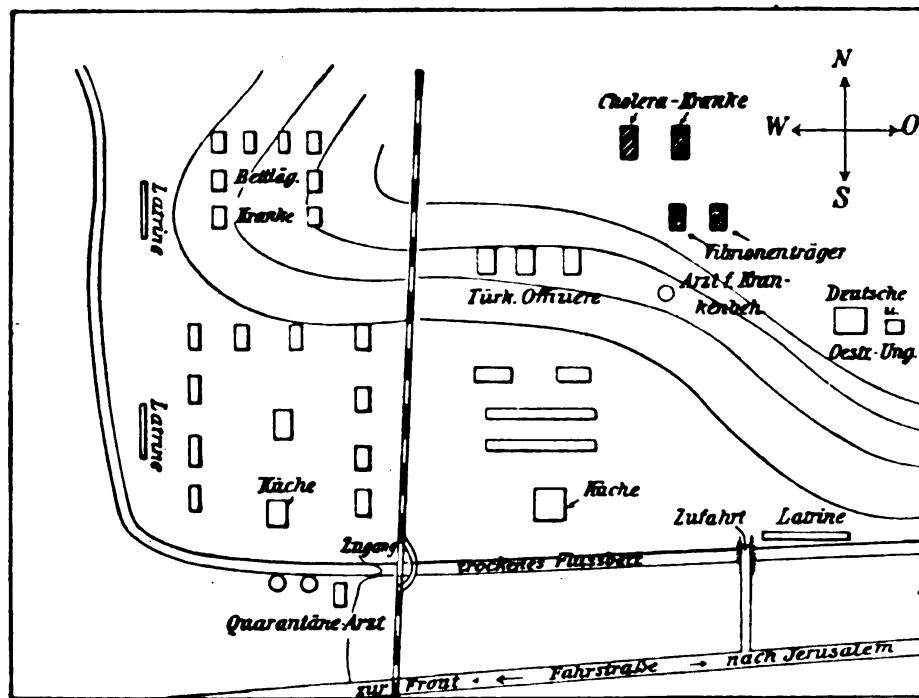


Fig. 1.

Lageplan der Quarantäne Wadi Sarar.

2 Tagen, sonst nach Isolierung der Verdächtigen nach weiteren 2 Tagen, also nach 4 Tagen, fortgesetzt werden.

Ist unter den Reisenden in den letzten 4 Tagen eine Choleraerkrankung vorgekommen, so ist die Truppe (bzw. die Mitreisenden) bakteriologisch durchzuuntersuchen.

3. Bei den von der Front kommenden Soldaten usw. ist eine Stuhluntersuchung erforderlich, und zwar werden die Leute, die Durchfall haben, einzeln, die übrigen zu je 10 in einem Gefäß untersucht.

Die Entnahme der Stuhlprobe geschieht am Tage nach der Choleraimpfung, falls diese stattfand.

Die Unterbringung der von Süden kommenden erfolgt westlich der Bahn, für schwerer Erkrankte stehen hier 50 Betten bereit. Die Verwundeten kommen sofort in das Lazarett des Roten Halbmondes und bleiben hier isoliert, bis die Stuhluntersuchung auf Cholera negativ war.

4. Für die durchreisenden deutschen und österreichisch-ungarischen Heeresangehörigen finden diese Bestimmungen sinngemäße Anwendung.

Ihre Unterbringung erfolgt in Zelten auf dem östlichen Flügel des Quarantänelagers.

Ihre Verpflegung, sowie die der Kranken in der Quarantäne, wird vom Roten Halbmond-Lazarett übernommen.

5. Werden durch die bakteriologische Untersuchung Vibrionenträger gefunden, so bleiben diese so lange isoliert, bis die Vibrionen aus ihrem Stuhl verschwunden sind.

Erkrankte und Vibrionenträger können erst dann aus der Quarantäne entlassen werden, wenn die 3malige Stuhluntersuchung ein negatives Ergebnis hatte.

Über die stattgefundene Impfung und die Entlassung aus der Quarantäne ist vom Quarantänearzt eine Bescheinigung auszustellen.

6. Eilige Transporte können Wadi Sarar ohne Aufenthalt passieren, doch müssen sich alsdann die betreffenden Personen in ihrem Bestimmungsort in Bethanun, Tell-Scheria, Jerusalem usw. einer Quarantäne unterziehen.

Folgende Verhaltensmaßregeln bei Cholerafahrd wurden in den deutschen Zelten, sowie auf türkisch in den türkischen Offizierszelten ausgehängt:

Den besten Schutz gegen die Cholera bietet die Cholerashutzimpfung.

Dieser Schutz tritt aber nicht sofort nach der Impfung ein, sondern erst später und ist etwa am 10. Tage am stärksten, um dann ganz allmählich wieder abzunehmen. In den ersten 4 Tagen ist die Empfänglichkeit für die Krankheit eher noch gesteigert. Es ist daher dringend anzuraten, besonders während dieser Zeit alles zu vermeiden, was den Magendarmkanal schädigen und die normale Widerstandskraft gegen die Krankheit herabsetzen kann.

Hierher gehört Mäßigkeit im Essen und Trinken. Vor dem Genuß von Alkohol in größeren Mengen sowie von frischem Obst ist dringend zu warnen. Gekochtes Obst ist dagegen der Gesundheit sehr zuträglich.

Wasser darf nur in abgekochtem Zustande, am besten als Tee oder Kaffee, auch abgekühlt genossen werden.

Wie oben gesagt, hatte der Zuzug von Truppen aus dem Norden ziemlich aufgehört, dagegen setzte der Rücktransport von verwundeten und kranken Soldaten von der Front in verstärktem Maße ein.

Bei den von Norden kommenden Truppen wurden nur noch selten Choleravibrionen nachgewiesen, unter den wenigen war auch ein österreichischer Hauptmann, der auf Befragen angab, daß er vor etwa 4 Tagen in Rajak einen sehr unangenehmen Magendarmkatarrh mit Erbrechen überstanden habe, und ganz erstaunt war, als ich ihm auseinandersetzte, daß es sich bei diesem von ihm für harmlos gehaltenen Brechdurchfall aller Wahrscheinlichkeit nach um Cholera gehandelt habe. Auch bei seinem Burschen wurden Choleravibrionen, allerdings nur bei einer Untersuchung, gefunden. Beide konnten nach einem Aufenthalt von etwa 14 Tagen als vibrionenfrie entlassen werden. Das leichte Überstehen der Cholera möchte ich neben der individuellen Widerstandskraft auf das Konto der Choleraimpfung setzen, die sich bei den gutgenährten und daher widerstandsfähigen deutschen und österreichisch-ungarischen Heeresangehörigen, wie ich später noch auseinandersetzen werde, vorzüglich bewährt hat.

Dagegen hat die Impfung bei Leuten, die schon Choleravibrionen aufgenommen hatten, oder kurz nach der Impfung aufnahmen, mehrfach einen Choleraanfall zur Auslösung gebracht. Die Frage, ob es sich hierbei um eine allgemeine Resistenzherabsetzung oder eine spezifische Reaktion im Sinne der Bailschen Aggressine handelt, möchte ich noch offen lassen. So konnte ich vielfach beobachten, daß auf diese Weise latente Fälle zum Vorschein kamen, die vorher ganz gesund auf die Impfung hin mit einem wenn auch nur leichtem Choleraanfall reagierten und auf diese Weise als Bazillenausscheider festgestellt werden konnten. Diese Befunde, die auf das Vorhandensein einer sog. *négativen* Phase bei der Impfung zurückzuführen ist, habe ich dann in der Weise zum Nachweis der Bazillenausscheider zu verwenden gesucht, daß ich die Stuhluntersuchung am Tage nach der Impfung, falls diese stattfand, ausführen ließ. Es trat bei den Bazillenausscheidern nämlich am Tage nach erfolgter Impfung meist diarrhöischer Stuhl auf, in dem dann die Choleravibrionen leicht nachgewiesen werden konnten. Manchmal wurde allerdings durch die Impfung auch eine schwerere Choleraerkrankung ausgelöst, und so ist eine deutsche Schwester im Jahre 1916 in Bir Saba kurz nach der Impfung erkrankt und gestorben.

Die genaue Zahl der in der Quarantäne vorgekommenen klinischen Cholerafälle, die sich auf etwa 30 bezifferten, kann ich nicht angeben, da die Aufzeichnungen hierüber verloren gingen. Die Mortalität betrug 50 Prozent, trotzdem eine ganze Reihe leichter Erkrankungen darunter waren. Diese hohe Mortalität möchte ich einmal auf das Konto der geringen körperlichen Widerstandskraft der Truppen infolge von Unterernährung setzen, dann aber auch der Behandlung der Kranken zur Last legen. Die einzige Behandlung, die die Kranken erfuhren, war Teediät; Medikamente, wie etwa

Bolus oder Tierkohle, waren nicht vorhanden. Da wir von den für die deutschen Truppen vorhandenen Arzneimitteln keine größeren Quantitäten abgeben konnten, so ließ ich im Hygienischen Institut in Jerusalem Tierkohle aus Rinderblut herstellen, doch fielen diese Versuche nicht zur Zufriedenheit aus. Ein Instrumentarium zur intravenösen Injektion von Kochsalzlösung wurde von Ferid Bey, dem Chefarzt des Roten Halbmond-Lazarettes, in zuvorkommender Weise dem Quarantänelazarett zur Verfügung gestellt, aber m. E. nach niemals angewandt.

Die Kranken lagen auf ihren Feldbetten ohne Klagen, geduldig, ergeben in ihr Schicksal, von 2 Wärtern betraut, deren Hauptaufgabe darin bestand, die Umgebung der Kranken mit Kalkwasser zu besprengen. 2 Kranke, die etwas deutsch sprachen, klagten mir, daß sie nichts zu essen bekämen. Sie waren mit ihrem an Ruhr erkrankten Herrn, einem deutschen Offizier in türkischen Diensten, im Lazarett in Tell-Scheria gewesen, wo die ersten Cholerafälle an der Front vorkamen, und erkrankten einen Tag nach erfolgter Impfung und Verlassen des Lazarettes, das aufgelöst wurde, an Cholera, die aber wohl infolge ihrer guten Körperkonstitution, sie waren als Diener des deutschen Offiziers besser gepflegt, in Genesung überging. Sie hielten es auch nicht lange im Quarantänelazarett aus, sondern waren, kaum genesen, plötzlich verschwunden, niemand wußte wohin.

Den behandelnden Arzt habe ich bei meinem Rundgang niemals in den Krankenzelten getroffen. Er machte sich meist bei den Vibrionenträgern zu schaffen, die natürlich auf irgendwelche klinischen Symptome hin beobachtet werden mußten, und kam wohl nur in meiner Begleitung zu den Cholerakranken. Als Jude hatte er auch wenig Interesse daran, dem türkischen Staate Soldaten zu erhalten, ebensowenig wie der Quarantänearzt, ein Armenier, denn die türkischen Ärzte drängten sich nicht zu diesem gefährlichen Posten. Ich konnte den Dienstfeiern der Herren nur dadurch wachhalten, daß ich drohte, sie an die Front schicken zu lassen, wenn irgendwelche Nachlässigkeiten im Dienste vorkämen.

An der Front hatte inzwischen die Cholera weiter um sich gegriffen, und ich wurde durch ein Telegramm des leitenden Sanitätsoffiziers San.-Major Dr. Jörns an Stelle des an Typhus erkrankten San.-Majors Dr. Hegler nach dort gerufen, um zu retten, was noch zu retten war.

Wie schon erwähnt, war die Cholera an der Front im Ortslazarett in Tell-Scheria bei einem von Damaskus kommenden Offizier der Telegraphenkompanie festgestellt und hatte sich hier sehr schnell verbreitet, so daß innerhalb 6 Tagen 24 Fälle zur Beobachtung kamen. Nach den Zuständen, die ich in dem Lazarett selbst später noch vorfand, war das kein Wunder. Leider wurde das Lazarett eben wegen dieser Cholerafahre geräumt und die

Seuche durch die bei dieser Gelegenheit zur Entlassung gekommenen Mannschaften in die Truppenteile verschleppt.

Tell-Scheria lag etwa in der Mitte der Front, die sich von Bir Saba nach Gaza hinzog, und war bis zum Ausbruch der Cholera auch Sitz des Oberkommandos der Sinaifront, das daraufhin nach Hudsch in die Nähe von Gaza verlegt wurde. Lazarette waren hauptsächlich in Bir Saba, Tell-Scheria und Beth-Hanun bei Gaza eingerichtet, denen auch bakteriologische Feldlaboratorien angegliedert waren. Und zwar war in Bir Saba ein bakteriologisch ausgebildeter k. und k. Fähnrich, in Tell-Scheria, zugleich als Leiter des deutschen Hauptverbandplatzes, Assistenzarzt Dr. Saphra und in Beth-Hanun San.-Hauptmann Dr. Kanaan tätig, früher Assistent am Hygienischen Institut in Jerusalem. Die erforderlichen Nährböden usw. erhielten die Laboratorien von dem Hygienischen Institut zu Jerusalem.

Als ich am 1. August im Hauptquartier eintraf, hatte die Cholera schon eine ziemliche Verbreitung gefunden, einmal in Tell-Scheria selbst unter den hier lagernden Etappenformationen und den in der Nähe lagernden Truppen des 20. Armeekorps und dann weiter auf dem linken Flügel bis Bir Saba und den rechten Flügel des 20. Korps bis Kufieh bei der 54. I.-D. übergriffen. Hier fand die Seuche besonders in einer Genesungskompagnie einen günstigen Boden zu ihrer Ausbreitung. Da infolge der anstrengenden Schanzarbeit und schlechten Ernährung stets große Ausfälle unter den Fronttruppen vorkamen, die nur schwer wieder zu ersetzen waren, hatte sich der Divisionskommandeur, ein deutscher Oberstleutnant, in der Weise zu helfen gesucht, daß er die erholungsbedürftigen Mannschaften der Division in einer Kompagnie vereinigte und hinter die Front zurücknahm. Da nun für diese Mannschaften die für die Front bewilligten Zulagen fortfielen, so war ihre Ernährung ganz unzureichend. Sie wurden daher leicht eine Beute der Cholera und die Mortalität stieg hier bis auf etwa 80 Prozent, obwohl sämtliche in den letzten 2 Monaten gegen Cholera geimpft waren. Es mag hinzukommen, daß das Trinkwasser aus den Brunnen, der diesen Truppen zur Verfügung stand, etwas brakig war und dadurch vielleicht noch eine Schädigung des Darmtrakts gesetzt wurde. Diese Fälle bilden den Gipfel der Kurve vom 4. bis 8. August.

Eine bakteriologische Feststellung der Cholera ist in sehr vielen Fällen nicht erfolgt, doch glaube ich, daß in unserer Kurve eher zu wenig als zuviel Fälle erscheinen, denn gerade die leichteren Fälle, die oft nur bakteriologisch zu diagnostizieren sind, sind der wohl nicht immer sehr eingehenden klinischen Beobachtung entgangen, so daß also nur klinisch ausgeprägte Cholerafälle zur Beobachtung kamen.

Hierauf ist auch wohl die hohe Mortalität von etwa 60 Prozent (403



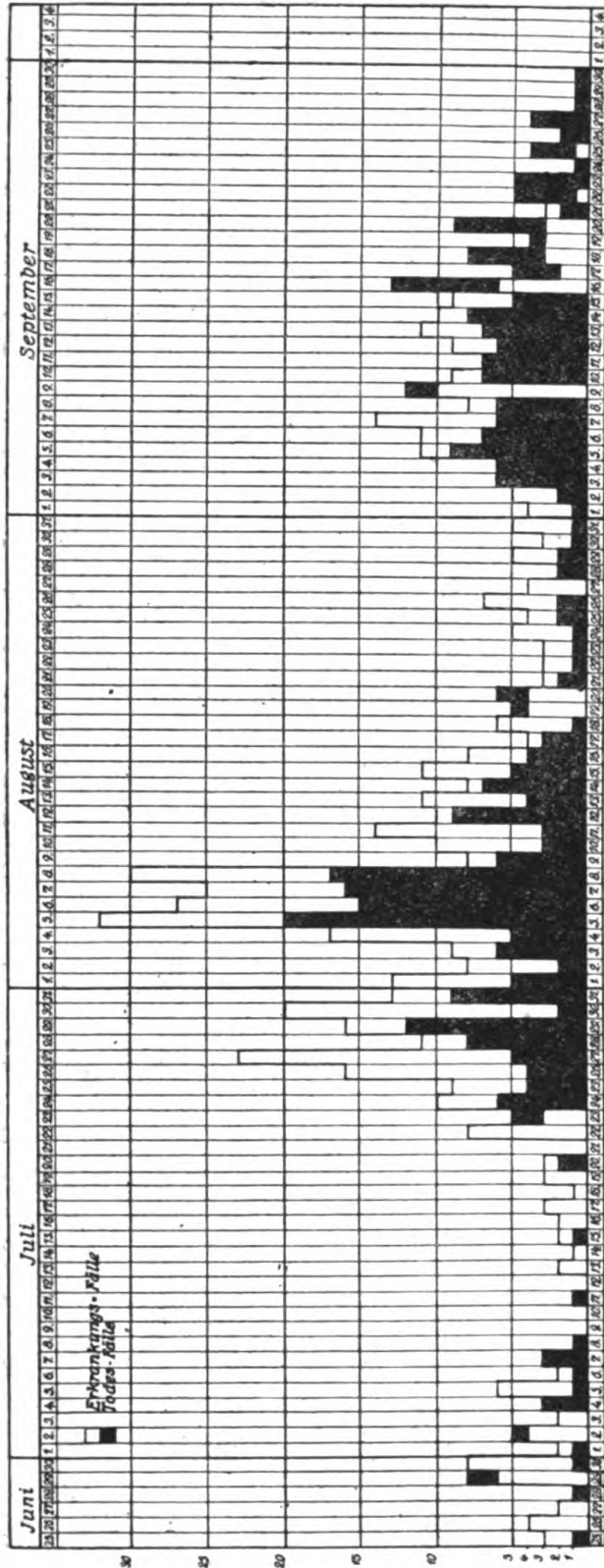


Fig. 2.  
Verbreitung der Cholera unter den Truppen der Sinaifront Juni—September 1917.

Todesfälle bei 662 Erkrankungen) zurückzuführen bei einer Verpflegstärke von 58000 Mann im Juni, 60000 im Juli und 68000 im August.

Das Meldewesen funktionierte dagegen ganz prompt, die Meldungen gingen täglich telegraphisch bzw. telephonisch ein und entsprachen, wie ich mich häufig an Ort und Stelle überzeugen konnte, auch den Tatsachen.

Es zeigte sich also, daß das Umsichgreifen der Cholera auf die geschwächte Widerstandskraft der Truppen zurückzuführen war. Denn auch die Ernährung der Fronttruppen ließ sehr zu wünschen übrig, besonders in Anbetracht der von ihnen verlangten Schanzarbeiten. Es kam daher in erster Linie darauf an, die Ernährung der Truppen und damit auch ihre Widerstandskraft zu verbessern.

Ich möchte hier meinen Bericht an das Oberkommando „über die Verbreitung der Cholera unter den Truppen an der Sinaifront und Maßnahmen zu ihrer Bekämpfung“ folgen lassen:

Die Cholera wurde Ende Juni durch einen von Damaskus kommenden Offizier eingeschleppt und hat sich seitdem besonders unter den Truppen des 20. A.-K. weiter verbreitet.

Die Weiterverbreitung ist wohl auf das Etappenlazarett in Tell-Scheria zurückzuführen, wo der erste Cholerakranke untergebracht war, von dem dann eine große Anzahl der Lazarettinsassen infiziert wurde.

Nach einer Besichtigung des Lazarettes hat die Weiterverbreitung der Cholera hier nichts Verwunderliches. Es fehlen auch jetzt noch **EB-** bzw. Trinkgeschirre, so daß diese von mehreren Kranken gemeinsam benutzt werden müssen und so der Übertragung der Choleravibrionen von einem Kranken auf den anderen Tor und Tür geöffnet ist.

Dabei braucht der Überträger gar nicht unter dem Bilde der Cholera erkrankt zu sein, denn das Gefährliche für ihre Umgebung sind gerade die Bazillenträger, die das Virus in sich tragen und ausscheiden, ohne Krankheitssymptome zu bieten.

Auch für die einfachsten Fragen der Hygiene zeigt der derzeitige Chefarzt kein Verständnis. Die Latrinenanlagen sind mangelhaft und selbst die von den Dysenteriekranken benutzten ohne Desinfektion.

Cholerakranke werden jetzt im Etappenlazarett nicht mehr aufgenommen, da für sie unter Leitung von Dr. Kaiser eine eigene Abteilung eingerichtet ist, die allen hygienischen Anforderungen soweit wie möglich entspricht. Trotzdem müßte jeder aus dem Cholera verseuchten Gebiet (20. A.-K.) Kommende, bevor er unter die anderen Kranken gelegt wird, auf Vibrionen untersucht werden, eigentlich eine selbstverständliche Maßnahme und hier leicht durchzuführen, da sich in Tell-Scheria ein dem deutschen Hauptverbandplatz angegliedertes bakteriologisches Laboratorium befindet.

Die hygienischen Maßnahmen gegen die Weiterverbreitung der Cholera bei den Truppenverbänden sind oder werden dank dem regen und verständnisvollen Interesse des Korpsarztes des 20. A.-K., Tewfik Bey, getroffen: einwandfreie Latrinen sind oder werden noch angelegt und durch die allgemein durchgeführte Desinfektion der Hände nach der Defäkation die Gefahr der Vibrionenträger für ihre Umgebung soweit wie möglich herabgesetzt.

Ein Cholera-merkblatt, das an alle Ärzte und Truppenoffiziere bis zum Bataillonskommandeur abwärts verteilt wird, gibt über die einschlägigen Fragen Auskunft.

Die Weiterverbreitung der Cholera durch Trinkwasser kommt hier nicht in Frage. Die Brunnen sind nach eigener Besichtigung einwandfrei angelegt und eine Infektion durch Cholera-dejekte, so gut wie ausgeschlossen. So hat auch die Untersuchung von 42 Wasserproben aus den verschiedenen Brunnen der Sinaifront, die ich selbst ausführte, in keiner Probe Cholera-vibrionen ergeben. Auch bietet hier die Cholera das typische Bild einer Kontaktepidemie.

Von einer bakteriologischen Durchuntersuchung der Truppen wurde abgesehen, da diese bei der allgemeinen Verseuchung keinen Zweck gehabt hätte, andererseits auch gar nicht durchführbar gewesen wäre.

Daß die überall durchgeführte Schutzimpfung nicht das gewünschte Ergebnis hat, ist darin zu suchen, daß die Soldaten infolge von Unterernährung und Überanstrengung einmal nicht fähig sind, genügend Schutzstoffe in ihrem Körper zu bilden, und zweitens wegen ihrer herabgesetzten Widerstandsfähigkeit leichter der Krankheit erliegen. So sind gerade die Erkrankungen und Todesfälle bei einer Rekonvaleszentenkompanie bei der 54. I.-D., die aus schwächlichen und heruntergekommenen Leuten besteht, die noch dazu schlecht genährt werden, besonders hoch. Sobald hier auf unser Betreiben bessere Ernährungsverhältnisse geschaffen wurden, fiel auch sofort die Erkrankungs- und Sterbeziffer.

Wenn die Schlagfertigkeit der Truppe daher nicht in Frage gestellt werden soll, ist eine bessere und reichlichere Ernährung unbedingt, und zwar sofort erforderlich, bevor die Seuche weiteren Umfang nimmt, denn nur dann können wir ihrer Herr werden.

Wie segensreich die Schutzimpfung bei gut genährten Truppen wirkt, zeigt eine österreichische Statistik, die während des Krieges an der galizischen Front aufgestellt wurde:

von 10000 nicht Geimpften starben 2930 an Cholera					
„ „ nicht	„	erkrankten	93 Prozent	an Cholera	
„ „ 1mal	„	„	4.2	„	„
„ „ 2mal	„	„	0.7	„	„

Daß die Impfung bei den Mannschaften streng durchgeführt wurde, bedarf wohl keiner besonderen Erwähnung. Um einen möglichst hohen Impfschutz zu haben, wurde die Impfung alle 2 Monate wiederholt. Daß hierdurch latente Cholera zum Ausbruch kam, habe ich schon oben bemerkt, dies zeigte sich auch besonders bei der Durchimpfung der 26. I.-D., die am 28. und 29. August im verseuchten Gebiet eingesetzt und, da die letzte Impfung 2 Monate zurücklag, anfangs September wieder geimpft wurde. In der Kurve zeichnen sich die Fälle deutlich ab und geben Veranlassung zu einem erneuten Anstieg der Cholera.

Ferner wurde, um die Kontaktinfektion, denn nur um diese handelte es sich hier, möglichst auszuschalten, streng darauf gesehen, daß sich die Mannschaften nach der Defäkation die Hände desinfizierten. Eine derartige Maßnahme ist bei den Mohammedanern viel leichter durchzuführen als bei unseren deutschen Truppenteilen. Denn die Händewaschung nach der Defäkation ist Koranvorschrift und wird von den Türken regelmäßig, wenn auch in Ermangelung von ausreichendem Wasser, oft nur symbolisch mit Sand verrichtet. Das Waschen der Hände hat aber bei den Mohammedanern auch besondere Berechtigung, da sie sich bekanntlich den Anus nicht mit Papier, sondern mit der bloßen Hand, und zwar mit der linken, reinigen.

Die Soldaten nahmen zu diesem Zwecke ihre Feldflasche mit auf die Latrine, um mit einer Hand voll Wasser diesem Gebote Folge zu leisten. Daß bei dieser Gelegenheit die Choleravibrionen, wenn sie sich in den Entleerungen fanden, auf die Feldflasche und, wenn diese, wie es oft geschah, dann von Hand zu Hand und von Mund zu Mund weiter gingen, von Mensch zu Mensch übertragen wurden, ist klar ersichtlich. Ich möchte diesem Umstände das Hauptgewicht bei der Übertragung der Seuche hier an der Front beilegen. Die Übertragung durch Fliegen, an die man ja auch denken kann, spielte in diesen Gegenden wenigstens keine große Rolle, da der Kot, besonders der flüssige, von dem trockenen Boden schnell aufgesogen und von Staub überdeckt wurde.

Um diese gefährliche Infektionsquelle auszuschalten, ließ ich einmal den Gebrauch der Feldflasche auf der Latrine verbieten. Ferner wurde beim Zugang zu den Latrinen ein Sanitätspolizei-posten aufgestellt, der jeden Mann, der die Latrine benutzt hatte, anhielt, sich mit 1 Promille Sublimatlösung, die er ihnen aus einer Literflasche auf die Hände goß,

zu säubern und zu desinfizieren. Bei Wassermangel (im Schützengraben) wurden die Hände mit pulverisiertem, gebranntem Kalk abgerieben, der in großer Menge zur Verfügung stand und hier an Ort und Stelle gewonnen wurde. Ich ging hierbei von der Überlegung aus, daß die gegen Austrocknung sehr empfindlichen Cholera vibriolen durch das hygroskopische Kalziumoxyd abgetötet wurden.

Wenn diese Desinfektion in jedem einzelnen Falle natürlich nicht durchgeführt werden konnte, so bewirkte doch die Cholerafurcht, die besonders unter den türkischen Ärzten und Offizieren sehr verbreitet war, daß meine Anordnungen soweit wie möglich befolgt wurden.

Die Vorschriften wurden in einem Cholera merkblatt niedergelegt und bei den Truppenteilen verbreitet. Ich lasse den deutschen Text hier folgen:

### Cholera merkblatt.

1. Gegen die Cholera ist die Schutzimpfung das beste Mittel. Die Schutzwirkung beginnt aber nicht sofort nach der Impfung, sondern erst ungefähr 4 Tage später. Am 10. Tage etwa ist der Impfschutz am stärksten. Von diesem Tage ab nimmt er allmählich ab und wird nach Verlauf von 2 Monaten so schwach, daß man von neuem impfen muß. Bei dieser Wiederholung muß man  $1\frac{1}{2}$  cem von dem Präparat aus dem Hygienischen Institut in Jerusalem einspritzen.

2. Wenn in einem Regiment die Cholera nicht in einzelnen Fällen, sondern epidemisch auftritt, so muß die Impfung sistiert, aber 10 Tage nach dem letzten Choleraanfall nachgeholt werden. Sonst muß jedes Regiment durchgeimpft werden. Ausnahmen dürfen nur durch den Armeearzt angeordnet werden.

3. 4 Tage lang nach der Impfung ist die Empfindlichkeit der geimpften Personen gegen die Cholerainfektion vermehrt. Infolgedessen muß man in dieser Zeit alles vermeiden, was die Verdauungsorgane reizen oder die körperliche Widerstandskraft herabsetzen kann. Die Impfung kann nur dann ihre Wirkung tun, wenn der Körper der geimpften Personen sich in einem Zustande befindet, daß er auch Gegengift zu bilden vermag, d. h. wenn er gut genährt und kräftig ist.

4. Die Cholera wird in den meisten Fällen von Mensch zu Mensch durch den Stuhlgang, der die krankmachenden Keime enthält, übertragen. Deshalb muß man auf die Sauberkeit und Desinfektion der Aborte besonderes Gewicht legen und nach dem Stuhlgang die Hände mit einer keimtötenden Flüssigkeit, oder wo es an dieser fehlt, mit Kalkpulver abreiben. Damit

die antiseptischen Stoffe ihre Wirkung ausüben können, dürfen die Hände nach der Desinfektion nicht abgetrocknet werden.

Außerdem muß jeder Vorgesetzte Sorge tragen und Maßnahmen anordnen, daß den Offizieren und Mannschaften Gelegenheit gegeben wird, ihre Hände vor dem Essen zu waschen.

5. Jeder Person, bei der sich choleraverdächtige Symptome zeigen, wird abgesondert und zur Beobachtung oder Behandlung nach einem Choleralazarett gebracht, weil diese Person für ihre Umgebung sehr gefährlich ist.

6. Es können aber auch Leute, die keine Symptome zeigen und nicht krank sind, trotzdem in ihrem Darm Cholerabazillen beherbergen und auf andere Personen übertragen. In der gegenwärtigen Zeit ist es nicht möglich, diese Personen durch Untersuchung herauszufinden und unschädlich zu machen. Es soll daher jeder seine Hände sooft wie möglich, besonders aber nach dem Stuhlgang und vor dem Essen, waschen, um etwa anhaftende Keime zu entfernen.

7. Die Divisionsärzte müssen darauf sehen, daß die Bazillenausscheider ebenso wie die Choleraerkrankten, die unter Beobachtung stehen, nicht eher zu ihrer Truppe entlassen werden, als bis die 3malige Stuhluntersuchung ein negatives Ergebnis hatte.

8. Jede Person, die von Norden kommt ohne Bescheinigung, daß sie vor längstens 4 Wochen geimpft ist, wird im Quarantänelager von Tell-Scheria oder Beth-Hanun geimpft. Alle, die Cholerasympptome oder Durchfall haben, sind von der Impfung auszuschließen, sie werden sofort abgesondert und müssen bakteriologisch untersucht werden.

Die Truppen, die von Norden kommen, werden 3 Tage lang in Quarantäne gehalten und, wenn in dieser Zeit kein verdächtiger Fall vorgekommen ist, zu ihren Abteilungen entlassen. Bei einer Gruppe, die einen Verdächtigen aufweist, wird die Quarantänezeit noch um 2 Tage verlängert.

9. Personen, die nach der Impfung Durchfall zeigen, sind als verdächtig anzusehen, abzusondern und bakteriologisch zu untersuchen. Für die Untersuchung genügt ein Löffelchen voll Kot, das dann wieder in die für diesen Zweck bestimmte Glastube zurückgetan, und die ihrerseits mit dem Korken fest verschlossen wird.

10. Dieses Merkblatt wird an alle Militärärzte sowie an alle Offiziere bis zum Bataillonskommandanten abwärts verteilt. Diese sollen von Zeit zu Zeit ihren Untergebenen den Inhalt dieser Verordnung in Erinnerung bringen und ihre Beobachtung überwachen.

gez.: Der Kommandant der Sinaifront  
General Kreß.

Der Erfolg der Maßnahmen war wohl darin zu sehen, daß die Cholera auf den linken Flügel der Front beschränkt blieb. Beim 22. A.-K., das den rechten Flügel der Front (Gaza) bildete, kamen nur einige Fälle vor, die sofort erkannt und isoliert wurden, so daß es hier nicht zu einer größeren Verbreitung kam.

Später, im November, als die Front schon weiter zurückverlegt war, kamen dann bei der neu von Norden kommenden 20. I.-D., während sie noch im Etappengebiet lagerte, mehrere Cholerafälle vor. Der neu aus Deutschland gekommene Armeearzt hatte, ohne meine Ankunft von der Front, die auf ein Telegramm erfolgte, abzuwarten, die Division in Quarantäne gelegt und ihre bakteriologische Durchuntersuchung angeordnet. Eine Anordnung, die einmal mit unseren damaligen Hilfsmitteln gar nicht durchführbar, ferner auch völlig überflüssig war, da die Front mit Cholera durchseucht war. Die Heeresgruppe hielt sich auch gar nicht an diese Verfügung des Armeearztes, sondern setzte die Truppe, die dringend gebraucht wurde, an der Front ein, bevor noch die Durchuntersuchung begonnen hatte. Bei der Division, die erst kürzlich durchgeimpft war, kamen im ganzen 13 Choleraerkrankungen und 3 Todesfälle vor. Als ich die Division einige Tage später an der Front aufsuchte, war seit 4 Tagen kein frischer Fall vorgekommen, und die beiden zuletzt erkrankten waren bereits auf dem Wege der Besserung. Es kamen auch später keine Choleraerkrankungen hier mehr zur Beobachtung.

Die geringe Mortalität bei dieser Truppe gegenüber der Epidemie an der Sinaifront möchte ich, wie schon oben erwähnt, in erster Linie darauf zurückführen, daß an der Front nur ausgesprochene klinische Cholerafälle als solche zur Meldung kamen, während die leichteren Fälle, da diese meist nicht bakteriologisch untersucht wurden, der Feststellung entgingen. Ferner kam diese Division frisch vom rumänischen Kriegsschauplatz und war in gutem Ernährungszustand, so daß die schutzgeimpften Mannschaften der Seuche einen weit größeren Widerstand boten, als die unterernährten und von der vielen Schanzarbeit mitgenommenen Soldaten der Sinaifront.

Die gleiche Beobachtung konnte man auch bei den deutschen und österreichisch-ungarischen Heeresangehörigen machen, die gut genährt und auf der Höhe ihrer Widerstandskraft waren. Es kam unter ihnen, soweit sie längere Zeit in Palästina waren und sich akklimatisiert hatten, kein Cholerafall vor, obwohl genügend Gelegenheit zur Infektion gegeben war.

Dagegen starben Anfang Dezember 2 deutsche Kraftfahrer, die mit der Heeresgruppe F frisch aus Deutschland kamen, an Cholera. Die Erklärung hierfür ist nicht schwer. Gerade die Kraftfahrer hatten beim Rückzug einen schweren und anstrengenden Dienst und waren Tag und Nacht

bei schlechtem Wetter und auf schlechten Straßen unterwegs. Sie waren ferner meist auf Selbstverpflegung angewiesen, da die Kraftwagen einzeln und nicht kolonnenweise fuhren. Rechnet man dazu, daß die Mannschaften mit Land und Leuten und besonders der landesüblichen Ernährung nicht vertraut waren, so ist es nicht verwunderlich, daß der durch den anstrengenden Dienst und die unregelmäßige, ungewohnte und meist auch wohl unzureichende (um möglichst für daheim zu sparen) Ernährung geschwächte Organismus trotz der Schutzimpfung leichter der Infektion der Cholera, die ja auch unter der Zivilbevölkerung verbreitet war, zugänglich wurde und ihr erlag.

Auch hier glaubte der Armeearzt die Cholera dadurch bekämpfen zu müssen, daß er die betreffende Kolonne in Quarantäne legen und bakteriologisch durchuntersuchen lassen wollte, obwohl die Kolonne nicht im Verbandsverbande, sondern alle Wagen einzeln fuhren, so daß die Mannschaften gar nicht gegenseitig miteinander in Berührung gekommen waren. Die strategische Lage ließ aber das Stilllegen einer ganzen Kolonne nicht zu. Die Mannschaften wurden daher auf meinen Vorschlag nochmals durchgeimpft, ohne daß der Dienst unterbrochen zu werden brauchte, und vor allem auf regelmäßige und ausreichende Beköstigung gesehen. Weitere Cholerafälle kamen bei der Kolonne denn auch nicht mehr zur Beobachtung.

Wir sehen also, daß die Choleraimpfung gut genährten und daher widerstandsfähigen Leuten einen ausreichenden Schutz gegen die Seuche gewährt, daß aber körperlich geschwächte und schlecht genährte Individuen trotz kurz (2 Monate) vorher erfolgter Schutzimpfung von der Krankheit ergriffen werden und ihr erliegen. Ferner zeigte sich aber auch, daß durch regelmäßig durchgeführte Händedesinfektion die Weiterverbreitung der Cholera gehindert wird, und ich möchte dieser Maßnahme besonders bei der Bekämpfung der kontagiösen Seuchen großen Wert beilegen. Daß nebenbei der Desinfektion der Exkremente die nötige Sorgfalt geschenkt werden muß, ist selbstverständlich und bedarf eigentlich keiner Erwähnung.

---



[Aus der inneren Abteilung des allgemeinen Krankenhauses in Lübeck.]  
(Direktor: Prof. Dr. Deycke.)

## Über das Wesen der epidemischen Genickstarre und der Meningokokkensepsis.

Von

**A. Sudeck,**  
Abteilungsarzt.

---

Unsere Auffassung von der epidemischen Genickstarre bzw. den Erregern dieser Krankheit hat durch die im Laufe der Kriegsjahre gemachten Erfahrungen und Beobachtungen eine sehr wichtige Erweiterung und Vertiefung gewonnen.

Sowohl nach unseren Erfahrungen wie auch nach den in der Literatur gemachten Mitteilungen ist der Charakter der Krankheit zurzeit ein derartiger, daß man von einem epidemischen Auftreten nicht in dem Umfange wie in früherer Zeit sprechen kann. Wohl ist an vielen Orten, so z. B. auch hier in Lübeck ein vermehrtes Auftreten der Krankheit in den letzten Jahren beobachtet worden, aber meistens handelt es sich offenbar doch nur um eine Zunahme der ja stets auch sonst hier und da sporadisch auftretenden Fälle. Much (1) allerdings berichtet von einer Epidemie, die im Winter 1915/16 in Schwerin herrschte. Eine große, klassische Epidemie erlebten wir zuletzt im Winter und Frühjahr 1904/05 in Oberschlesien. Vordem sind im Laufe des 19. Jahrhunderts wiederholt große Epidemien aufgetreten. Jochmann (2) macht besonders darauf aufmerksam, daß die Seuche seit ihrem ersten Erscheinen in Europa zeitweise in schweren Epidemien auftritt, zeitweise aber scheinbar schlummernd nur hier und da vereinzelt sporadische Erkrankungen hervorruft. Nach Hirsch (3) wurde die erste Genickstarre-Epidemie im Jahre 1805 in Genf und Umgebung beobachtet, dann trat die Krankheit zunächst an einzelnen Punkten in Frankreich (Grenoble, Paris, Metz und Vesoul) epidemisch auf, um sich im Jahre 1837 all-

gemein in Frankreich zu verbreiten. Im weiteren Verlaufe des Jahrhunderts sind Genickstarre-Epidemien dann an zahlreichen Punkten der zivilisierten Welt aufgetreten, 1842 wahrscheinlich zuerst in den Vereinigten Staaten von Amerika, 1854 in Skandinavien; erst im Winter 1863/64 zum erstenmale in Deutschland (jedoch sind Fälle in beschränkter Ausdehnung wahrscheinlich schon früher in Deutschland vorgekommen, 1822/23 in Dorsten in Westfalen, 1851 in Würzburg). Der Ausgangspunkt dieser Epidemie von 1863/64 war Schlesien. Seit dieser Zeit sind in Deutschland wiederholt noch Epidemien aufgetreten (z. B. 1879, 1885 in Köln, 1904/05 in Oberschlesien, 1906 im Regierungsbezirk Arnberg und Düsseldorf).

In den letzten Jahren vor dem Kriege sowie bis in das Ende des Jahres 1915 war die Krankheit uns hier in Lübeck nicht zu Gesicht gekommen. Wir haben dann aber in der Zeit vom Dezember 1915 bis Januar 1917 zehn Fälle von Genickstarre beobachtet. Dann ist nach einer mehr als einjährigen Pause erst Ende April 1918 uns wieder ein Fall in die Hände gekommen. Die Fälle traten, wie gesagt, durchaus sporadisch auf, in keinem Falle ergab sich ein Anhaltspunkt für eine direkte Übertragung von Fall zu Fall. Bemerkenswert und an die Verhältnisse bei einer Epidemie erinnernd, ist der Umstand, daß die Fälle (abgesehen von dem im April 1918 neuerdings beobachteten) auf einen relativ kurzen Zeitraum beschränkt blieben, während lange Zeit vorher überhaupt keine Genickstarreerkrankung vorgekommen war und längere Zeit nachher (bis jetzt eindreiviertel Jahre lang) nur noch wieder ein Fall zur Beobachtung kam. Es fiel nun von diesen zehn Fällen ein Fall in den Dezember 1915, zwei in den Februar 1916, zwei in den März, einer in den April 1916, zwei in den November, einer in den Dezember 1916 und schließlich der letzte in den Januar 1917. Sie waren also auf die klimatisch ungünstigen Monate beschränkt, während die Sommermonate völlig frei blieben. — Diese Beobachtung, daß zurzeit wenigstens der Charakter der Genickstarre gegen früher ein wesentlich anderer ist, hat sich wie gesagt, wohl überall aufgedrängt. Sie tritt zu unserm Glücke nicht als eine die Allgemeinheit bedrohende Seuche auf — jedenfalls lange nicht in dem Maße wie früher —, trotzdem für die Verbreitung von Seuchen die zurzeit herrschenden Verhältnisse — große Menschenansammlungen in Kasernen unter ungünstigen hygienischen Bedingungen, überhaupt im allgemeinen ungünstige hygienische Zustände — gerade sehr günstig sind. Bemerkenswerter sind verschiedene Beobachtungen über merkwürdige, von uns zunächst als atypisch aufgefaßte Erscheinungen im klinischen Verlaufe einzelner dieser Genickstarrefälle, sowie im besonderen im Verlaufe eines oben noch nicht aufgezählten, ebenfalls in das Jahr 1916 fallenden Falles von einer durch Meningokokken bedingten Allgemeininfektion ohne

**Meningitis.** Diese Beobachtungen haben den Anlaß zu dieser Arbeit gegeben, sie decken sich mit dem, was in der Literatur bisher über diesen Punkt niedergelegt ist, gut, enthalten aber auch manche neue, die Frage nach dem Wesen der Genickstarre weiter fördernde Punkte.

Zunächst seien die Krankengeschichten, teils kurz, teils aber auch etwas ausführlicher gebracht.

Fall 1: Rudolf Fr., 8 Jahre alt, eingewiesen mit der Diagnose Gehirnentzündung am 14. II. 1916, gestorben am 17. II. 1916. — Wird in bewußtlosem Zustande aufgenommen. Vor zwei Tagen vom Baume gefallen, gestern weinerlich, klagt über Kopfschmerzen, wurde im Laufe der Nacht bewußtlos. Befund: tiefe Benommenheit, Nackenstarre, Kernigs Phänomen, ruckweises Aufschreien, Pupillen lichtstarr, beide mittelweit, Sehnenreflexe positiv, nicht gesteigert, kein Babinski. Im Gesichte und an den Extremitäten zahlreiche Petechien, Temperatur 38°. Lumbalpunktionsbefund: Druck sehr stark erhöht (50 mm Quecksilber), trüber Liquor, dicker eiteriger Bodensatz, zahlreiche Leukozyten, im Ausstrichpräparate Meningokokken positiv. Therapie: Meningokokkenserum intralumbal. Am 17. II. bei der dritten Lumbalpunktion kollabiert Patient. Tod. Autopsie ergibt: starke eitrige Exsudation der Pia mater an der Basis, besonders am Chiasma und den Sylvischen Furchen, an der Konvexität im Verlaufe der Gefäße ebenfalls Eiterbildung. Bronchopneumonische Herde in beiden Unterlappen.

Fall 2: Fritz R., Soldat, 32 Jahre alt, eingewiesen ohne Diagnose am 26. III. 1916, entlassen am 27. V. 1916 geheilt. Am 23. III. 16 — er war mit einem Viehtransport unterwegs — plötzlich Kopf-, Nacken- und Rückenschmerzen, Erbrechen und Schüttelfrost. Die Beschwerden nahmen schnell zu. Befund und Verlauf: Kräftig gebaut, Herpes labialis, an den Extremitäten kleine Hämorrhagien. Diffuse Bronchitis. Druckempfindlichkeit in der Milzgegend, Milzvergrößerung nicht nachweisbar. Deutliche Nackenstarre, Kernigs Phänomen, Haut- und Sehnenreflexe gesteigert, Temperatur 38,7, Puls 95. Lumbalpunktionsbefund: sehr trüber Liquor, Bodensatz eiterig, etwa zu 75 Prozent aus Leukozyten, zu 25 Prozent aus Lymphozyten bestehend. Keine Bakterien nachweisbar, Ohrbefund normal. Am 27. III. 16 Lumbalpunktion wiederholt, Druck 350 mm Wasser, Liquor trübe wie gestern, Erreger nicht nachweisbar, 20 ccm Meningokokkenserum intralumbal. Blutaussaat nicht gemacht. Am 28. III. werden in dem gleich nach der Punktion in den Brutschrank gestellten Liquor reichlich Meningokokken gefunden. Schon heute macht sich Besserung bemerkbar. Nachlassen der Nackenstarre. Am 1. IV. ist die Temperatur zur Norm abgefallen. Alle Erscheinungen haben sich stark zurückgebildet, ohne daß noch einmal wieder punktiert und Serum gegeben worden wäre. Die Genesung vollzieht sich ohne Störung. Geheilt entlassen am 27. V. 1916.

Fall 3: Ernst M., 38 Jahre alt, Unteroffizier, eingewiesen ohne Diagnose am 30. III. 1916, gestorben am 30. IV. 1916. Patient ist völlig klar und kann die Vorgeschichte seines Leidens geben: früher stets gesund, am 26. I. 1916 mit Schnupfen und Husten erkrankt. Nach anfänglicher

Besserung von Neuem Beschwerden. Häufiges Schwitzen des morgens, Schmerzen in den Knochen und Muskeln der Beine. Zustand hielt den ganzen Februar durch so an, Anfang März Lazarettaufnahme. Hier alle Tage Fieber mit nachfolgendem Schweißausbrüche, Kopfschmerzen und Mattigkeit, Schmerzen in den Beinen und Handgelenken. Mit dem Fieber zugleich seien kleine Knötchen unter der Haut aufgetreten, die man angeblich nur hätte fühlen, aber nicht sehen können (?). Mit dem Aufhören des Fiebers seien die Knötchen dann wieder geschwunden. Späterhin sei das Fieber alle anderthalb Tage, später jeden Tag nachmittags aufgetreten. Während des Fieberanfalls hätte er Kopf-, Nacken-, Muskel- und Knochenschmerzen gehabt und sich matt gefühlt. In der fieberfreien Zeit hätte er sich leidlich gefühlt. Die Knötchen seien späterhin nicht mehr aufgetreten. Befund und Verlauf: herabgesetzter Ernährungs- und Kräftezustand, Schädel klopfempfindlich, Schienbeine und Waden klopf- bzw. druckempfindlich. An den unteren Extremitäten Petechien etwa von der doppelten Größe einer Typhusroseola. (N. gibt an, das seien die Reste von hier früher erschienenen roten Fleckchen). Brustorgane, abgesehen von geringer Bronchitis, ohne Befund. Bauchorgane frei, Milz nicht fühlbar. Im Urin etwas Eiweiß. Urobilin schwach positiv. Geringe Nackensteifigkeit, Patellarreflexe lebhaft, Achilles-, Fußsohlen-, Bauchdecken-, Cremasterreflexe normal. Pupillen und Augenhintergrund normal. Leukozytenzahl 8500. Blutbild völlig normal. Temperatur bei der Aufnahme 36,9. Bis zum 3. IV. gelang es nicht, die Ätiologie des Zustandes aufzuklären. Blutaussaaten blieben steril, in Blutaustriechen keine Parasiten. Eine am 31. III. vorgenommene Lumbalpunktion zeigte das Bestehen einer Meningitis an (Liquor trübe, Druck 380 mm Wasser, im Bodensatz viel Eiterkörperchen, einige Lymphozyten, keine Bakterien, Aussaaten auf Blutagar, Ascitesagar, Traubenzuckeragar, sowie auch anaerobe Kulturen bleiben steril). Die Temperaturbeobachtung ergab zunächst ein regelmäßig intermittierendes Fieber. Bei vierstündiger Messung trat täglich im Laufe des Tages eine Temperatursteigerung ein, die ihren Höhepunkt nachmittags um 6 bis 10 Uhr erreichte und bis zum nächsten Morgen dann wieder abfiel. Die Morgenstunden um 6 bis 10 Uhr vormittags waren dann regelmäßig fieberfrei (vgl. Fig. 1). Meningokokken wurden von dem Serum des Kranken nicht agglutiniert. Wir wußten zunächst also nur sicher, daß eine Meningitis, vielleicht metastatischer Natur, (Sepsis?) vorläge. Aus dem am 3. IV. durch Lumbalpunktion gewonnenen Liquor — der im übrigen denselben Befund wie zuerst bot — wachsen Meningokokken in Reinkultur. Die Diagnose wurde auf Genickstarre mit Allgemeininfektion gestellt. Trotz einer sofort eingeleiteten Serumtherapie und einer späterhin noch versuchten Vakzinebehandlung, ändert sich der Zustand nicht. Patient fieberte zunächst intermittierend, in steilen Kurven, später ganz unregelmäßig weiter. Der Liquor blieb trübe und enthielt immer wieder Meningokokken. Am 30. IV. Tod unter den Erscheinungen der Atemlähmung. Auf ein neu auftretendes Exanthem wurde während der ganzen Beobachtungszeit gefahndet, aber nichts derartiges beobachtet. Autopsie: sowohl an der Konvexität wie an der Basis ist die Pia verdickt und von grauglasiger Beschaffenheit. Vereinzelte zirkumskripte Eiterherde in den Gefäßfurchen. Hydro

zephalus. Großhirn, Kleinhirn, Brücke und verlängertes Mark makroskopisch normal. Die Milz ist vergrößert.

Fall 4: Martha W., 8 Jahre alt, eingewiesen am 11. XI. 1916 mit der Diagnose Verdacht auf Genickstarre, gestorben am 21. XI. 1916. Sei früher

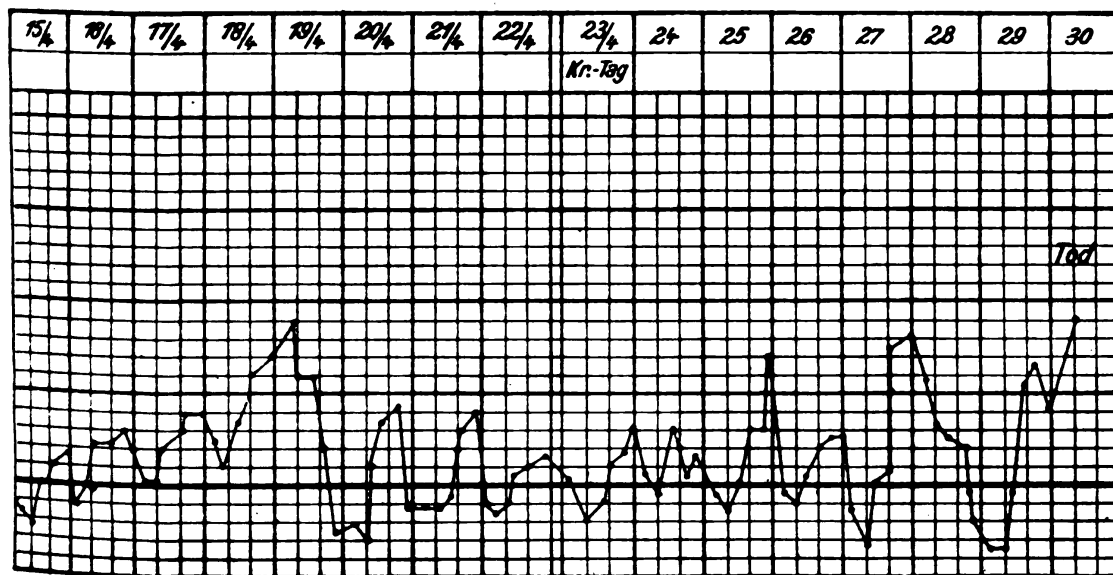
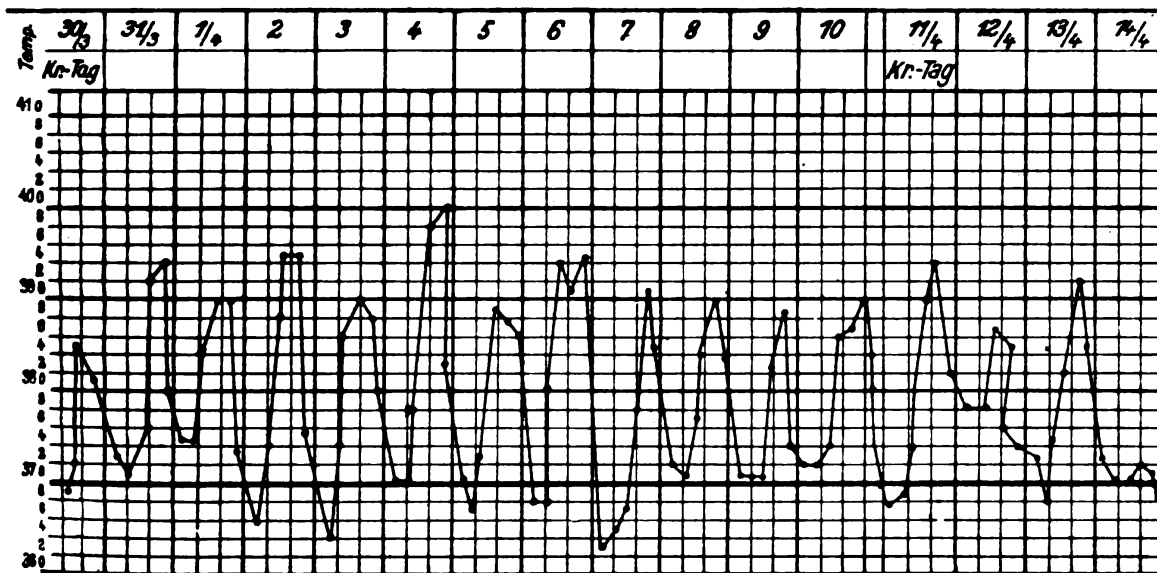


Fig. 1.

immer gesund gewesen. Seit acht Tagen krank, Klagen über Kopf- und Nackenschmerzen. Befund und Verlauf: sehr schwächliches Mädchen von sehr schlechtem Allgemeinzustand. Benommenheit, Nackenstarre, Kernig stark positiv, Pupillen reagieren. Herzdämpfung verbreitert, systolisches

Geräusch über allen Ostien. Fraglicher Milztumor. Lumbalpunktionbefund: Druck 400 mm Wasser, Liquor trübe, im Bodensatz viele Leukozyten, keine mit Sicherheit als Kokken anzusprechende Gebilde. Aussaaten steril. 10 ccm Serum intralumbal. Am 13. XI. Punktion wiederholt, auf Blutagar wachsen Meningokokken. Blutaussaaten bleiben steril. Patient bekommt im weiteren Verlaufe noch wiederholt Serum ohne irgendwelche Besserung. Temperaturablauf ist dauernd hochfieberhaft. Herzbefund derselbe. Patient macht septischen Eindruck. Exanthem wird nicht beobachtet. Tod am 21. XI. Autopsie: diffuse eiterige Konvexitätsmeningitis, Herz vergrößert, auf der Mitralklappe feine verruköse Auflagerungen. Milz mäßig vergrößert, weich.

Fall 5: Marie S., 17 Jahre alt, aufgenommen am 6. I. 1917 wegen Scabies, entlassen geheilt am 28. II. 19. Macht vom 6. I. bis 9. I. eine Krätzekur durch, wird am letzteren Tage wegen Magenbeschwerden auf die innere Abteilung verlegt. Am 11. I. erkrankt Patientin — nachdem sie vordem keine besonderen Erscheinungen geboten hatte — plötzlich mit Fieber und Gliederschmerzen. Temperatur 38,7, sonst weiter kein objektiver Befund. Am 13. I. stellen sich heftige Kopfschmerzen ein, in der Nacht zum 14. I. tritt Erbrechen auf. Am 14. I. morgens verfallenes Aussehen, Nackenstarre. Die sofort vorgenommene Lumbalpunktion ergibt milchig getrübbten Liquor. Bodensatz besteht aus Leukozyten und ganz vereinzelt gramnegativen intrazellulären Semmelkokken. Aussaaten auf Blut- und Serumagar bleiben steril, im bebrüteten Liquor haben sich die Kokken bis zum nächsten Tage vermehrt. Im Anschluß an die Punktion 30 ccm Serum intralumbal. Am 15. I. Status idem, wieder 30 ccm Serum. Von jetzt ab Rückgang der Erscheinungen. Die Temperatur fällt ab, bleibt aber zunächst subfebril. Am 26. I. macht sich eine sehr schmerzhaftige Anschwellung des linken Ellenbogengelenks bemerkbar. Unter Ruhigstellung und feuchtem Verband geht diese Anschwellung im Laufe einiger Tage restlos zurück. Kein Milztumor, kein Exanthem. Die Genesung verläuft weiter ungestört. Fall 6 bis 10: Diese Fälle unterscheiden sich in nichts. — weder in der Vorgeschichte noch im Beginn und Verlauf — von dem gewöhnlichen Bilde der akut einsetzenden Genickstarre. Die klinischen Erscheinungen bleiben rein cerebrospinaler Natur, irgendwelche Komplikationen oder Nebenerscheinungen wurden nicht beobachtet.

Wenn wir uns die unter 1 bis 5 angeführten Fälle an der Hand der Krankengeschichten vergegenwärtigen, so ist zu bemerken, daß hier neben den zerebrospinalen Erscheinungen andere Symptome teils ernsterer, teils leichter, für die theoretische Auffassung des Krankheitsbildes in jedem Falle aber sehr wichtiger Natur beobachtet werden. Und zwar sind es folgende Punkte, die bemerkenswert sind

- a) Es werden an der Haut Exantheme petechialer Natur beobachtet (Fall 1, 2, 3).
- b) Es werden Milzanschwellung und Endokarditis beobachtet (Fall 4).
- c) Es werden Gelenkerscheinungen beobachtet (Fall 5).

d) Es wird ein Fall von Genickstarre beobachtet, der der Diagnose zunächst Schwierigkeiten macht, weil er klinisch besonders hinsichtlich des Anfangsstadiums ungewöhnlich verläuft (Fall 3).

Bei Fall 1 fanden sich die Petechien im Gesichte und den Extremitäten, bei Fall 2 nur an den Extremitäten. Beide waren ganz akut erkrankt und kamen ganz frisch, der eine am zweiten, der andere am vierten Tage der Krankheit in unsere Behandlung. Bei beiden Patienten konnte die Diagnose Meningitis epidemica aus der Vorgeschichte sowie dem klinischen Befunde schon mit großer Wahrscheinlichkeit gestellt werden, die bakteriologische Sicherung der Diagnose ließ nicht lange auf sich warten. In Fall 3 haben wir es mit Petechien zu tun, die sich etwa in der doppelten Größe einer Typhusroseola nur an den unteren Extremitäten finden, und die wie Patient bemerkt, sich aus kleinen roten Fleckchen entwickelt hätten. Die Anamnese, die wir bei Fall 3 erhoben, ließ uns zunächst nicht an Genickstarre denken, und auch der klinische Befund, den wir bei der Aufnahme erhoben, schien uns nicht ohne weiteres für Genickstarre zu sprechen. Wir dachten vielmehr auf Grund der Vorgeschichte und der ganzen Sachlage auch sehr daran, daß es sich um eine vor Monaten im Anschluß an eine Erkältung oder grippeähnliche Krankheit schleichend entstandene Sepsis handle, mit Meningismus oder mit einer leichten in letzter Zeit hinzugetretenen Meningitis. Durch Meningokokkenbefund im Liquor wurde nach einigen Tagen die Diagnose geklärt. Auch im weiteren Verlauf blieb dieser Fall bemerkenswert: trotz häufig vorgenommener Lumbalpunktionen und Seruminjektionen blieb die Nackensteifigkeit, die nicht sehr ausgesprochen war, bestehen, ebenso der Liquorbefund. Das Fieber blieb zunächst ein äußerst gesetzmäßig intermittierendes, änderte später aber seinen Typus und wurde g. nz willkürlich. Der Allgemeinzustand änderte sich bis kurz vor Eintritt des Todes im wesentlichen gar nicht. Die Endokarditis und Milzschwellung (Fall 4) haben wir beobachtet bei einem akut mit allen klassischen Zeichen der Genickstarre erkrankten Kinde, wo die Diagnose alsbald bakteriologisch gesichert werden konnte. Daß es sich bei der Endokarditis in der Tat um Meningokokkenansiedelung gehandelt hat, ist allerdings nicht völlig sicher, da eine bakteriologische Untersuchung der Auflagerungen nicht ausgeführt worden ist. Es sind bei Genickstarre Mischinfektionen beobachtet worden, wenn auch sehr selten. So berichtet Lenhartz (4) von einer Allgemeininfektion durch den Weichselbaumschen Diplococcus, zu der eine Streptokokkeninfektion hinzutritt. Es gelingt ihm aus 12 ccm Blut, das 6 Stunden vor Eintritt des Todes entnommen wurde, 13 Streptokokkenkolonien und zahlreiche Kolonien von Meningokokken zu züchten. — Die Gelenkschwellung (Fall 5) haben wir bei einem jungen

Mädchen gesehen, das gesund wegen Krätze in das Krankenhaus aufgenommen wurde und nach einigen Tagen unter unseren Augen ganz akut an Genickstarre erkrankte. Schon auf dem Wege der Besserung, wird Patientin von einer ganz akuten, sehr ausgesprochenen Entzündung im linken Ellenbogengelenke befallen, die unter abwartender Therapie ebenso schnell und restlos verschwindet, wie sie aufgetreten ist.

Im weiteren Verlaufe dieser Ausführungen werden wir sehen, daß wir in den hier erwähnten Erscheinungen, die wir zunächst versucht sein mögen, als atypische zu bezeichnen, keine ausgefallenen, zum Bilde der Genickstarre nicht passende Abweichungen sehen dürfen, sondern daß wir gerade in ihnen dem Wesen der Krankheit durchaus entsprechende und in das Wesen der Krankheit erst Licht bringende Erscheinungen sehen sollen. Ja, wir werden vielleicht dazu geführt werden, das, was wir zunächst als atypisch auffassen wollten, als kennzeichnend und charakteristisch, das heißt als typisch für die Krankheit zu bezeichnen.

Unter den hier angeführten zehn Fällen von Genickstarre, finden sich somit fünf Fälle, bei denen das eine oder andere bzw. mehrere Symptome beobachtet werden, die zu dem Bilde einer primären meningealen und weiterhin auch auf die Meningen beschränkt bleibenden Affektion nicht passen, sondern die den Gedanken wachrufen müssen, daß es sich in diesen Fällen um eine multiple Lokalisation der Krankheitserreger im Körper handeln muß, daß also eine Allgemeininfektion (= Sepsis) vorliegt. Und diese Vorstellung führt uns gleich eine Stufe weiter zu dem Gedanken, daß es sich möglicherweise bei der Meningitis auch nur um eine den andern Erscheinungen gleichwertige, nicht im Sinne des primären Herdes übergeordnete Lokalisation des Virus handeln möge. Petechien sehen wir — abgesehen von den mit einer hämorrhagischen Diathese einhergehenden Krankheiten (primäre Blutkrankheiten, Purpura, Stoffwechselkrankheiten, Vergiftungen) — einmal nicht allzu selten auftreten bei der allgemeinen (durch Streptokokken oder Staphylokokken, seltener durch andere Bakterien bedingten) Sepsis, sodann auch bei den akuten exanthematischen Krankheiten, vor allen Dingen beim Flecktyphus, ferner bei den Pocken, seltener beim Scharlach. Wir könnten nun einen Augenblick zweifeln, ob wir es bei der Genickstarre nicht mit einer zur letzteren Gruppe gehörenden Seuche zu tun haben; eine einfache Überlegung jedoch behebt unsere Zweifel: die akuten exanthematischen Krankheiten werden nach der heutigen Auffassung nicht durch Bakterien ausgelöst, sondern es kommen hier höchstwahrscheinlich anders organisierte, uns noch nicht näher bekannte, vielleicht zu den Protozoen zu rechnende Lebewesen als Erreger in Betracht. Die Erreger der Genickstarre sind uns aber wohl bekannt und an ihrer Zu-



gehörigkeit zu den Bakterien besteht kein Zweifel. Es festigt sich also per exclusionem bei uns die Annahme, in den petechialen Hauterscheinungen, wie wir sie bei der Genickstarre beobachtet haben und denjenigen, wie sie bei der allgemeinen Sepsis vorkommen, etwas prinzipiell gleiches zu sehen. Bei den septischen Petechien handelt es sich nun um echte Hautmetastasen, die embolisch zustande kommen. Hinzu kommen die weiteren bei der Genickstarre beobachteten Abweichungen, die ja sicher als septisch bzw. metastatisch zu deuten sind. (Milztumor, Endokarditis, Gelenkaffektionen, protrahiertes, inter- oder remittierendes oder ganz regellos verlaufendes Fieber). Diese Symptome kommen ja auch bei den akuten Exanthemen vor (Endokarditis bei Masern und Scharlach, Gelenkerscheinungen bei Scharlach), hier aber doch nach unserer heutigen Auffassung wohl nur als Ausdruck einer auf dem Boden der spezifisch-exanthematischen Infektion zustande gekommenen unspezifischen sekundären Allgemeininfektion mit Strepto- oder Staphylokokken. Es sind ja nun, wie schon erwähnt, auch bei der Genickstarre Mischinfektionen, wenn auch selten, beobachtet worden, und der Skeptiker könnte hier einwenden, daß in den oben angeführten Fällen eine Mischinfektion vorgelegen habe und auf diese allein die abweichenden Erscheinungen zurückzuführen seien. Uns persönlich ist zunächst dieser Zweifel an der meningokokkischen Ätiologie der Erscheinungen gar nicht gekommen und wir haben ihn erst nachträglich aufgeworfen. Ein absoluter Beweis, daß in diesen Fällen keine Mischinfektion vorgelegen hat, wäre natürlich nur durch wiederholten Nachweis mittels Blutaussaat zu erbringen gewesen (kein Wachstum, es sei denn von Meningokokken in Reinkultur). Es zwingt uns aber nichts, von unserer Auffassung, daß es sich um rein meningokokkische Infektionen handelt, abzuweichen, denn ganz gleiche Erscheinungen sind bei Fällen von Genickstarre auch anderwärts vielfach beobachtet worden. Bei der Durchsicht der Literatur, sowohl der früheren als auch besonders der letzten Jahre, sind uns von überall her Bestätigungen unserer Beobachtungen zugeflossen.

Nach Lenhartz (5) gelingt es dem Weichselbaumschen Diplococcus nur in seltenen Fällen, „auch eine Allgemeininfektion mit mehrfachen Metastasen zu bewirken, bald für sich allein, bald in Verbindung mit anderen Erregern“. L. sieht bei einem genickstarrekranken Kinde ein merkwürdiges roseoläres Exanthem und weist bei der Autopsie neben einer eitrigen Meningitis Eiter im rechten Kniegelenke, Eiter in der rechten Paukenhöhle nach und züchtet aus dem Kniegelenkseiter Meningokokken in Reinkultur. Ferner berichtet derselbe Autor „von einem Falle von großem Interesse, wo die Zerebrospinalmeningitis gleichfalls als Primärinfektion erschien, in deren Gefolge als einzige Metastase eine eitrige Handgelenksentzündung auftrat.“ An

beiden Herden weist er Meningokokken nach, in dem Punktat des Handgelenks auch kulturell. L. Standpunkt ist also der: Die primäre Ansiedelung der Meningokokken erfolgt in den Meningen, etwaige weitere Lokalisationen von Meningokokken erfolgen von hieraus als dem primären Herde. — 1902 berichtet Salomon (6) von einem Falle von Meningokokkenseptikämie, der mit Gelenkschmerzen begann und in dessen Verlauf während eines viele Wochen dauernden intermittierenden Fiebers ein in Schüben auftretender rotfleckiger Ausschlag sich zeigte. Im Blute wurden Meningokokken kulturell nachgewiesen. Erst 51 Tage nach Einsetzen der Erscheinungen traten deutliche meningitische Erscheinungen hervor, auch im Liquor gelang der Meningokokkennachweis. 1905 teilen Martini und Rohde (7) einen Fall von Meningokokkenseptikämie mit, der mit einem reichlichen petechialen Exanthem einherging, und wo die meningitischen Erscheinungen längere Zeit durch die Septikämie verdeckt wurden. Meningokokken wurden im Blute nachgewiesen. May und Portret (8) berichten 1912 über eine Meningokokkämie mit erst später einsetzender meningealer Lokalisation; der Zustand des Kranken bei der Aufnahme war der eines schwer Infizierten ähnlich wie bei einem Typhuskranken. Am fünften Tage nach der Aufnahme kultureller Nachweis von Meningokokken im Blute. Erst am zehnten Tage wurden meningitische Erscheinungen und entzündliche Veränderungen der Rückenmarksflüssigkeit beobachtet. Der Fall bewiese, daß bei der epidemischen Meningitis die Kokken auf dem Blutwege zugeführt werden können. Ein n offenbar dem Salomonschen Fall sehr ähnlichen Fall von Meningokokkensepsis veröffentlichten 1915 Goebel und Heß (9): Hier bestanden zunächst vier Wochen lang uncharakteristische Symptome (Bronchitis und Ohrenscherzen), dann entwickelte sich ein remittierendes hohes Fieber, starke Kopfschmerzen und rote Flecken am Körper, ohne daß sich zunächst der Grund des Fiebers finden ließ. Nachdem dann eine zackige Kurve ununterbrochen weiterbestanden hatte — ohne daß die Hauterscheinungen weiter angedauert hätten — trat erst ca. drei Monate nach dem Einsetzen der Krankheitserscheinungen eine eitrige Meningitis auf. Wenn auch im Liquor Meningokokken nicht nachweisbar wurden, so trat doch innerhalb 14 Tagen nach energischer spezifischer Therapie völlige Besserung ein. L. Pick (10) beschreibt 1917 einen Fall von übertragbarer Genickstarre, wo sich die Meningokokken in allen Organen fanden, auch in den Samenbläschen.

Das Exanthem braucht also keineswegs immer von vornherein hämorrhagisch zu sein bzw. alsbald zu werden, sondern auch roseoläre und, wie wir später sehen werden, auch noch andersartige Ausschläge werden beobachtet. Ferner können also Gelenk- und Hautsymptome, sowie septische

Allgemeinerscheinungen den meningitischen Erscheinungen lange Zeit vorgehen bzw. sie lange Zeit hindurch völlig verdecken. Der Beginn der Erscheinungen braucht nicht akut mit Schüttelfrost oder Erbrechen einzusetzen, sondern kann schleichend sein. So hat es sich doch auch offenbar in unserem Falle 3 verhalten. Ja, es kann bei allgemein septischen Erscheinungen oder scheinbar primär auftretenden Haut- und Gelenksymptomen sein Bewenden haben, ohne daß überhaupt nur eine Andeutung von meningealen Zeichen zu beobachten wäre. So berichtet Liebermeister (11) 1908 von einem Falle von Meningokokkensepsis, bei dem es überhaupt nicht zu einer Meningitis kam. Bei viermaliger Blutaussaat konnten aber jedesmal ziemlich zahlreiche Meningokokkenskulturen nachgewiesen werden, es wurde auch ein zeitweise schwindendes, dann wieder auftretendes roseolaähnliches Exanthem am Rumpfe und an den oberen Extremitäten beobachtet. Besonders klassisch wird diese Form ohne Meningitis an dem schon erwähnten Falle von Meningokokkenallgemeininfektion, den wir beobachtet haben, studiert werden können.

Sehr wesentliche Mitteilungen macht Radmann (12) in einer Veröffentlichung: Bemerkungen über die Genickstarre in Oberschlesien. R. hat in den von ihm behandelten 30 Fällen viermal initiale Exantheme gesehen „und zwar dreimal übereinstimmend ein roseolaähnliches Exanthem vorwiegend der Extremitäten, kurz nach dem Ausbruche der Erkrankung, das sich zwei Tage hielt und ohne weitere Folgeerscheinungen schwand“; im vierten Falle beschreibt er das Exanthem folgendermaßen: „Auf beiden Gesichtshälften, beiden Wangen, auf der Streckseite der Knie- und Ellenbogengelenke, auf beiden Seiten der Brust und des Halses ein dunkelroter, aus einzelnen leicht erhabenen Flecken von Stecknadelkopf- bis Linsengröße bestehender Ausschlag. Auf den Wangen, am Gesäße und am Halse konfluieren die Effloreszenzen zu großen Flecken“. Der Ausschlag muß also in einem gewissen Grade an ein Masern- bzw. Scharlachexanthem erinnern haben. Und R. hat auch — offenbar unter dem Einflusse des hier Gesehenen stehend — eine ätiologische Verwandtschaft zwischen Genickstarre einerseits und den akuten Exanthenen andererseits angenommen, nach unserer Ansicht nicht mit Recht. Nach R. scheinen Hautausschläge in früheren Epidemien nur selten beobachtet worden zu sein. Eschbaum (13) beobachtete bei einem „mehr an das Bild einer Sepsis erinnernden Falle von Genickstarre eine schwere eitrige Perikarditis (im Eiter fanden sich zahlreiche Meningokokken), derselbe bei einem anderen Falle von Genickstarre eine Entzündung im rechten Handgelenke. Sowohl mikroskopisch wie kulturell wurden in dem durch Punktion gewonnenen Eiter Meningokokken nachgewiesen. Eine sehr schöne Veröffentlichung stammt von

Mann (14) aus dem Jahre 1911. M. bezeichnet „ein roseoläres, oft auch petechienartiges Exanthem“ als außerordentlich wichtig für die Frühdiagnose der Genickstarre. Nach dem Autor unterscheiden sich die Roseolen nicht von Typhusroseolen, „manchmal jedoch zeigten sie ein hämorrhagisches Zentrum, das auf Fingerdruck nicht schwand.“ Das meist spärliche Exanthem schwindet nach seiner Beobachtung schnell, oft schon nach 24 Stunden. Besonderes Gewicht legt M. wie gesagt auf die Bedeutung des Exanthems als Früh- bzw. Prodromalsymptom; in einem Falle vermutete er „auf Grund des ihm so wohl bekannten Exanthems und der Beschwerden des Kranken daß Genickstarre vorläge,“ obwohl noch keinerlei meningitische Erscheinungen bestanden, sondern diese erst am nächsten Tage auftraten. Ferner beobachtete er einmal Gelenkschwellung. Wesentliche Mitteilungen macht auch Matthes (15) 1908. Als Zeichen einer Allgemeininfektion beobachtete er häufig Gelenkschmerzen und -schwellungen, sodann Hautausschläge: „abgesehen von Herpes, der recht häufig war, Purpura gleich im Beginne, ferner im weiteren Verlaufe scharlachähnliche Exantheme, Roseola, Urtikaria, fleckweise Rötungen der Haut ohne bestimmten Charakter, einigemal auch kleienförmige Abschilferungen der Haut,“ letztere Erscheinung „auch in Fällen, in den vorher ein Exanthem nicht beobachtet worden war,“ ferner fand er auch manchmal Milztumor, Endokarditis mehrfach. „In einem sehr merkwürdigen Falle ergab die Sektion eine eitrige Entzündung fast aller serösen Körperhöhlen“ (Endokarditis, Perikarditis, Pleuritis und Peritonitis, im Exsudate des Perikards wurden Kokken vom Charakter der Meningokokken mikroskopisch nachgewiesen, allerdings nicht kulturell). Der kulturelle Nachweis aus dem strömenden Blute gelang Matthes nie, „auch in den Fällen mit Endokarditis nicht.“ Weitere Mitteilungen über Exantheme bei Genickstarre haben in den früheren Jahren gemacht Altmann (16), Block (17), Hochhaus (18), Quenstedt (19), Levy (20) und andere. In den letzten Jahren (seit 1915) — wo, wie gesagt, wieder mehr Genickstarrefälle vielerorts vorgekommen sind — sind auch die Veröffentlichungen dementsprechend zahlreich geworden.

Gruber (21) weist in einem im ärztlichen Verein in München 1915 gehaltenen Vortrage, an die oben erwähnten Mitteilungen Manns vom Jahre 1911 anknüpfend, darauf hin, daß bei den Fällen von Zerebrospinalmeningitis des Winters und Frühjahr 1914/15 eine viel intensivere Beteiligung der Haut bestehe. Und zwar hat auch G. die Hauterscheinungen im Anfang der Krankheit gesehen, zu einer Zeit „in der vielfach allgemeine Erscheinungen vorherrschen, Erscheinungen von seiten des Gehirns und Rückenmarks jedoch noch vermißt werden.“ G. hat zum Teil ganz merkwürdige Exanthemformen gesehen. Er beobachtete bei einem Manne, der

mit Gelenkschmerzen und -schwellungen und allgemeiner Mattigkeit erkrankte, und bei dem sich erst in späteren Tagen Nackensteifigkeit und Kernigs Phänomen hinzugesellte, als Initialsymptom ein anfänglich roseoläres Exanthem, das sich im Laufe des kommenden Tages zur Purpura unwandelte, mit nachträglicher peripherer Vergrößerung und gleichzeitiger zentraler Eintrocknung oder Nekrosenbildung der einzelnen Effloreszenzen, ferner anfänglich fleckige oder papulöse, später hämorrhagisch werdende Exantheme, ferner sah er „die petechialen Flecken über der Streckseite der Gelenke, der Schultern, der Hände, der Kniee und der Füße in größere, bis handtellergröße Flächen zusammenfließen, welche von innen her zur Nekrose der Epidermis neigten.“

Wir sehen also hier, zu welcher Polymorphie die Exantheme der Genickstarre unter Umständen, je nach dem Genius epidemicus, neigen können. So wird, worauf Gruber im Anschluß hieran hinweist, verständlich die in den fünfziger Jahren des vorigen Jahrhunderts aufkommende Verwechslung von Flecktyphus und Genickstarre, indem amerikanische und französische Ärzte — Fälle von mit Exanthem einhergehender Genickstarre als Petechialfieber bezeichnend — diese beiden Krankheiten zusammenzuwerfen anfangen. Nach Gruber kann — wenn etwa infolge Mangels des bakteriologischen Nachweises einmal Zweifel in der Diagnose ob Flecktyphus oder Genickstarre bestehen sollte — in diesem Fall die Diagnose gesichert werden durch die histologische Untersuchung des Exanthems. Bei den Exanthenen der Genickstarre handelt es sich nach Grubers eigenen Untersuchungen um „eine Hyperämie der kleinen und kleinsten Gefäße in der Haut und im Unterhautbindergewebe mit mehr oder mindergroßer Hämorrhagie, gewissermaßen mit einer Apoplexie der Haut.“ Erst sekundär treten richtig entzündliche Erscheinungen hinzu. Bei dem Exanthem des Flecktyphus dagegen liegen „knotenartig auftretende Proliferationsvorgänge der Adventitia der feinsten Hautarterien der Pars reticularis“ vor. (Nach den Untersuchungen Eugen Fränkels). Sehr bemerkenswert ist Grubers Anschauung über die Art des Zustandekommens der Exantheme bei der Genickstarre: Er äußert sich dahin, „daß er sie als Folgen der Giftigkeit der Meningokokken ansprechen möchte, nachdem es bisher nicht gelungen sei, in den Hauteruptionen Meningokokken nachzuweisen“, mit andern Worten, er hält sie für rein toxische, nicht für septisch-embolische Erscheinungen. Gleichzeitig aber leugnet er nicht die Möglichkeit, „daß es im Verlaufe vieler zerebrospinaler Meningitiden zu einer wahren Meningokokken sepsis kommen kann“. Silbergleit (22) berichtet 1915 von 6 Fällen von Genickstarre, von denen 5 sowohl ein masernähnliches Exanthem wie Hautblutungen, zeigten (teils petechiale. teils fünfmarkstückgröße). Bei

3 von diesen Fällen wurde das Blut bakteriologisch untersucht, einmal wurden nicht hämolytische Staphylokokken, einmal nicht hämolytische Streptokokken, einmal hämolytische Streptokokken gezüchtet. Silbergleit meint irrtümlicherweise, „Meningokokkensepsis sei bekannt, die Mischinfektion sei seines Wissens noch nicht beschrieben“. Umber (23) veröffentlicht 1915 einen Fall von „Meningitis cerebrospinalis unter dem Bilde des Fleckfiebers“ und meint, es handle sich um einen der seltenen Fälle, wo dabei Petechien vorkommen. Weitere Mitteilungen über das Auftreten von Exanthenen bzw. septischen Erscheinungen haben in neuester Zeit gemacht: Aronson (24), Grundmann (25), Morgenstern (26). Auch bei Kindern wurden genau dieselben Erscheinungen (Hautausschläge und andere metastatische Zeichen) von Johanna Schwenke (27) in drei Fällen beobachtet.

1915 veröffentlicht Bittorf (28) vier Fälle von septischer Allgemeininfektion durch Meningokokken. In allen vier Fällen beobachtete der Autor ein initiales, während oder im Anschluß an eine Angina auftretendes „typisches septisch-embolisches Exanthen“, in drei dieser Fälle multiple Gelenkschmerzen- und -schwellungen, in einem Falle eine metastatische Augenentzündung (Iridocyclitis), in einem Falle Herz- und Nierenentzündung, in drei Fällen war Milztumor nachweisbar, in einem Falle Ikterus. Im übrigen war das ganze Krankheitsbild in sonstiger Beziehung septisch. Zu den septischen Allgemeinerscheinungen trat nach 2 bis 8 Tagen eine Meningitis. In drei Fällen wurden Meningokokken im Liquor nachweisbar, in einem Falle nicht. Nur in einem Falle wurden Meningokokken im Blute nachgewiesen. Bittorf steht auf dem Standpunkte, daß es sich bei seinen Fällen um eine primäre Blutinfektion mit Meningokokken handelt; in der im weiteren Verlaufe auftretenden Meningitis sieht er eine hämatogen entstandene Lokalerkrankung, genau wie in den Gelenk-, Augen- und Hauterscheinungen. Den Standpunkt Grubers, daß es sich bei den Hauterscheinungen um rein toxische Symptome handelt, lehnt er streng ab und betont seine Auffassung von der embolischen Entstehung der Exantheme.

Die Auffassung Grubers ist ja vom theoretischen Standpunkte aus durchaus nicht von vornherein abzulehnen, immerhin erscheint sie etwas gezwungen, da doch der Beweis, daß es echte Meningokokkensepsis mit Bakteriämie gibt, so vielfach durch klinische Beobachtungen, sowie — in einer auch für den Skeptiker unwiderleglichen Weise — durch den Nachweis der Erreger in metastatischen Herden und im Blute erbracht ist. Benda (29) berichtet 1916, daß er bei einem mit petechialem Haut- und Schleimhautexanthen einhergehenden, sehr akut verlaufenden Falle von

Meningokokkenallgemeininfektion innerhalb der Blutungsherde kleine, sich vorwiegend aus Leukozyten zusammensetzende Entzündungsherde gefunden habe. In einem dieser Fälle sei es ihm gelungen, innerhalb dieser Herde gramnegative Kokken nachzuweisen, „die sich durch ihre häufig intrazelluläre Lagerung, durch Bildung von Vierergruppen und dadurch, daß sie eine weniger dichte Stellung als Staphylokokken zu zeigen pflegen, mit größter Wahrscheinlichkeit als Meningokokken diagnostizieren lassen.“ Diese sowie die Veröffentlichung L. Picks (30) ebenfalls aus dem Jahre 1916 lassen demnach keinen Zweifel mehr daran, daß zum mindesten in manchen Fällen von mit Exanthenen einhergehender Genickstarre, bzw. Meningokokkenallgemeininfektion die Hautausschläge durchaus embolischer Natur sind; denn wie Pick mitteilt, ist es ihm gelungen, in zwei Fällen von petechialer Genickstarre „in den Gewebsschnitten der Hauteffloreszenzen innerhalb präkapillarer Arterienästchen und Kapillaren wie auch in den entzündlichen zirkumvaskulären Infiltraten färberisch Meningokokken nachzuweisen, und zwar intravaskulär nicht selten in erstaunlich großen Mengen.“ Und warum sollte man jetzt noch zweifeln, daß, was hier gefunden, nicht für alle Exantheme der Genickstarre gilt und noch an dem Auftreten von rein toxisch bedingten Exanthenen festhalten. Ähnliches wie Pick berichtet Ghon (31), auch er findet bei einem Kinde, das mit zahlreichen Haut- und Schleimhautblutungen ganz akut erkrankte und nach nur zehnstündiger Krankheitsdauer verstarb, in Infiltraten des Myokards und in den Gefäßen der Haut reichlich Meningokokken.

Auch Zeißler und Riedel (32) bestätigen alle unsere Beobachtungen sowie die in der Literatur mitgeteilten Erfahrungen. Sie beobachteten zwei Fälle von Meningokokkensepsis ohne Meningitis. Der Verlauf der Fälle war ein sehr verschiedener: in dem einen Falle plötzlicher Beginn mit Schüttelfrost und Fieber, dann längere Zeit unbestimmte Erscheinungen mit bald remittierendem, bald intermittierendem Fieber. Bild zunächst ganz unklar. Typhus und Malaria in Erwägung gezogen. Schließlich wurde deutlich, daß eine Sepsis vorläge. Milz wird fühlbar, am Rumpfe und den Extremitäten ein papulöses Exanthem, „das sich wieder verliert, ohne Narben zu hinterlassen, an anderer Stelle aber immer wieder auftritt.“ Diagnose wird dann gestellt durch wiederholten kulturellen Nachweis von Meningokokken im Blute. Erst fast drei Monate nach Beginn der Krankheit wird eine Endokarditis einwandfrei nachweisbar, schließlich exitus. Sichere auf Meningitis deutende Symptome wurden niemals beobachtet. — In dem andern Falle schleichendes, über mehrere Monate sich ausdehnendes Prodromal- und Initialstadium (Störung des Allgemeinbefinden, Abnahme des Appetits, Husten, Auswurf, Stiche in der Brust). Bei der Aufnahme ungefähr drei-

einhalb Monate nach Beginn der Erscheinungen wurde eine frische Endokarditis mit Lungeninfarkt gefunden. Erst nach Ablauf von sechs Wochen, während welcher Zeit das Krankheitsbild mehr septisch geworden war, gelingt die Diagnose durch Nachweis von Meningokokken im Blute. Ein Exanthem wurde, solange Patient in Beobachtung der Autoren stand, niemals bemerkt, Ausgang in Heilung unter Entwicklung einer leichten Aorteninsuffizienz. Die Autoren heben hervor, „das bemerkenswerteste an diesen Fällen ist, daß die Meningokokkensepsis nicht zu einer Meningitis geführt hat.“ Ferner weisen sie auf die Verlaufsverschiedenheiten, die die im Prinzip doch ähnlichen Fälle aufweisen, hin. Ein plötzlicher Beginn mit Schüttelfrost sei also nicht erforderlich, ebenso brauche trotz mehrmonatlichen septischen Verlaufes ein Exanthem nicht aufzutreten. Die Autoren äußern sich dann schließlich unter Hinweis auf die erst erwähnten Untersuchungen von Pick, dahin, „daß die Infektion der Meningen gelegentlich und vielleicht häufiger als man bisher annahm auf dem Wege der Blutbahn von statten geht.“ Den rein bakteriologischen Standpunkt, den die Beiden hinsichtlich der Stellung der Diagnose einnehmen, können wir nicht ganz teilen, weil er uns zu scharf erscheint. Sie äußern sich nämlich dahin, daß „bei dem heutigen Stande der bakteriologischen Technik (Verarbeitung von 30 ccm im Fieberanstiege entnommenen Blutes mit 120 ccm eines 2 Prozent Traubenzucker enthaltenden Nährgars zu 7 bis 8 Platten. Wartezeit bis zum Aufgehen der Kulturen bis zu 5 Tagen!) sich die Diagnose der Meningokokkämie auf die positive Blutkultur zu gründen habe“, nicht aber bei negativem Ausfall der Blutkultur gestellt werden dürfe, „auch dann nicht, wenn das Lumbalpunktat Meningokokken enthalte“. Tatsächlich war in den beiden von Z. und R. vorgebrachten Fällen bei dem Fehlen jeglicher meningitischer Erscheinungen, sowie dem Ausbleiben von metastatischen Herden, aus denen Material zur bakteriologischen Untersuchung hätte gewonnen werden können, die Diagnose nur möglich durch Nachweis der fraglichen Erreger im strömenden Blute, auch ist natürlich der Beweis, daß eine „Meningokokkämie“ besteht, das heißt also, daß zurzeit der Untersuchung Meningokokken im Blute kreisen, ebenfalls nur durch positiven Ausfall der Blutuntersuchung möglich. Aber bei einem septischen Krankheitsbilde, das im Verlaufe einer nachweislich durch Meningokokken bedingten Meningitis entsteht, oder in dessen Verlauf sich eine solche Meningitis hinzugesellt, handelt es sich doch, wie wir in vorhergehenden Ausführungen gesehen haben, um einen oft recht wohl charakterisierten Symptomenkomplex, der sich unserer Auffassung nach dem Erfahrenen in vielen Fällen, nicht in allen, schon rein klinisch mit einer an Gewißheit grenzenden Wahrscheinlichkeit als Meningokokkensepsis wird



offenbaren. Und wenn es dann obendrein noch gelingt an irgendeiner Stelle des Körpers Meningokokken nachzuweisen, so wird man doch wohl gegen die Diagnose Meningokokkensepsis, auch bei fehlendem Nachweis der Erreger im strömenden Blute, keine Bedenken mehr zu haben brauchen. Die durch die landläufigen Erreger (Staphylo- oder Streptokokken) verursachten Fälle von Sepsis sind überdies doch in ihrem ganzen klinischen Verlaufe und in ihren Einzelsymptomen von der Meningokokkenallgemeininfektion unterschieden. Namentlich werden doch die anfänglich roscolären, später hämorrhagisch werdenden, in Schüben auftretenden Exantheme oder auch die masern- und scharlachähnlichen Ausschläge nicht so in dieser Beschaffenheit und Ausdehnung bei den Fällen von gewöhnlicher Sepsis gefunden. Ferner sind die metastatischen Meningitiden hierbei durchaus nicht die Regel. Bei Fällen, bei denen es zu keiner Meningitis kommt, bzw. bei denen Meningokokken in der Rückenmarksflüssigkeit nicht nachgewiesen werden können, oder bei denen anderweitige Metastasen, die einen Nachweis der Meningokokken ermöglichten, nicht auftreten, da ist natürlich auch nach unserer Auffassung, das betonen wir noch einmal, eine völlige Sicherung der Diagnose nur durch positive Blutkultur möglich.

Gesetzt nun den Fall, es werden bei einem Genickstarrekranken (Meningokokken im Liquor positiv) eines oder mehrere der uns nun wohl bekannten Symptome, wie sie bei einer Meningokokkensepsis auftreten können, beobachtet, und ferner, es werden im kreisenden Blute des Kranken bei wiederholter Blutaussaat niemals Meningokokken, wohl aber Staphylo- oder Streptokokken gefunden, so ist wohl das Bestehen einer Mischinfektion bewiesen, nicht aber unseres Erachtens entschieden, daß die septischen Erscheinungen oder richtiger gesagt, die metastatischen Herde ausschließlich oder auch nur zum Teil auf die Tätigkeit der sekundären Infektionserreger zurückzuführen wären. Inwieweit daran der eine oder der andere Erreger beteiligt ist, inwieweit wir es also mehr mit einer gewöhnlichen Sepsis oder mit einer Meningokokkensepsis zu tun haben, das könnte exakt nur durch genau bakteriologische Untersuchung der einzelnen Herde, besonders auch der Hautherde entschieden werden. Aber das Vorkommen einer Sekundärinfektion bei Genickstarre bzw. einer Meningokokkensepsis ist doch wahrscheinlich recht selten, so daß die praktische Bedeutung der hier aufgeworfenen Frage gering ist. Auf Grund dieser Ausführungen können wir Bittorfs Ansicht, daß es sich bei den vier von ihm veröffentlichten Fällen um Meningokokkensepsis gehandelt hat, nur stützen (auch in dem Falle, wo sich — wahrscheinlich infolge eines technischen Versehens — im Liquor keine Meningokokken nachweisen ließen). Zeißler und Riedel verweisen nämlich in ihrer Veröffentlichung auf diese vier Fälle; nach ihrer Formu-

lierung dürften also diese Fälle nicht als Meningokokkensepsen anerkannt werden. Von unseren fünf Fällen wäre nach dieser Auffassung wegen des fehlenden Nachweises von Meningokokken im Blute überhaupt keiner gültig, und so weiter würde es mit vielen, doch ganz einwandfreien, früher veröffentlichten Fällen von Meningokokkensepsis gehen müssen.

Als Kuriosum und Zeichen für die merkwürdigen Wege, die die Krankheit gehen kann, sei noch die von Moeltgen (33) neuerdings mitgeteilte Beobachtung erwähnt: Sieben Wochen nach einer Meningitis cerebrospinalis während der Genesung entwickelte sich eine durch Meningokokken bedingte Peritonitis.

Wir wenden uns jetzt der Frage zu, von wo aus und auf welchem Wege gelangen überhaupt die Meningokokken in den Körper hinein? Genaue bei Epidemien, namentlich gelegentlich der oberschlesischen Epidemie angestellte bakteriologische Untersuchungen haben ergeben, daß in einer großen Anzahl von Genickstarrefällen im Nasenrachenraume Meningokokken anzutreffen sind, wofern nur die Untersuchung zum richtigen Zeitpunkte und technisch richtig ausgeführt wird (Entnahme des Sekrets möglichst früh nach Einsetzen der Krankheit, möglichst sofortige Verarbeitung des Materials im Anschluß an die Entnahme). Wir wissen ferner, daß bei Epidemien auch gesunde und weiterhin gesund bleibende Menschen in großer Zahl der Krankheitsfälle weit übersteigender Anzahl Meningokokken im Nasenrachenraum beherbergen, und daß in manchen Fällen nach Ablauf der Meningitis noch längere Zeit (jedoch gewöhnlich nicht über 3 bis 4 Wochen lang, in seltenen Fällen aber viel länger) Meningokokken im Nasenrachenraumsekrete nachweisbar bleiben, daß es also auch hier, wie bei der Diphtherie und dem Typhus, Bazillenträger gibt. Man räumte nun bisher den Bazillenträgern — deren Anzahl bei Epidemien übrigens nach Flügge sowie Bruns und Hohn etwa zehnmal so groß sein soll wie die Zahl der jeweils vorhandenen Genickstarrefälle — die Hauptrolle bei der Verbreitung der Seuche ein. Diese Auffassung ist neuerdings wieder stark hinfällig geworden. Wir werden auf diese Frage weiter unten zurückkommen. Der Nachweis von Meningokokken im Nasenrachenraum Gesunder gelang zuerst Albrecht und Ghon im Jahre 1901. (34). — Daß somit die erste Ansiedelung der Erreger im Nasenrachenraume stattfindet und daß die Erreger von hieraus — gegebenenfalls, daß heißt, wenn im übrigen die uns unbekannteren Bedingungen, die zum Zustandekommen einer Allgemeininfektion oder Meningitis erforderlich sind, erfüllt sind — in den Körper eindringen, das kann wohl als feststehende Tatsache gelten. In vielen Fällen setzen die ersten Krankheitserscheinungen schon mit dem Zeitpunkte der Ansiedelung der Meningokokken im Nasenrachenraume ein in Gestalt einer

mehr oder minder ausgesprochenen Pharyngitis, selten einer richtigen Angina. Jedoch kommen diese Erscheinungen, da sie allermeistens geringfügiger, Natur sind, einmal dem Arzt nur selten zu Gesichte, sodann werden sie, falls sie der klinischen Beobachtung nicht entgehen, zumeist natürlich noch nicht als spezifische erkannt werden, sondern erst nachträglich nach Ausbruch der Meningitis rückblickend so gedeutet werden können. Westenhoeffer (35), der hierüber genaue Untersuchungen angestellt hat, hat in jedem Falle von Genickstarre eine initiale, oft sehr rasch wieder verschwindende Pharyngitis beobachtet. In 29 Fällen von Genickstarre, die zur Sektion kamen, fand er deutliche Veränderungen im Nasenrachenraume, „eine glasig-ödematöse Schwellung der Rachentonsille, die sich auf die hintere Rachenwand fortsetzte; auch der Tubenwulst war meist gerötet und geschwollen, während sich die Nase nur in drei Fällen miterkrankt zeigte.“ In 70 Prozent der Fälle dagegen fand er eine Mitbeteiligung des Ohres in Gestalt einer Mittelohrentzündung. Andererseits hat aber auch die Anschauung derjenigen Anrecht erworben zu werden, die sagen, bei der Pharyngitis (bzw. seltener Angina) handele es sich nicht um eine Folge der Meningokokkenansiedelung, sondern gerade das umgekehrte sei der Fall: eine primäre (vorher bestehende akute oder chronische) Pharyngitis bzw. Angina habe erst die Ansiedelung der Meningokokken möglich gemacht, bzw. sie erleichtert. (34). Huber (36) formuliert auf Grund seiner klinischen Beobachtungen seinen Standpunkt kurz und scharf: „Ohne (scil. spezifische) Meningokokkenpharyngitis keine Meningokokkenmeningitis.“ An der alten Anschauung, daß der Weg der Infektion durch das Siebbein gehe, hält er nicht mehr fest, er ist, auf Grund der von ihm beobachteten initialen Exantheme vielmehr der Ansicht, „daß die Infektion überwiegend eine hämatogene ist.“

So ist es zu erklären, daß eben in der Mehrzahl aller Genickstarrefälle die ersten praktisch verzeichneten objektiven Symptome schon solche sind, die von der Affektion der Meningen herrühren. Jedoch mag es auch bei einer gewissen Anzahl von Genickstarrefällen nicht zu diesen Vorboten im Rachen kommen, sondern der Rachen mag klinisch gesund bleiben, obwohl Meningokokken auf ihm zur Ansiedelung kommen und im Anschluß daran alsbald eine Meningitis entsteht; oder es handelt sich hier um Kokkenträger, bei denen die bisher ungefährlichen Bakterien plötzlich — ohne an Ort und Stelle der primären Ansiedelung irgendwelche Krankheitserscheinungen zu machen — invasive Eigenschaften zu entfalten beginnen. Die Tatsache, daß andererseits im Nasopharynx sicher genickstarrekranker Menschen auch häufig Meningokokken nicht gefunden werden, vermag die Anschauung, daß wir in den Nasenrachenraum die Erstansiedelung der Krankheitserreger

legen müssen, nicht zu entkräften. Ein Fehlen der Meningokokken erklärt sich notwendigerweise durch die Annahme, daß die Erreger an der Eintrittspforte in manchen Fällen schnellstens abgetötet werden. Es kommt also, wie schon oben erwähnt, auf eine möglichst frühzeitige Untersuchung des Rachensekrets an (34).

Widersprüche liegen ja gewiß in der Annahme, daß der menschliche Organismus einmal für die Meningokokken zum Bazillenträger wird, ohne je zu erkranken, ein andermal, trotzdem er krank wird, die Erreger an der Stelle des Eintritts schnell abzutöten vermag. Aber solche Widersprüche begegnen uns oft beim Studium biologischer Verhältnisse. Kennen wir doch ähnliche Verhältnisse von der Diphtherie. Wir müssen uns diese so wechselnden Verhältnisse zu erklären suchen durch den jeweiligen einerseits von der augenblicklichen Beschaffenheit der Erreger (mehr oder mindergroße Virulenz), andererseits von der Beschaffenheit des Individuums (mehr oder minder große individuelle Empfänglichkeit des Betreffenden, augenblicklicher Zustand der Schleimhäute) abhängigen Wechsel in den Umständen, unter denen die Infektion zustande kommt. Die ganze Schärfe der oben erwähnten Widersprüche, überhaupt das große Problem, das die Frage nach dem epidemiologischen Wesen der Genickstarre uns immer noch stellt, wird uns ganz besonders klar, wenn wir die neuesten (allerdings nur kurzen) Mitteilungen Muchs (1) über seine und seiner Mitarbeiter (Gaßner und Klipstein), gelegentlich einer im Winter 1915/16 in Schwerin herrschenden Genickstarreepidemie erhobenen, Untersuchungsergebnisse lesen. Die von Much mitgeteilten Tatsachen sind folgende:

1. die Zahl der Keimträger nahm ständig zu, ohne daß die Epidemie weiter um sich griff;
2. von den Keimträgern erkrankte niemals jemand an Genickstarre (alle Leute der Garnison wurden mehrmals auf Meningokokken untersucht);
3. die Kranken selbst waren vorher, selbst wenn sie tags zuvor untersucht waren, keimfrei;
4. Soldaten, die von der Front auf Urlaub nach Schwerin kamen, waren schon nach wenigen Stunden Keimträger;
5. während die Zahl der Krankheitsfälle im Sinken begriffen war, nahm die Zahl der Keimträger zu!

Diese Tatsachen, die, wie Much betont, gefunden sind auf Grund von über Monate ausgedehnten und einwandfrei mit allen Hilfsmitteln und Vorsichtsmaßregeln ausgeführten Untersuchungen, muten uns paradox an und erschüttern unsern bisher über die Epidemiologie der Genickstarre gehegten Vorstellungskreis. Wir müssen einsehen, daß die Rolle, die man bisher den

Bazillenträgern bei der epidemischen Ausbreitung der Seuche zuschrieb, indem man sagte, je größer die Zahl der Bazillenträger, desto größer auch die Gefahr der Ausbreitung, völlig hinfällig wird, daß vielmehr die Zahl der Bazillenträger durchaus nicht maßgebend dafür ist, ob und in welchem Umfange die Krankheit als Seuche aufzutreten befähigt ist, sondern daß hierfür einzig und allein maßgebend ist die zurzeit gerade vorhandene mehr oder minder große Anzahl von Individuen, bei denen mit den Meningokokken engere Wechselbeziehungen sich anzubahnen vermögen derart, daß die Erreger hier zwar nicht als Schmarotzer sich anzusiedeln, wohl aber als pathogene Keime zu schalten und walten vermögen. Wovon das Zustandekommen bzw. das Ausbleiben dieser engeren Wechselbeziehungen abhängt, wissen wir nicht. Wir müssen uns da, wie oben schon einmal erwähnt wurde, zu helfen suchen mit der Annahme einer gegenseitigen individuellen Disposition zwischen Meningococcus und Mensch, die in dem einen Falle vorhanden ist, in dem andern dagegen fehlt. Daß nicht etwa klimatische oder andere äußere Faktoren (die militärische Dienstleistung und andere im Zusammenhang damit stehende besondere Umstände wie ungünstige hygienische Verhältnisse usw.) zur Erklärung des Ausbruchs einer Genickstarreseuche allein oder ausschlaggebend hinreichen — wenn sie dabei natürlich auch mitzusprechen haben — das ergibt sich wohl auch aus den von Much mitgeteilten Tatsachen: denn hinsichtlich des Klimas stand die ganze Schweriner Garnison doch unter den gleichen, hinsichtlich der übrigen erwähnten Faktoren unter im Großen und Ganzen den gleichen Bedingungen, und trotzdem blieb die Epidemie bei weitester „geradezu ins Ungeheuerliche wachsender“ Ausbreitung der Meningokokken eine relativ beschränkte und kam schon bei noch wachsender Zahl der Bazillenträger zum Erlöschen. Es ist eben zum Zustandekommen, sowohl einer sporadischen Erkrankung wie auch einer Epidemie ein ganz bestimmtes Etwas nötig, daß in einer gewissen Wechselbeziehung zwischen Krankheitserreger und Individuum begründet ist. Ob viele oder wenige aus der Bevölkerung zu Bazillenträger werden, scheint völlig gleichgültig zu sein. Daß Bazillenträger immer in recht erheblicher Anzahl vorhanden waren, das wußten wir, wie oben erwähnt, auch schon früher. Aber von diesem höchst merkwürdigen, paradox erscheinenden Zahlenverhältnisse zwischen Bazillenträgern und Kranken wußten wir nichts. Ebenso davon nichts, daß von den Keimträgern keiner erkrankt, sondern daß gerade diejenigen, die frei von Keimen blieben, der Seuche anheimfallen.

Wie gestaltet sich jetzt, nachdem die Meningokokken in der Nasenrachenhöhle zur Ansiedelung gekommen sind, der weitere Verlauf der Ereignisse? Daß es in manchen Fällen zu einem direkten Übertritt der Kokken

ins Blut und zur Ausbildung eines klassischen septischen Krankheitsbildes mit oder auch selten ohne Meningitis kommt, wissen wir nunmehr. Ähnliches ist uns ja auch bekannt von den Fällen von Gelenkrheumatismus oder Sepsis her, die sich offenkundig im Anschluß an eine mehr oder minder ausgesprochene Angina entwickeln. Die Frage ist nur die: ist die Krankheitsentwicklung in jedem Falle diese, ist die Meningitis also grundsätzlich als eine hämatogen-metastatisch entstandene aufzufassen, oder kommen auch Fälle vor, wo die Hirnhautentzündung auf die Weise entsteht, daß die Erreger vom Nasenrachenraume auf dem Lymphwege geraden Wegs in den Subarachnoidealraum gelangen, ohne im übrigen in das Blut überzutreten und eine Allgemeininfektion hervorzurufen. Letztere Annahme liegt ja angesichts der engen Nachbarschaft von Rachenhöhle und Schädelhöhle sehr nahe. Wir möchten der Ansicht zuneigen, daß es in jedem Falle — auch in solchen, wo außer meningitischen Erscheinungen keinerlei klinische Abweichungen bemerkt werden — zunächst zu einer, wenn auch oft nur ganz vorübergehenden und latent bleibenden Allgemeininfektion kommt, in deren Gefolge sich dann als einziges manifestes Symptom die Genieckstarre als scheinbare Primärinfektion entwickelt. Natürlich ist aber die Möglichkeit, daß unter Umständen Erreger auch auf dem andern, rein lymphogenen Wege in die Hirnhäute gelangen, durchaus nicht auszuschließen; irgendwelche sichere Entscheidung in dieser prinzipiell ja wichtigen, praktisch unwichtigen Frage ist zurzeit noch nicht möglich. Jedenfalls aber darf man, unseres Erachtens diejenigen Fälle, wo die Meningitis als einziges Symptom ohne nachweisbare Erscheinungen einer Allgemeininfektion auftritt, nicht auffassen als glatten Beweis dafür, daß es eine rein lymphogene Infektion der Meningen von der Rachenhöhle aus gibt, vielmehr muß man sich hier stets vor Augen halten, daß in diesen Fällen die Meningokokken möglicherweise nach kurzem Kreisen im Blute wieder aus ihm ausgestoßen werden konnten, daß aber diese vorübergehende Bakteriämie doch genügte, um Keime auf den Meningen, zu denen der Erreger doch offenbar eine besondere Zuneigung besitzt, zur Ansiedlung gelangen zu lassen. In gewisser Weise rätselhaft müssen dann allerdings die seltenen, zu den erst erwähnten Fällen ja das gerade Gegenteil bildenden Fälle von Meningokokkensepsis erscheinen, wo die Meningitis ausbleibt, bzw. erst sehr spät nach den anderen Erscheinungen auftritt, wo also diese für gewöhnlich bestehenden biologischen Beziehungen zwischen Meningen und Meningokokken aus irgendwelchen unbekanntem Gründen fehlen oder doch sehr herabgesetzt sein müssen.

Westenhoeffer (37), der ursprünglich auf dem Standpunkte stand, daß die Infektion der Hirnhäute von der Nasenrachenhöhle aus allein auf dem Lymphwege geschehe und für diese Annahme folgende Gründe anführte:

1. Nachbarschaft der Rachenmandel zur Schädelhöhle.
2. Analogie der Erkrankung der Schädelhöhle mit der Paukenhöhle, Keilbeinhöhle oder Oberkieferhöhle.
3. Das fast ausschließliche Ergriffensein der Arachnoidea und des Subarachnoidealraumes und das Freibleiben der Pia.
4. Der Beginn der Meningitis am Tuber cinereum über der Hypophyse

ist später in dieser Ansicht wankend geworden und zu der Auffassung gekommen, „daß die Wahrscheinlichkeit einer hämatogenen Entstehung der Genickstarre größer ist als einer lymphogenen, wenn auch letztere noch nicht völlig ausgeschlossen ist.“ Und zwar haben ihn zu diesem Wechsel in der Auffassung pathologisch-anatomische Studien geführt, die eine Infektion durch den Keilbeinkörper hindurch, ebenso wie an der Carotis entlang durch das Foramen lacerum hindurch ausschließen und die dritte Möglichkeit einer lymphogenen Entstehung längs eines aus dem Rachen in die Schädelhöhle führenden Nerven (zweiter Ast des Trigeminus) allerdings noch in Schwebe lassen, ferner Beobachtungen, die im positiven Sinne für die hämatogene Entstehungsart der Genickstarre sprechen. In zwei Fällen beobachtete er eine verruköse Endokarditis, in drei sehr akut verlaufenden, innerhalb der ersten 24 Stunden verstorbenen Fällen fand er kleinste, teils mehr herdförmige, teils mehr diffuse Leukozytenansammlungen im Myokard und deutete sich diese Befunde als Zeichen „daß die Bakterien oder doch mindestens ihre Toxine bereits am ersten Krankheitstage im Blutkreise.“ Als wichtigsten Beweis für seine Anschauung aber führt er folgende Beobachtungen an: bei zwei sehr akuten, innerhalb der ersten 10 bzw. 24 Stunden verstorbenen Fällen fand er zwar makroskopisch keine Meningitis, wohl aber bei mikroskopischer Untersuchung der n. optici zwischen Chiasma und foramen opticum eine „eitrige Infiltration der Arachnoidea und eine eitrige Infiltration der in die n. optici eintretenden Äste der Art. ophthalmica.“ „Diese perivaskuläre Leukozytenanhäufung kann bei so frischen Fällen wohl nicht gut als Ausdruck einer Leukozytenresorption angesprochen, sondern muß als eine entzündliche Extravasation gedeutet werden, die sich also innig an die Gefäße anschließt, wodurch ihre hämatogene Entstehung an Wahrscheinlichkeit gewinnt.“

Auch Radmann (38) tritt warm für die hämatogene Entstehung der Meningitis ein unter Hinweis auf von ihm gemachte klinische und pathologisch-anatomische Beobachtungen: Exantheme im Anfangsstadium der Krankheit, ferner ebenfalls im Anfangsstadium von ihm nachgewiesene entzündliche und petechiale Veränderungen am lymphatischen Apparate

des Darms, die er für pathognomonisch für Genickstarre hält. R. weist dann noch auf drei von Lubowski beobachtete Fälle hin, die sehr für die Annahme einer primären hämatogenen Infektion sprächen: es wurde in drei Fällen eine Iridochorioiditis beobachtet, „wie sie bei der Genickstarre typisch ist,“ ohne jedwede andere klinische Erscheinungen, vor allen Dingen ohne Erscheinungen von Meningitis.“ Bei einer Solitärerkrankung der Augen durch Meningokokken, meint R., ist es sehr schwer, sich eine direkte Einwanderung der Krankheitserreger vom Nasenrachenraume in das Augeninnere vorzustellen.“

Wir kommen nun zu dem im vorstehenden schon erwähnten Falle von septischer Allgemeininfektion durch Meningokokken, der uns für die Pathogenese der Meningokokkeninfektion überhaupt besonders wichtig und lehrreich zu sein scheint. Zunächst die genaue Krankengeschichte:

Frieda St., 19 Jahre alt, überwiesen am 23. II. 1916 mit der Diagnose Gelenkrheumatismus, entlassen geheilt am 10. V. 1916. Bei der Aufnahme Klagen über Schmerzen in beiden Füßen, objektiver Befund sowohl am Rumpfe und den Extremitäten wie an den inneren Organen völlig negativ. Temperatur 37,6, Temperaturablauf normal. Am 26. II., dem vierten Tage nach der Aufnahme, follikuläre Angina, die bald in eine parenchymatöse übergeht. Die entzündlichen Erscheinungen im Halse ziehen sich länger hin als gewöhnlich und sind erst am 12. III. 1916, also nach 15 Tagen völlig geschwunden. Am 13. III. erkrankt Patientin aufs neue mit jähem Temperaturanstieg (39,3 am Abend); an der Beugefläche des rechten Vorderarms wird gleichzeitig eine etwa stecknadelkopfgroße Eiterpustel mit kleinem gerötetem und infiltriertem Hofe bemerkt und, von dieser ausgehend, eine leichte auf die nächste Umgebung beschränkte Lymphangitis. Am Abend dieses Tages werden, über den ganzen Körper verstreut, sowohl am Rumpfe wie an den Gliedmaßen vereinzelt stehende, zum Teil erbsengroße, zum Teil noch etwas größere, leicht erhabene, rosarote, auf Druck ablassende, oberflächlich in der Cutis liegende Flecke bemerkt. Von Typhusroseolen sind diese Papeln unterschieden durch ihre Größe und stärkere Erhabenheit. Bis zum nächsten Morgen ist die Temperatur steil auf 37,6 abgefallen, bleibt tagsüber noch subfebril, um am nächsten Tage (15. III.) wieder völlig normal zu sein (vgl. Fig. 2). Bis zu diesem Tage auch haben sich Furunkel, Lymphangitis und Exanthem spurlos zurückgebildet. Nachdem dann Patientin bis zum 19. III. fieber- und beschwerdefrei geblieben ist, tritt an diesem Tage abends plötzlich eine ausgesprochene Schwellung, Rötung und Druckempfindlichkeit über und in der Umgebung des rechten äußeren Fußknöchels, namentlich unterhalb des Knöchels, auf. Die ganze Knöchelgegend sieht aus als ob sie von einer phlegmonösen Entzündung befallen worden wäre. Patientin klagt über starke Schmerzen. Gleichzeitig wird die Temperatur wieder fieberhaft. Dieser Befund besteht in den nächsten Tagen bei mäßigem Fieber um 38° fort. Salizylsaures Natron in hohen Dosen bleibt völlig ohne Einfluß auf den Zustand. Eine am 20. III. im Mittelpunkte der entzündlichen Anschwellung vorgenommene Punktion



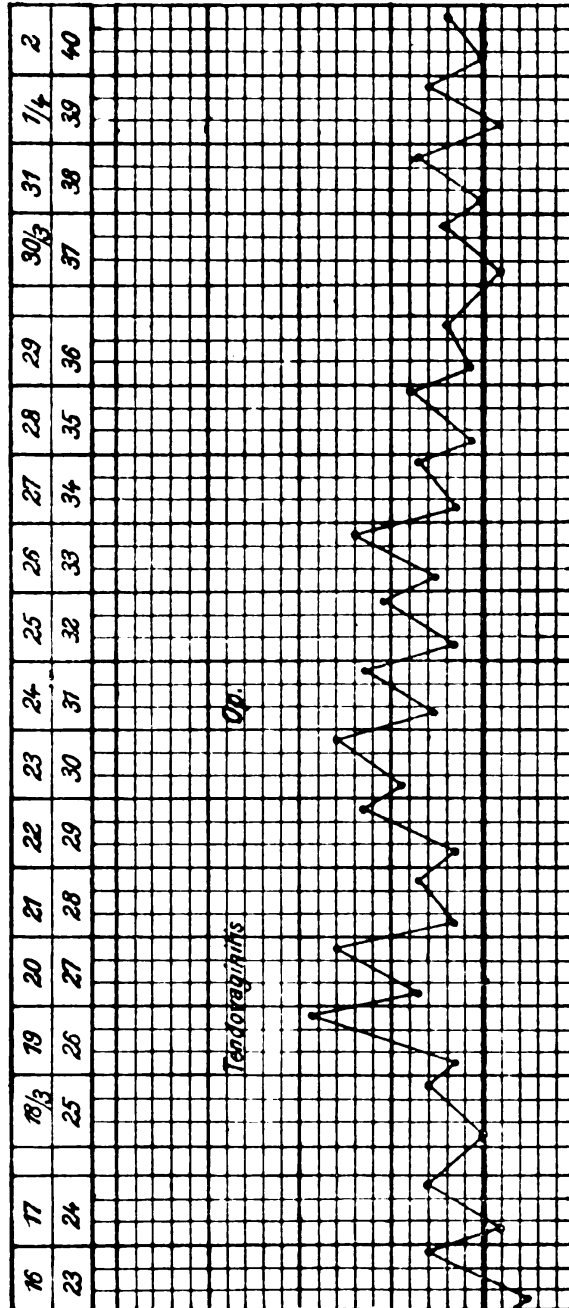
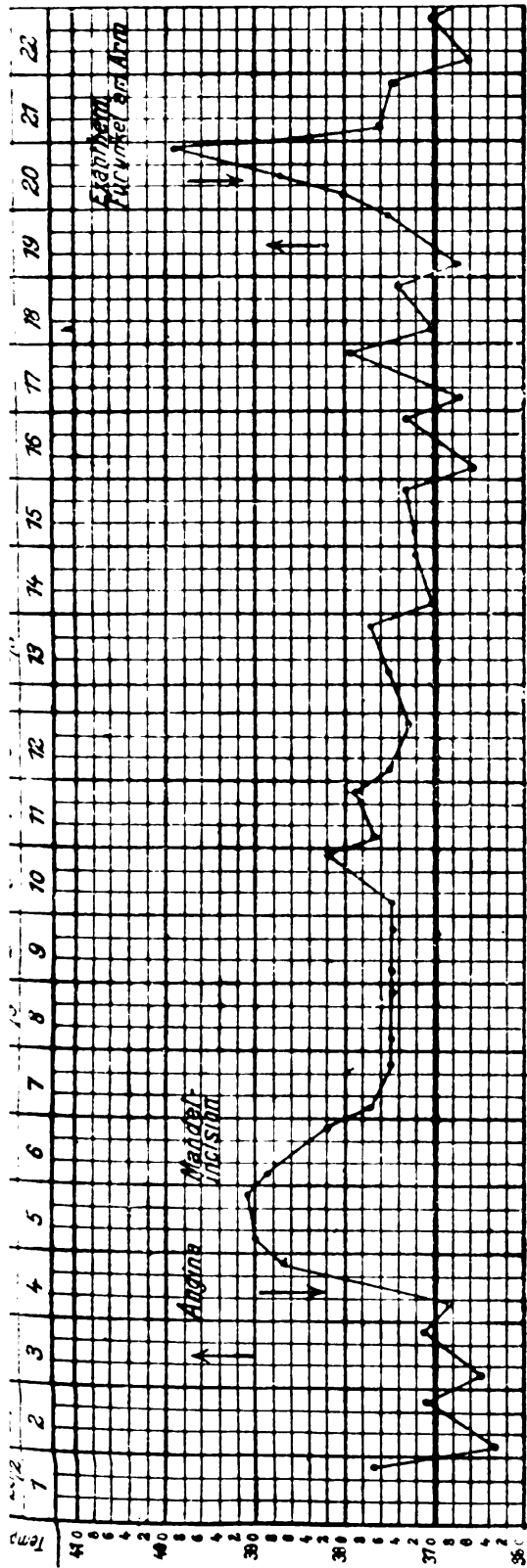


Fig. 2.

fördert einige Kubikzentimeter dünnen, fadenziehenden Eiters zutage, aus dem sich nach einigen Minuten reichlich Fibrin abscheidet. Mikroskopisch besteht das Sekret nur aus Leukozyten, Bakterien nicht nachweisbar. Aussaaten bleiben steril. Blutaussaaten bleiben ebenfalls steril.

Die Diagnose schwankt zwischen gonorrhöischer und septischer Arthritis; an Meningokokkensepsis dachten wir nicht, da uns dieses Krankheitsbild damals noch nicht so bekannt war. Die gynäkologische Untersuchung ergibt keinerlei Anhaltspunkt für Gonorrhoe (Harnröhre frei, Scheide und Portio normal, aus dem Zervikalkanal glasiger Fluor, rein epithelial, keine Gonokokken, Uterus und Adnexe völlig normal). Da eine gonorrhöische Ätiologie somit nicht wahrscheinlich war, wurde Patientin in der Annahme, daß es sich um eine gewöhnliche septische, durch Staphylo- oder Streptokokken bedingte Arthritis bzw. Tendovaginitis handle, auf die chirurgische Abteilung verlegt und hier am 24. III. — der Befund hatte sich nicht geändert — operiert: bogenförmiger Schnitt unterhalb des malleolus externus Eröffnung der Peronäal-Sehnenscheide, die Scheide ist mit trüber, milchkafeeähnlicher Flüssigkeit erfüllt. Die Sehnen selbst unversehrt. Tampnade. Im Eiter finden sich gramnegative, nach Art der Gonokokken teils intra-, teils perizellulär gelagerte semmelförmige Diplokokken. Aus Ausstrichen des Eiters auf Blutagarplatten wachsen Meningokokken in Reinkultur (Identität wurde durch Agglutination festgestellt). Das Serum der Kranken agglutinierte Meningokokken nicht. Wundheilungsverlauf normal. Die Sehnen blieben erhalten. Entlassung mit guter Funktion. — Wir haben es also hier mit folgendem, uns damals noch sehr überraschenden Tatbestande zu tun: bei einer Kranken, die eine auffallend lange dauernde, im übrigen aber leichte follikulär-parenchymatöse Angina durchgemacht hat, kommt es im unmittelbaren Anschlusse an die Angina zu einem Zeitpunkte, wo die Rachenerscheinungen gerade abgeklungen waren, zu einem, unter jähem Temperaturanstieg plötzlich auftretenden, nach Art und Verlauf merkwürdigen, mit keinem der uns geläufigen Exantheme so recht zu identifizierenden Exanthem. (Ob der gleichzeitig am Unterarm sich bildende kleine Furunkel mit Lymphangitis in ätiologischem Zusammenhange mit dem Exanthem stand, muß dahin gestellt bleiben). Am vierten Tage, nachdem das Exanthem geschwunden, treten blitzartig hochgradige Entzündungserscheinungen in der Gegend des rechten äußeren Knöchels auf. Inzision nach einigen Tagen ergibt eine eiterige Tendovaginitis peronäalis. Mikroskopische, kulturelle und serologische Untersuchung ergeben einwandfrei als Erreger der Eiterung Meningokokken. Für Gonorrhoe wird auch im übrigen keinerlei Anhaltspunkt gefunden. — Wir sehen hier also im Anschluß an eine hinsichtlich ihrer langen Dauer atypische Angina eine All-

gemeininfektion mit Meningokokken sich entwickeln, die sich zunächst durch ein Exanthem, etwas später durch eine eiterige Sehnenscheidenentzündung offenbart, im übrigen aber sehr leicht verläuft, kein schweres septisches Krankheitsbild erzeugt und vor allen Dingen keinerlei Erscheinungen von Meningitis hervorruft. Man könnte einwenden, daß es sich um Meningokokkensepsis handle, sei nicht einwandfrei nachgewiesen, es könne sich doch um eine gonorrhoeische Metastase gehandelt haben, denn die Anwesenheit von Gonokokken im Genitale sei, namentlich beim Weibe, trotz normalen klinischen Befundes nicht sicher auszuschließen, ferner Exantheme seien auch bei Gonorrhoe bzw. gonorrhoeischer Allgemeininfektion beobachtet worden (39), und die positive Agglutinationsprobe sei nicht völlig zuverlässig, denn auch Gonokokken könnten möglicherweise durch Meningokokkenserum agglutiniert werden; aber alle diese Einwände werden hinfällig gemacht durch die geradezu klassische Anordnung des klinischen Verlaufes, die dieser Fall zeigte: die Einleitung des ganzen Krankheitsprozesses durch eine Rachenaffektion, die Aneinanderreihung der Symptome Schlag auf Schlag in auf der Hand liegendem klinischem Zusammenhange müssen da wohl auch den größten Zweifler zum Schweigen bringen (vgl. Fig. 2). Nun begegnen uns doch nicht allzu selten in der Klinik solche schwere, meistens akut einsetzende und entweder bald wieder zur Rückbildung kommende oder zur Ankylose führende Gelenk-, selten auch Sehnenscheidenaffektionen, deren Ätiologie wir nicht sicher aufklären können. Wir denken an Gonorrhoe und Tuberkulose und fahnden danach, aber der ganze Verlauf und Befund an den übrigen Organen gibt uns keinerlei sicheren Anhalt für die Art des Prozesses. Wir müssen uns dann schließlich begnügen mit der Annahme entweder, daß es sich um die Verschleppung eines der gewöhnlichen septischen Infektionserreger von einem kleinen, uns unbekannt gebliebenen Eintrittsherde gehandelt hat, ohne daß es zu weiteren septischen Symptomen gekommen ist, oder, daß doch eine klinisch nicht nachweisbare Gonorrhoe, das heißt, latente Gonokokkenansiedlung irgendwo im Genitale besteht, und daß von hieraus eine gonorrhoeische Affektion des Gelenkes zustande gekommen ist. Obiger Fall lehrt uns nur, daß wir bei solchen unklaren Gelenkaffektionen auch stets an die Möglichkeit einer meningokokkischen Grundlage denken müssen: irgendwelche andere septische Symptome sind nicht zur Ausbildung gekommen, und es hat eben bei der Gelenkmetastase sein Bewenden gehabt. Ebenso ist auch bei unklaren septischen Krankheitsbildern stets an die Möglichkeit einer Meningokokkensepsis zu denken. Wir haben zwei weitere, dem vorgenannten ähnliche Fälle von eiteriger Tendovaginitis peronäalis, die im Anschluß an flüchtige, polyartikuläre Erscheinungen auftraten, beobachtet, wo ebenfalls hoch-

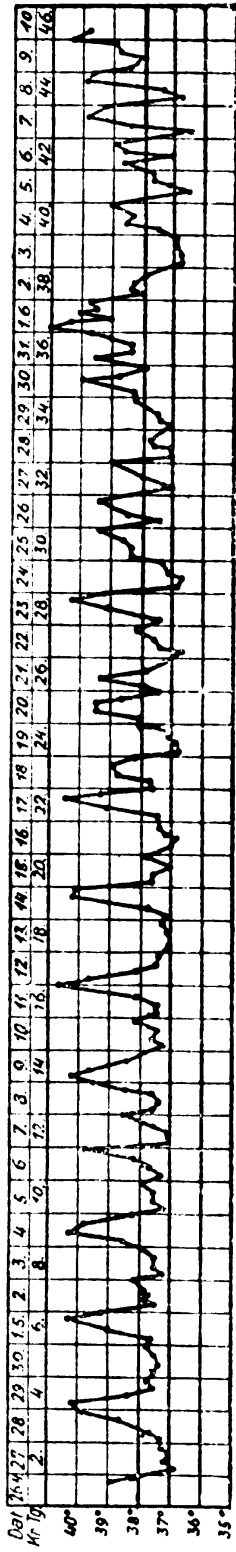
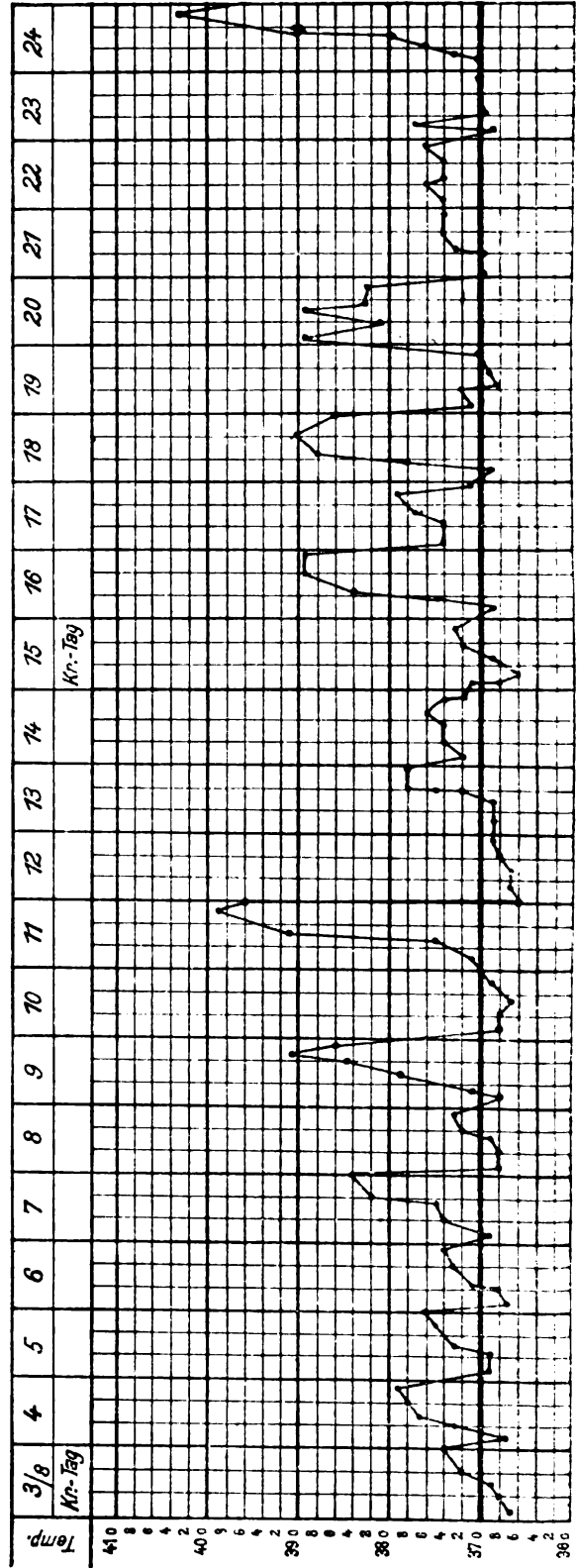


Fig. 3.



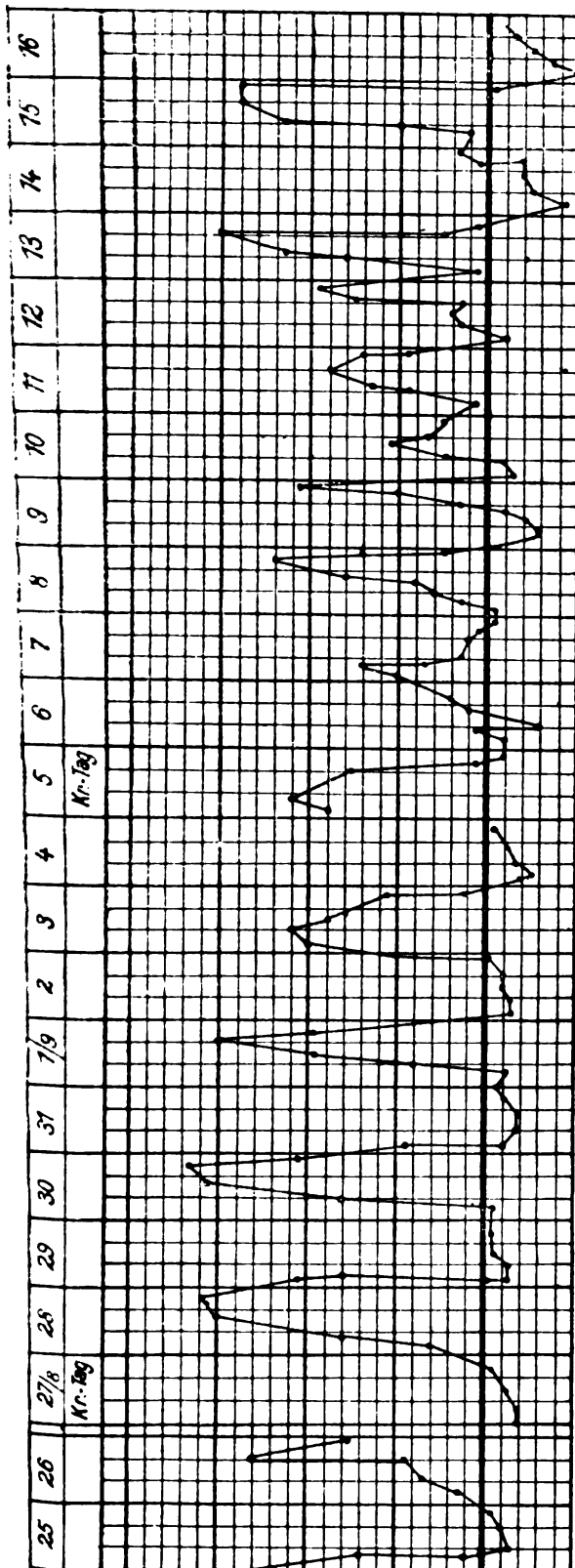


Fig. 4.

gradiger Verdacht besteht, daß es sich um eine Meningokokkeninfektion handelt. In dem durch Punktion gewonnenen Eiter fanden sich in beiden Fällen intrazellulär liegende Semmelkokken. Ein Anhaltspunkt für Gonorrhoe wurde nicht gefunden, und die ausgesprochenen Entzündungserscheinungen (der Befund war in beiden Fällen der gleiche wie in dem ersterwähnten) gingen nach Einleitung einer Behandlung mit Meningokokkenvakzine (Injektionen einer Aufschwemmung von abgetöterter Meningokokkenreinkultur in Karbolkochsalslösung in steigender Konzentration) sehr schnell und restlos (im Laufe von 12 Tagen) zurück. Gerade diese schnelle und völlige Heilung unter spezifischer Behandlung scheint uns gegen eine gonorrhoeische, für eine meningokokkische Ätiologie zu sprechen. Sind doch die gonorrhoeischen Gelenk- und Sehnenscheidenaffektionen allermeistens recht hartnäckig und zu Versteifungen neigend!

1916 hat Deycke (40) Mitteilung gemacht über zwei Fälle einer unbekannteren Art von Wechselfieber. Er berichtet von zwei Fällen, wo im Vordergrund des Krankheitsbildes ein intermittierendes Fieber steht, das sehr an die

Fieberbewegung erinnert, wie sie eine klassische Malaria in ihrem un-  
behandelten Anfangsstadium zeigt (vgl. Figg. 3 u. 4). Die Fieberanfälle  
setzten in beiden Fällen mit Unbehagen und Frösteln ein, jedoch wurden  
echte Schüttelfröste und Schweißausbrüche nicht beobachtet, ganz im Gegen-  
satze zur Malaria. Das Krankheitsgefühl hielt während der Fieberperiode  
an. In den fieberfreien Zeiten fühlten sich die Patienten wohl. Die inneren  
Organe boten, abgesehen von den febrilen Symptomen keine Abweichungen.  
vor allem wurde kein Miltumor beobachtet. Zugleich mit jedem Fieber-  
anfall (in Fall 1) bzw. fast jedem Fieberanfall (in Fall 2) traten „blaurote,  
infiltrierte Knoten und Flecke, an die Hauterscheinungen des Erythema  
nodosum erinnernd, im ganzen aber kleiner als diese“ am Rumpfe und den  
Extremitäten auf (im ersten Falle), bzw. kleine rote Flecken, besonders am  
Leibe seltener an den Beinen, die an Typhusroseolen erinnerten, aber etwa  
doppelt so groß wie diese, leicht erhaben und infiltriert waren und sich bei  
der Glasprobe nicht wegdrücken ließen (im zweiten Falle). Die Flecken  
schwanden in beiden Fällen nach Abfall des Fiebers regelmäßig. Eine grund-  
sätzliche, qualitative Verschiedenheit zwischen den Exanthemen der beiden  
Fälle hat D. nicht angenommen, wenn auch gewisse, mehr quantitative Unter-  
schiede bestanden. Die Ätiologie des Zustandes wurde in beiden Fällen  
trotz genauester Untersuchung nach allen Richtungen hin nicht gefunden.  
D. hat aber, zunächst vor allem auf Grund des innerlich so übereinstimmen-  
den klinischen Bildes, beide Fälle für zusammengehörig gehalten. Der erste  
Fall, der sich von vornherein als schwerer erwies, führte zum Tode unter  
meningealen Erscheinungen, die zehn Tage vor Eintritt des Todes einge-  
setzt hatten. Bei der noch am Todestage vorgenommenen Autopsie fand  
sich ein „Ödem der Pia, entzündliche gelblich-dicke Einlagerungen von  
mehr sulzig-fibrinöser als eitriger Beschaffenheit, besonders an der Ge-  
hirnbasis um das Chiasma optikum herum und in der linken Fossa Sylvii“. Die  
mikroskopische und bakteriologische Untersuchung des Exsudats, die  
sofort vorgenommen wurde, blieb völlig ergebnislos. An den übrigen Or-  
ganen ergab sich kein besonderer Befund (trübe Schwellung der Nieren,  
geringe Stauung und Fettinfiltration der Leber, Milz klein, von normalem  
Ansehen, Lymphflüssigkeit der Bauchhöhle etwas vermehrt). An der unteren  
(diaphragmatischen) Fläche der rechten Lunge fanden sich einige punkt-  
förmige Hämorrhagien und zarte fibrinöse Auflagerungen. — Weder im  
frischen noch im bebrüteten Lebergewebe wurden Mikroorganismen gefunden.  
— Der zweite Fall, der von Anfang an milder erschien, kam nach äußerst  
langwierigem Verlaufe schließlich zur Ausheilung.

D. berichtete damals, daß es in diesem Falle durch systematische Op-  
tochindarreicherung gelungen sei, alle Erscheinungen zum Schwinden zu

bringen. Nach zweimonatlichen völligem Wohlbefinden sei dann aber plötzlich wieder ein Fieberanstieg eingetreten und gleichzeitig damit auch wieder dasselbe rotfleckige Exanthem, aber jetzt reichlicher als vordem (im Februar 1916). Die damals von D. am Schlusse seiner Mitteilung ausgesprochene Hoffnung, daß auch diesmal die Erscheinungen durch Optochin beseitigt werden würden, hat sich dann im weiteren Verlaufe nicht erfüllt. Patient hat vom Februar bis Ende Oktober 1916 fast dauernd weiter gefiebert, meistens intermittierend, im Sinne einer Febris tertiana, vorübergehend war auch ein intermittierender Fiebertyphus nicht deutlich zu erkennen (vgl. Fig. 4). Anfänglich war eine Beeinflussung des Fiebers durch das Optochin deutlich zu bemerken wie früher, späterhin aber nicht mehr. Wie früher wurde auch jetzt das periodisch gleichzeitig mit den Fieberanfällen auftretende papulöse Exanthem beobachtet. Nie gelang es, trotz häufiger fortlaufender Untersuchungen, die Ätiologie des Zustandes aufzuklären. Meerschweinchen, die mit dem Blute des Kranken intraperitoneal und subkutan geimpft wurden, blieben völlig symptomlos. Das Blut und der Liquor wurden genauestens untersucht, vor allen Dingen blieben aerobe und anaerobe Blutaussaaten, die sehr häufig, sowohl in fieberfreier Zeit wie in allen Stadien des Fiebers (im Anstiege, auf der Höhe und im Abfallen), gemacht wurden, stets steril. Auch wiederholte Dunkelfelduntersuchungen des Blutes ergaben nichts. Das Serum des Kranken agglutinierte Meningekokken nicht. Natürlich wurden auch die Hautfleckchen wiederholt einer genauen mikroskopischen und kulturellen Untersuchung unterzogen. Histologisch handelte es sich um kleine aus Lymphozyten bestehende Herde. Mikroorganismen waren niemals nachweisbar, auch im Dunkelfelde nicht. Auch Aussaaten des aus den Papeln gewonnenen Reinsperms blieben steril. Ebenso wurden in ausgeschnittenen und dann dem Brutschrank übergebenen Papeln keine Lebewesen gefunden. Und man muß doch annehmen, daß dabei eine Vermehrung des hypothetischen Erregers auf einem von ihm selbst gewählten Nährboden einsetzen würde, jedenfalls sofern es sich um Bazillen oder Kokken handelte. Eugen Fränkel hat diese Erscheinung bei exzidierten und bebrüteten Typhusroseolen nachgewiesen. (Im Falle I wurde natürlich ebenfalls eine genaue bakteriologische und kulturelle Untersuchung der Hautfleckchen vorgenommen, auch Dunkelfeldbeobachtung des Reizersums. Einmal wurde hier aus einer an der linken Hand entstandenen Effloreszenz *Micrococcus tetragenus* gezüchtet. Wir glauben, daß es sich hier um eine zufällige Verunreinigung gehandelt hat. Jedenfalls ist dieser Befund in keiner Richtung verwertbar). — Der Lumbaldruck erwies sich bei zweimaliger Punktion (April und Mai 1915) als stark erhöht (400 mm Wasser), im übrigen war aber der Befund im Liquor völlig normal, vor allen Dingen

blieb der Liquor beide Male steril. Späterhin traten vorübergehende, aber ausgesprochene monartikuläre entzündliche Erscheinungen auf. Auch benommen war Patient vorübergehend, jedoch traten niemals meningitische Erscheinungen auf. Ein Milztumor wurde nicht beobachtet. Allmählich wurde der Allgemeinzustand schlechter. Therapeutisch wurde eine antimeningokokkische Therapie versucht (Serum und Vakzine) ohne jeden Erfolg. Auch ein Versuch mit Salvarsan (einmal 0,3, einmal 0,4 intravenös) blieb völlig ohne Einfluß. Schließlich wurde, da der Zustand sich nicht änderte, in der zweiten Hälfte des Oktober noch ein Versuch mit Kollargol gemacht. Nach den ersten beiden, am 18. X. und 21. X. gemachten intravenösen Kollargolinfusionen (0,2 g auf 200 ccm destillierten Wassers) war ein Einfluß nicht zu erkennen. Am 26. X. wurde noch einmal Kollargol gegeben. Im Laufe des nächsten Tages fiel die Temperatur zur Norm ab und ist seitdem — solange Patient in unserer Beobachtung blieb (bis 18. I. 1917) — völlig normal geblieben. Auch alle andern Symptome waren mit einem Schlage verjagt; das Allgemeinbefinden hob sich schnell, und starke Gewichtszunahme stellte sich ein. Bis jetzt ist Patient, wie wir hören, gesund geblieben. — Die Krankheit ist also in ihrem weiteren, unvorhergesehener Weise noch recht lang hinzugezogenen Verlaufe den wesentlichen Symptomen, die sie auch in ihrem Anfangsstadium auszeichneten, treu geblieben. Ausgeblieben aber ist späterhin die anfänglich durch Optochin herbeigeführte wesentliche Besserung (scheinbare Heilung). Hinzugetreten sind späterhin zerebrale Erscheinungen, die sich äußerten in zeitweise auftretender Sonnolenz und erheblicher Erhöhung des Lumbaldruckes, sowie vorübergehende, aber ausgesprochene, wieder völlig zur Heilung kommende entzündliche Gelenkerscheinungen. Trotz des schleppenden Verlaufes sind eigentliche meningitische Erscheinungen nicht beobachtet worden im Gegensatz zum ersten Fall, und schließlich sind alle Erscheinungen nach Einleitung einer Kollargolbehandlung wie mit einem Schlage völlig gewichen. Patient ist bisher — soweit wir wissen — symptomfrei geblieben und somit aller Wahrscheinlichkeit nach als geheilt zu betrachten. D. hat nun damals in seiner Veröffentlichung die Vermutung ausgesprochen, daß es sich hier nicht um einen bakteriellen, sondern protozoären, sich generationsweise fortpflanzenden Erreger handle. Vor allen Dingen führte ihn die Ähnlichkeit des Fieberablaufs mit dem der Malaria dazu. Im übrigen besteht ja, was auch D. besonders betont, keinerlei Übereinstimmung dieser Fälle mit der Malaria.

In einer durch die Mitteilungen Deyckes veranlaßten Veröffentlichung spricht Bittorf (41) die Ansicht aus, daß es sich „wohl in beiden Fällen (Deyckes) — zweifellos im ersten Falle — um Meningokokkensepsis



bandele.“ Zur Begründung dieser Annahme führt B. einen Fall seiner Beobachtung an, dessen Krankheitsgeschichte hier kurz angeführt wird: Beginn atypisch, plötzlich, Fieber, Mattigkeit. Am zweiten Tage traten über Rumpf und Extremitäten verstreut „erbsengroße, dunkelrote, nicht erhabene, scharf umschriebene, auf Druck abblaßende, aber empfindliche Flecken“ auf. Das Exanthem blaßte schon am nächsten Tage ab. Nach einigen Tagen sah B. den Kranken: „es waren an diesem Tage zahlreiche, ganz ähnliche — aber deutlich in der Tiefe infiltrierte — Stellen an Beinen, Armen, Leib, weniger im Gesicht, am Rücken aufgetreten, die einem Erythema nodosum durchaus ähnlich sahen.“ Innere Organe ohne Befund. Kein Milztumor. Im weiteren Verlaufe fieberte Patient intermittierend weiter und zwar fast entsprechend einer Febris tertiana bzw. cotidiana. Fieberanstieg oft mit Schüttelfrost verbunden, zwischen den Fieberanfällen gutes Befinden. Mit oder nach jedem neuen Fieberanfalle trat dasselbe Exanthem auf, um dann im Laufe einiger Tage, nachdem es gewisse Veränderungen (Abblassung in der Peripherie, Zunahme der Rötung und Infiltration im Zentrum) durchgemacht hatte, zu verschwinden. Die kulturelle und mikroskopische Untersuchung des Blutes fiel negativ aus. Die Diagnose blieb unklar. Nach drei Wochen traten vorübergehende Gelenkschmerzen ohne Schwellung auf. Ungefähr zu derselben Zeit hörte das intermittierende Fieber und das gesetzmäßige Auftreten des Exanthems auf. Das Fieber verschwand zunächst einige Tage völlig, trat dann wieder auf, verlief aber ganz atypisch. Das Exanthem zeigte sich noch einmal (einige Tage später) wieder in derselben Form, um dann endgültig zu verschwinden. Zwei Tage nach dem Auftreten dieses letzten Exanthemschubes stellten sich meningitische Zeichen ein. Bei der wiederum zwei Tage später vorgenommenen Lumbalpunktion ergab sich erhöhter Lumbaldruck, trüber meningokokkenhaltiger Liquor. Am elften Tage nach Einsetzen der meningitischen Erscheinungen Exitus. Autopsie: eitrige Meningitis, lobuläre Pneumonie. Bei der Ähnlichkeit der bei diesem Falle beobachteten Erscheinungen mit denen des ersten der beiden von Deycke beschriebenen Fälle ist nach B. „die Annahme derselben Ätiologie auch in Deyckes Fall berechtigt“. Wenn wir die beiden Fälle miteinander vergleichen, so ergibt sich folgendes: Der Beginn der Krankheit ist ganz verschieden, in D. Fall schleppend, sich über Wochen erstreckend, in B. Fall ganz akut. Wenn auch das Exanthem im Falle B. nicht völlig gleich geschildert wird dem Ausschlage in D. Fall, so sind doch offenbar große Ähnlichkeiten vorhanden. Denn beide Autoren bezeichnen den Ausschlag als dem Erythema nodosum ähnlich. Der Temperaturablauf ist in beiden Fällen sehr malariaähnlich: bei Bittorfs Kranken handelt es sich um ein intermittierendes, zwischen Tertiana- und Quotidiana-

typus, bei Deyckes Kranken zwischen Tertianä und Quartanätypus stehendes Fieber. Sub finem vitae verliert das Fieber in beiden Fällen seinen Typus. Beide Kranke fühlen sich nur während der Fieberanfälle krank, in den Zwischenzeiten wohl. B. Kranker erleidet bei den Fieberanstiegen häufig Schüttelfröste, während Deycke bei seinem Falle keine echten Schüttelfröste sah (nur einmal beobachtete er einen solchen Anfall im Anschluß an eine Salvarsaninfusion). Und schließlich sterben beide Kranken unter ausgesprochenen meningitischen Erscheinungen. Die Autopsie ergibt in B. Fall eine (nicht näher beschriebene, offenbar diffuse) eitrige Meningitis, in D. Fall neben einem Ödem der Pia, eine herdförmige, besonders an der Gehirnbasis um das Chiasma opticum und in der linken Fossa Sylvii lokalisierte Meningitis von „mehr sulzigfibrinöser als eitriger Beschaffenheit.“ Wir finden also — das ist nicht zu leugnen — in beiden Fällen eine ziemlich weitgehende Übereinstimmung des klinischen Bildes. Die autopsischen Befunde weichen allerdings voneinander ab, aber wir wissen, daß die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der Genickstarre ganz verschieden ausfallen können, bald kommen mehr herdförmige, bald mehr diffuse Prozesse, bald mehr seröse, bald mehr eitrige oder fibrinöse bzw. serös-eitrige oder serös-fibrinöse Exsudate vor. Wir werden auf diesen Punkt später noch einmal zurückkommen. Auch unser oben unter 3 aufgeführter Fall von Meningokokkensepsis mit Meningitis zeigt übrigens gewisse Ähnlichkeiten mit diesen beiden Fällen. Leyden und Goldscheider (42) ferner weisen darauf hin, daß bei Genickstarre die Fieberbewegung zuweilen der Malaria entspreche. Aber trotz dieser klinischen Übereinstimmung beider Fälle können wir die Entscheidung, die Bittorf damit kurzer Hand trifft, daß er sagt, Deyckes erster Fall sei zweifellos eine Meningokokkensepsis, nicht unterschreiben. Die Möglichkeit, daß dem so ist, besteht, aber mehr auch nicht. Wir müssen und dürfen mit vollem Rechte Bittorfs Auffassung gegenüber zunächst skeptisch bleiben, vor allen Dingen mit Rücksicht auf die Tatsache, daß wir 6½ Wochen lang sowohl in vivo wie in mortuo die peinlichsten Untersuchungen nach allen Richtungen hin angestellt haben ohne jedwedes Ergebnis. Denn so launisch die Meningokokken auch in ihrem kulturellen Verhalten sein können, und so schwer auch manchmal ihr mikroskopischer Nachweis ist, so gibt doch die Tatsache, daß es eben auf keine Weise gelungen ist, Meningokokken nachzuweisen, trotzdem durch die Ausbildung einer Meningitis die Möglichkeit ihres Nachweises ganz besonders gegeben schien, sehr zu denken, hinsichtlich der Festlegung der Diagnose auf Meningokokkenallgemeininfektion. Noch viel weniger erscheint uns im zweiten Falle Deyckes die Annahme einer Meningokokkeninfektion gesichert, namentlich bei Be-

rücksichtigung des weiteren klinischen Verlaufes und der während dieser Zeit — acht Monate lang — fortlaufend angestellten erschöpfenden Untersuchungen. Auch hier verliefen, wie in Fall 1, alle mikroskopischen und kulturellen Untersuchungen völlig ergebnislos. Gewiß, einige klinische Symptome, die späterhin auftraten, wie die Erhöhung des Lumbaldruckes und die flüchtigen Gelenkaffektionen, scheinen für Meningokokkensepsis zu sprechen und damit Bittorf Recht zu geben, aber gegen diese Lösung des Problems spricht vor allen Dingen der histologische Aufbau der Hautflecken (rein lymphozytäre Infiltration). Die metastatischen Hautherde der Meningokokkensepsis sind — wie wir aus den Untersuchungen Grubers, Eugen Fränkels, Bendas und Picks gesehen haben — histologisch ganz anders beschaffen (primär hyperämische und hämorrhagische Vorgänge, erst sekundär entzündliche Vorgänge mit vorwiegend leukozytärer Exsudation). Ferner spricht unseres Erachtens gegen Meningokokkensepsis auch der weiterhin die ganze Zeit sich treu bleibende Fiebertypus: wenn auch im Verlaufe der Monate ein intermittierendes Fieber im Sinne einer febris tertiana (seltener quotidiana) nicht ununterbrochen vorhanden war, so war doch diese Fieberart als ein der Krankheit zugehöriger (spezifischer), sich immer wieder durchringender Typus einwandfrei zu erkennen (vgl. Fig. 4). Und gerade dieser ausgesprochen spezifische, intermittierende Fieberablauf mußte und muß immer von neuem in uns den Verdacht erwecken, daß es sich in diesem Falle um einen ganz unbekanntem Erreger protozoärer oder vielleicht auch spirillärer Natur handele. Wie sich das Fieber allerdings in den drei anderen hier zur Erörterung stehenden Fällen gestaltet hätte, falls sie noch länger gelebt oder gar genesen wären, vorzüglich ob der Wechsel fiebertypus späterhin verloren gegangen wäre oder sich behauptet hätte, diese äußerst wichtige Frage bleibt unbeantwortet. In allen drei Fällen begann einige Zeit vor dem Tode das Fieber seinen Typus in mehr oder minderausgesprochenem Grade einzubüßen, aber hier hatte es sich doch höchstwahrscheinlich um eine terminale Erscheinung gehandelt. Am ausgesprochensten und am wenigsten terminal bedingt scheint diese Änderung des Fiebertypus noch in Bittorfs Fall zu sein. — Nach allem können wir nur sagen, die Ätiologie der beiden von D. veröffentlichten Fälle ist nach wie vor nicht sicher gestellt. Bittorf hat möglicherweise mit seiner Auffassung von der meningokokkischen Natur des Leidens im Falle 1 recht, im Falle 2 höchstwahrscheinlich aber nicht. Immerhin, das geben wir zu, ist auch hier das Vorliegen einer ganz besonders verlaufenden Meningokokkensepsis nicht völlig ausgeschlossen. Wir sind, wenn wir überhaupt eine Entscheidung treffen wollen, bei dieser problematischen Sachlage jetzt dazu geneigt, eher den Fall 1 in das Gebiet der Meningokokkeninfektionen

zu verweisen und ihn von Fall 2 grundsätzlich zu trennen, als an der von Deycke zunächst postulierten ätiologischen Zusammengehörigkeit der beiden Fälle festzuhalten. Sollte Bittorf recht behalten, so wäre sowohl in Fall 1 wie auch ganz besonders in Fall 2 des Rätsels Lösung vielleicht gegeben, wenn wir uns vorstellen, daß es Meningokokkenstämme gibt, die zu einer mehr schubweise vorsichgehenden Vermehrung neigen und dadurch den malariaähnlichen Fieberablauf und das ganze merkwürdige Krankheitsbild veranlassen. Die Unmöglichkeit des mikroskopischen und kulturellen Nachweises wäre dann nur zu erklären durch ein völlig andersartiges Verhalten dieser Art von Meningokokken unseren gebräuchlichen Untersuchungsmethoden gegenüber.

So verschiedenartig der klinische Verlauf der Meningokokkeninfektion bzw. der Genickstarre sein kann, so verschieden können auch die pathologisch-anatomischen Bilder am Nervensystem, besonders in ihrem Endstadium sein. Bei den Fällen, die in mehr oder minder kurzer Zeit unter Klärung des Liquors wieder völlig gesunden, ohne daß späterhin auch nur die leichtesten Störungen sich zeigen, kann man wohl auch in pathologisch-anatomischer Beziehung eine vollständige Restitutio ad integrum annehmen; bei denjenigen Fällen, die unter Fortbestehung meningealer Eiterungen sterben, findet sich bei der Autopsie eine mehr oder minder ausgesprochene eitrige Meningitis. Diese kann sehr hochgradig werden, das ganze Gehirn kann von einer dicken Eiterkappe umhüllt sein. Andererseits können, wenn die Krankheit überhaupt Neigung hat zum Stillstand zu kommen, wohl noch sehr ausgesprochene meningitische Veränderungen noch wieder zur Resorption und Heilung kommen unter Hinterlassung einer diffusen Verdickung und Trübung der weichen Hirnhäute. Bei gleichzeitigem Befallen sein der Hirnsubstanz selbst (Meningo-Enzephalitis) kann Hirnatrophie und damit bleibende Störung der Großhirnfunktion, bei Beteiligung von Hirnnerven (namentlich Optikus und Akustikus werden befallen) Atrophie dieser Nerven und damit dauernde Störungen des Gesichts und Gehörs der Ausgang der Krankheit sein. Bei Übergreifen der Entzündung auf die Ventrikel kann infolge Verengung oder Verlegung des Foramen Magendie, oder infolge Aufhebung der Zirkulation zwischen den einzelnen Ventrikeln eine dauernde Störung der zirkulatorischen Verhältnisse, ein Hydrocephalus internus die Folge sein. Bei kleinen Kindern, weniger bei Erwachsenen, führt die Genickstarre ja nicht leider allzuselten diesen Zustand mit seinen üblen Folgen auf das Gehirn herbei. — Bei sehr schweren, ganz stürmisch verlaufenden Meningokokkeninfektionen, wo der Tod im Laufe der ersten 24 Stunden unter den Erscheinungen zunehmender Hinfälligkeit eintritt, kommt es für gewöhnlich nur zu geringen anatomischen Erscheinungen an

den Hirnhäuten, so daß man in den meisten dieser Fälle annehmen kann, daß der schnelle tödliche Ausgang hier nicht auf die meningealen Veränderungen, sondern auf die Allgemeininfektion bzw. Intoxikation zurückzuführen ist. Ein partielles Ödem der Hirnhäute oder ein allgemeines Hirn-ödem kann alles sein, was in der Schädelhöhle an Abweichung gefunden wird. Erst vor kurzem wurde hier ein Kind sterbend mit den Zeichen schwerster Allgemeininfektion aufgenommen, wo die Anamnese, der ganze Verlauf und der pathologisch-anatomische Befund ganz dafür sprachen, daß es sich um eine derartige stürmisch verlaufende Meningokokkeninfektion handelte. Der Nachweis der Meningokokken gelang uns allerdings nicht. Die Autopsie gab folgenden Befund: Gehirn im ganzen etwas geschwollen, hyperämisch, quillt durch die angeschnittene Dura hervor, Liquor nicht vermehrt. Um das Chiasma herum starkes Ödem der Pia, starke blutig-ödematöse Exsudation der weichen Hirnhäute in der Gegend des Kleinhirnwurmes. Dieses Exsudat entsprach ganz der leicht blutigen, zähen, fadenziehenden Masse, mit der sich nach vergeblicher Lumbalpunktion, die noch kurz vor dem Tode vorgenommen wurde, die Kanüle sofort verstopft hatte. Es ist also anzunehmen, daß sich im Rückenmarkskanal ähnliche Ausschwitzungen der weichen Hirnhäute befanden. Mikroskopisch bestand diese Masse nur aus einem Gemisch von Fibrinfäden und roten Blutkörperchen. Ebenso variabel wie die klinischen können sich also auch die anatomischen Verhältnisse bei einer Genickstarre gestalten.

In vivo können wir uns nun je nach dem Befunde, den wir im Liquor cerebrospinalis erheben, ein gewisses Bild von dem Grade und der Art der anatomischen und funktionellen Läsion machen, in der sich die Hirnhäute jeweils befinden. Können wir doch gewissermaßen den Liquor als den Spiegel der Hirnhäute bezeichnen. Der Liquorbefund wird nun, ebenso wie der anatomische Befund, ganz verschieden ausfallen können; auch hier sind merkwürdige Abweichungen beobachtet worden, die man, falls man nicht solche Fälle von Genickstarre übersehen will, kennen muß. Ein in dieser Beziehung sehr bemerkenswerter Fall ist folgender: Wilhelm K., 20 Jahre alt, eingewiesen am 25. IV. 1918 mit der Diagnose Zerebrospinalmeningitis, geheilt am 10. VI. 1918 entlassen. Blaß und elend aussehender Mann, mäßiger Ernährungszustand. Der Kranke ist etwas schläfrig und im Denken leicht gehemmt, jedoch nicht desorientiert. Die nachfolgenden Angaben sind nur stückweise, nach und nach durch wiederholtes Fragen zu gewinnen. Zwischen dem 15. und 20. III. 1918 sei er mit Waden- und Kopfschmerzen krank geworden. Am 20. III. abends Verschlimmerung, er mußte brechen. Am nächsten Tage noch bis abends gearbeitet. Am 22. III. wieder starke Wadenschmerzen, konnte kaum gehen. Am 23. III. zum Arzte

zu verweisen und ihn von Fall 2 grundsätzlich zu trennen. Deycke zunächst postulierten ätiologischen Zusammenhang in beiden Fälle festzuhalten. Sollte Bittorf recht haben, so hätte in Fall 1 wie auch ganz besonders in Fall 2 die Meningitis gegeben, wenn wir uns vorstellen, daß es sich um eine zu einer mehr schubweise vorsichgehenden Erkrankung des zentralen Gehirns handelt. Die Unmöglichkeit derartigen Nachweises wäre dann nur zu dem Zweck gegeben, das Verhalten dieser Art von Meningitis gegenüber Untersuchungsmethoden gegenüber.

So verschiedenartig der Verlauf der Erkrankung bzw. der Genickstarre sein mag, so verschiedenartig logisch-anatomischen Befunden. Bei den meisten Fällen (kein typischer Nystagmus) ist die Untersuchung des Liquors ohne Befund. Am Augenhintergrund sind keine Veränderungen festgestellt, jedoch liegt der Befund noch im Bereich des Leichtesten Störungsgebietes des Physiologischen. Trousseau's Phänomen an der unteren Extremität ist in anatomischer Beziehung meistens stark positiv, an den oberen aber fehlend. Untere Extremitäten sind bei denjenigen Patienten auf Druck hochgradig empfindlich, die oberen Gliedmaßen nicht. Erscheinung ebenfalls nicht. Übrige innere Organe ohne Befund. Keiner der Patienten zeigt eitrige Meningitis. Keine Zeichen die auf Lues deuten. Temperatur 37,8 bei der Aufnahme. Kein Temperaturanstieg. Temperaturanstieg zunächst nicht fieberhaft. Zweifellos handelt es sich um eine Affektion der Häute sowohl des Hirns wie des Rückenmarks. Hinsichtlich der Grundlage des Leidens konnten wir jedoch zunächst zu keiner Entscheidung kommen, umso mehr der Versuch einer Lumbalpunktion zweimal mißlang. Wenn auch die Anamnese für eine akut einsetzende Meningitis sprach, so konnten wir uns doch nicht so ohne weiteres der Diagnose des einsendenden Arztes anschließen, sondern mußten doch auch in Anbetracht der Vorgeschichte und bei Berücksichtigung des Umstandes, daß Patient hinsichtlich der Richtigkeit seiner Angaben nicht völlig verlässlich erschien, ernsthaft die Möglichkeit einesluetischen Prozesses an den Hirn- und Rückenmarkshäuten in Erwägung zu ziehen. Die Wassermannsche Reaktion fällt allerdings negativ aus. — Am 28. IV. 1918 klagt Patient über Zunahme der Kopfschmerzen, die Temperatur hält sich tagsüber zwischen 38 und 39°, die Pulsfrequenz ist vorübergehend stark erhöht, im übrigen keine Änderungen des Befundes. Versuchsweise wird Jodkali gegeben. Am nächsten Tage ist die Temperatur und Pulszahl wieder zur Norm abgefallen und Patient fühlt sich wieder besser. — Eine am 2. V. im Ätherrausch vorgenommene Lumbalpunktion gelingt: gewonnen wird ein stark gelber (zitronengelber), nur ganz leicht getrüübter Liquor. Der

trägt ca. 8 mm Quecksilber. Etwa eine Viertelstunde, nachdem abgelassen ist, hat sich in dem zuerst gewonnenen Teile ein Niederschlag gebildet, in den beiden anderen, zu zweit und dritt gewonnenen, ist merkwürdigerweise die Spindelbildung geringer. Der Niederschlag und des Liquor ist folgender: Kochprobe stark positiv (Kochschlag), Nonnesche Reaktion außerordentlich stark positiv (auf tretende weiß-graue Trübung), Rivalta's Probe negativ, reagieren spärlicher Bodensatz. Der mikroskopische Niederschlag ist ein sehr merkwürdiger: im frisch untersuchten, zeigen sich zahlreiche Erythrozyten und mäßige Leukozyten. In jedem Gesichtsfelde einige sehr große Zellen. Bei der Giemsa-Färbung (Mansonfärbung) findet sich an einer Stelle (blauer Fleck imponierend) eine Anhäufung von Zellen, dicht an dicht nebeneinanderliegender (sich sozusagen um eine Zellkolonie). Morphologisch setzt sich diese Zellkolonie aus folgenden Gebilden zusammen: neben in der Mehrzahl vorkommenden typischen kleinen Lymphozyten finden sich auffallend große Zellen, die wohl zum Teil als große Lymphozyten anzusprechen sind, zum Teil aber sich nicht identifizieren lassen. Bei der Mehrzahl dieser Zellen nimmt der Kern, teils zentral, teils exzentrisch gelegen, etwa einhalb bis zwei Drittel des Zelleibes ein, ist stark gefärbt und vereinzelt in voller und selten schön sichtbarer Mitrose begriffen. Auch das Protoplasma dieser Zellen ist ziemlich stark gefärbt. Daneben finden sich noch ganz vereinzelt ebenfalls sehr große Zellen, wo der Kern netzartigen Bau zeigt, weniger gefärbt und schwer abgrenzbar ist von dem ebenfalls schwach gefärbten Protoplasma, aber offenbar fast den ganzen Zelleib einnimmt. Hinsichtlich der Art dieser Zellen konnten wir zu keiner sicheren Entscheidung kommen, ob es sich um Endothelien oder Exsudatzellen (große mononukleäre Leukozyten bzw. Übergangsformen) handelt. Aller Wahrscheinlichkeit haben wir es doch mit aus der Pia stammenden Zellen, also Endothelien zu tun. Dafür sprechen auch die bei einzelnen dieser Zellen beobachteten Mitosen, die wir bei den Leukozyten und auch den Lymphozyten des Blutes und der Entzündungsherde, speziell des Eiters, doch niemals beobachten. Jedenfalls haben wir Zellen dieser Beschaffenheit, vor allen Dingen dieser Größe, niemals in dieser Menge und in einem so kolonienartigen Verbands in einem sonst auch noch so pathologischen Liquor auftreten sehen. Zwischen diesen Zellen sind an einigen Stellen Leukozyten zum Teil einzeln, zum Teil in kleinen Gruppen von 3 bis 5 Zellen, hier und da auch in größeren Zusammenballungen von ca. 20 bis 30 Zellen und mehr eingelagert. Innerhalb der ganzen Zellkolonie finden sich bei genauer Durch-

WESLEY DEB. EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE  
 MUSTER DIESE FÜR ALLE ZELLEIBEN  
 UND DER MITOSE. (1911)

Generated on 2019-08-03 13:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uc1.b3788970  
 Public Domain in the United States; Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access\_use#pd-us-google

der ihm Ruhe verordnete. Seit diesem Zeitpunkte dauernd krank, weiterhin sehr heftige Kopfschmerzen und auch Nackenschmerzen. Tagelang im Bette geblieben, späterhin Besserung, so daß er vorübergehend auf sein konnte. Manchmal fühlte er sich ganz wohl. Vor eineinhalb Jahren hätte er Geschwüre am Gliede, After und im Munde gehabt, Schmierkur durchgemacht, seitdem nicht wieder antiluetisch behandelt worden. Seit der Kindheit auf beiden Ohren schwerhörig. Befund: Sehr starke Nackenstarre und zwar nur bei den Nickbewegungen, nicht den Drehbewegungen. Auch die übrige Wirbelsäule ist stark versteift. Passives Aufrichten des Oberkörpers bis ca. 60 bis 70 ° möglich, dabei sehr starkes Kernigsches Phänomen. Patellarreflexe beiderseits lebhaft. Achillessehnenreflexe nicht auslösbar, Fußsohlenreflexe normal, Bauchdecken- und Cremasterreflexe positiv, Pupillen intakt, Lidschluß normal. Der Bulbus gerät in allen extremen Blickrichtungen in eine leichte schwankende Unruhe (kein typischer Nystagmus). Die übrigen Hirnnerven ebenfalls ohne Befund. Am Augenhintergrund sind die Papillen etwas verschleiert, jedoch liegt der Befund noch innerhalb der Grenzen des Physiologischen. Trousseau's Phänomen an den unteren Extremitäten stark positiv, an den oberen aber fehlend. Untere Extremitäten auf Druck hochgradig empfindlich, die oberen Gliedmaßen zeigen diese Erscheinung ebenfalls nicht. Übrige innere Organe ohne Befunde. Keine Zeichen die auf Lues deuten. Temperatur 37,8 bei der Aufnahme, Temperaturanlauf zunächst nicht fieberhaft. Zweifellos handelt es sich also um eine Affektion der Häute sowohl des Hirn wie des Rückenmarks. Hinsichtlich der Grundlage des Leidens konnten wir jedoch zunächst zu keiner Entscheidung kommen, umso mehr der Versuch einer Lumbalpunktion zweimal mißlang. Wenn auch die Anamnese für eine akut einsetzende Meningitis sprach, so konnten wir uns doch nicht so ohne weiteres der Diagnose des einsendenden Arztes anschließen, sondern mußten doch auch in Anbetracht der Vorgeschichte und bei Berücksichtigung des Umstandes, daß Patient hinsichtlich der Richtigkeit seiner Angaben nicht völlig verläßlich erschien, ernsthaft die Möglichkeit einesluetischen Prozesses an den Hirn- und Rückenmarkshäuten in Erwägung zu ziehen. Die Wassermannsche Reaktion fällt allerdings negativ aus. — Am 28. IV. 1918 klagt Patient über Zunahme der Kopfschmerzen, die Temperatur hält sich tagsüber zwischen 38 und 39 °, die Pulsfrequenz ist vorübergehend stark erhöht, im übrigen keine Änderungen des Befundes. Versuchsweise wird Jodkali gegeben. Am nächsten Tage ist die Temperatur und Pulszahl wieder zur Norm abgefallen und Patient fühlt sich wieder besser. — Eine am 2. V. im Ätherrausch vorgenommene Lumbalpunktion gelingt: gewonnen wird ein stark gelber (zitronengelber), nur ganz leicht getrübler Liquor. Der



Druck beträgt ca. 8 mm Quecksilber. Etwa eine Viertelstunde, nachdem der Liquor abgelassen ist, hat sich in dem zuerst gewonnenen Teile eine starke Spindel gebildet, in den beiden anderen, zu zweit und dritt gewonnenen Gläsern ist merkwürdigerweise die Spindelbildung geringer. Der Untersuchungsbefund des Liquor ist folgender: Kochprobe stark positiv (feinflockiger Niederschlag), Nonnesche Reaktion außerordentlich stark positiv (starke, sofort auftretende weiß-graue Trübung), Rivalta's Probe negativ. Nach Zentrifugieren spärlicher Bodensatz. Der mikroskopische Befund des Sediments ist ein sehr merkwürdiger: im frisch untersuchten, nicht fixierten Bodensatze finden sich zahlreiche Erythrozyten und mäßig viel weiße Blutkörperchen, in jedem Gesichtsfelde einige sehr große Zellen. Im fixierten und gefärbten Präparate (Mansonfärbung) findet sich an einer Stelle (schon dem bloßen Auge als blauer Fleck imponierend) eine Anhäufung schätzungsweise einiger hundert, dicht an dicht nebeneinanderliegender Zellen (es handelt sich sozusagen um eine Zellkolonie). Morphologisch setzt sich diese Zellkolonie aus folgenden Gebilden zusammen: neben in der Minderzahl vorkommenden typischen kleinen Lymphozyten finden sich auffallend große Zellen, die wohl zum Teil als große Lymphozyten anzusprechen sind, zum Teil aber sich nicht identifizieren lassen. Bei der Mehrzahl dieser Zellen nimmt der Kern, teils zentral, teils exzentrisch gelegen, etwa einhalb bis zwei Drittel des Zelleibes ein, ist stark gefärbt und vereinzelt in voller und selten schön sichtbarer Mitrose begriffen. Auch das Protoplasma dieser Zellen ist ziemlich stark gefärbt. Daneben finden sich noch ganz vereinzelt ebenfalls sehr große Zellen, wo der Kern netzartigen Bau zeigt, weniger gefärbt und schwer abgrenzbar ist von dem ebenfalls schwachgefärbten Protoplasma, aber offenbar fast den ganzen Zelleib einnimmt. Hinsichtlich der Art dieser Zellen konnten wir zu keiner sicheren Entscheidung kommen, ob es sich um Endothelien oder Exsudatzellen (große mononukleäre Leukozyten bzw. Übergangsformen) handelt. Aller Wahrscheinlichkeit haben wir es doch mit aus der Pia stammenden Zellen, also Endothelien zu tun. Dafür sprechen auch die bei einzelnen dieser Zellen beobachteten Mitosen, die wir bei den Leukozyten und auch den Lymphozyten des Blutes und der Entzündungsherde, speziell des Eiters, doch niemals beobachten. Jedenfalls haben wir Zellen dieser Beschaffenheit, vor allen Dingen dieser Größe, niemals in dieser Menge und in einem so kolonienartigen Verbands in einem sonst auch noch so pathologischen Liquor auftreten sehen. Zwischen diesen Zellen sind an einigen Stellen Leukozyten zum Teil einzeln, zum Teil in kleinen Gruppen von 3 bis 5 Zellen, hier und da auch in größeren Zusammenballungen von ca. 20 bis 30 Zellen und mehr eingelagert. Innerhalb der ganzen Zellkolonie finden sich bei genauer Durch-

sicht 4 oder 5 Leukozyten, deren Protoplasma vollgepfropft ist mit Gebilden, die ohne weiteres als organisiert und nicht als artifiziell imponieren, und die in ihrem ganzen Aussehen und ihrer Lagerung sowohl zu der Zelle wie zueinander sehr an Meningokokken bzw. Gonokokken erinnern; jedoch sind die einzelnen Gebilde nicht ganz scharf begrenzt und lange nicht so stark gefärbt, wie wir sie in den Ausstrichpräparaten einer frischen Gonorrhoe oder Genickstarre zu finden gewohnt sind. Offenbar handelt es sich um in Rückbildung befindliche oder schon völlig abgestorbene Erreger. In der Gramfärbung (es mußte dasselbe Präparat dazu benutzt werden) waren die Gebilde trotz genauesten Suchens (durch verschiedene Untersucher) nicht wieder aufzufinden. Aussaaten des Liquor, die gleich nach der Entnahme auf Ascites-Hydrocelen- und Serumagarplatten angelegt wurden, zeigten kein Wachstum. Ebenso blieb Traubenzuckeragar, in dem der Liquor geradenwegs aus der Kanüle aufgefangen wurde, steril. (3 Teile Agar, 1 Teil Liquor). Auch nach 24 stündigem Stehen im Brutschrank waren keine Meningokokken nachweisbar. Die Wassermannsche Reaktion fällt auch im Liquor negativ aus. — Der weitere Verlauf der Krankheit war folgender. Seit der Punktion fühlte sich Patient entschieden besser, die Nackenstarre erscheint etwas geringer, sonst Status idem. Am 7. V. wird erneut punktiert (Liquorbefund ähnlich wie das erstemal, keine Meningokokken, keine Zellkolonie) und dann 20 ccm Meningokokkenserum intralumbal gegeben. Die ganz wesentliche und in die Augen springende Besserung, die sich jetzt alsbald bemerkbar macht, mußte für uns, die wir schon vorher auf Grund des Liquorbefundes an der meningokokkischen Grundlage des Leidens kaum zweifelten, so gut wie beweisend für die Diagnose Genickstarre sein. Eine weitere Injektion war nicht mehr nötig. Alle Symptome bildeten sich allmählich, aber stetig zurück. Bei der Entlassung am 10. VI. ist das Kernigsche Phänomen noch schwach positiv. Patient sieht blühend aus, hat 20 Pfund zugenommen, nichts erinnert mehr an die schwere Krankheit. — Das bemerkenswerte an diesem Falle ist der Befund in der Rückenmarksflüssigkeit. Rein klinisch mußten wir zwischen meningeealer Lues und bakterieller Meningitis bzw. Genickstarre schwanken. Der Liquorbefund einzig und allein konnte den Ausschlag geben nach der einen oder der anderen Seite. Wir haben nun auf Grund des Liquorbefundes die Diagnose Genickstarre gestellt, und der weitere Verlauf der Krankheit, vor allen der so augenfällige Erfolg der nunmehr eingeschlagenen spezifischen Behandlung bestätigte unsere Diagnose. Aber daß wir diese Diagnose stellen konnten, erscheint uns als ein doch immerhin vom Zufall sehr begünstigter Umstand, denn wie leicht hätten die wenigen Meningokokken übersehen werden können; und die übrigen Eigenschaften des Liquors waren durchaus nicht solche,

wie wir sie bei einer Genickstarre zu erwarten pflegen. Vor allen Dingen überraschte uns die starke Xanthochromie sehr, wir haben sie eigentlich in diesem Grade bisher nur bei malignen Tumoren des Gehirn beobachtet, wir dachten deswegen auch ganz vorübergehend an einen Tumor, zumal der Zellbefund, sowie der übrige Liquorbefund nicht gerade gegen diese Diagnose sprachen (Tumorzellen?), haben dann aber wegen des zu der Annahme eines Tumors des Gehirns oder Rückenmarks gar nicht passenden klinischen Bildes diesen Gedanken wieder fallen lassen. Wären die Meningokokken unserem Auge entgangen, so hätten wir doch möglicherweise niemals eine sichere Diagnose stellen können, vor allen Dingen vielleicht die richtige Therapie verfehlt und die Ätiologie der Krankheit wäre ungeklärt geblieben. — Auch von anderen wird über starke Xanthochromie der Rückenmarksflüssigkeit bei Genickstarre berichtet. Rosenbaum (43) beobachtete bei einer Meningitis Cerebrospinalis fulminans einen bernsteinfarbenen Liquor. Bittorf spricht von einem „öfters gelblich bis goldgelben Liquor“.

Gesetzt den Fall, dieser Kranke wäre erst später in unsere Beobachtung gekommen, so hätten wir vielleicht gar keinen Befund mehr im Liquor erhoben; denn der Prozeß war doch offenbar schon auf dem Wege der Rückbildung, allerdings ist ja die Prognose bei dem launischen Charakter der Krankheit immer unsicher. Möglicherweise aber hätten wir doch noch irgendwelche auf die Entzündung deutende Symptome im Liquor gefunden, z. B. noch geringe Gerinnsebildung und Gelbfärbung, aber keine Zellvermehrung und keine Meningokokken mehr; oder aber es hätten auch sämtliche entzündliche Erscheinungen, die uns jetzt noch zu erheben möglich waren, geschwunden sein können, wir hätten aber vielleicht noch eine mehr oder minder ausgesprochene Drucksteigerung und Liquorvermehrung gefunden. Alles in allem, wir hätten uns bei der Annahme beruhigen müssen, es handle sich um chronisch entzündliche Veränderungen an den Meningen von unbekannter Ätiologie. Nach der Ansicht Quinckes entstehen nun primär einfache seröse Entzündungsvorgänge an der Pia, ohne daß eine bakterielle Grundlage anzunehmen ist. Man hat diese Art von Zuständen als Meningitis serosa bezeichnet. Späterhin jedoch sind andere Autoren, Oppenheim (44) (und auch Quincke selbst) zu der Überzeugung gekommen, daß die Anschauung, bei der Meningitis serosa sei stets eine bakterielle Ursache auszuschließen, nicht haltbar ist, sondern daß man doch in manchen Fällen mit einer Infektion der Meningen durch Bakterien von geringerer Virulenz zu rechnen habe. — Wenn uns auch vielleicht in obigem Falle die Anamnese (der akute Beginn) und der weitere Verlauf (anfänglich ausgesprochenes Kranksein, dann langsame Besserung) von der Annahme,

daß eine solche Meningitis serosa vorläge, abgehalten hätte, so ist es doch wohl denkbar, daß bei weniger leicht zu deutender Vorgeschichte und Verlaufe — und es kommen ganz leicht und abortiv verlaufende Fälle von Genickstarre vor — ein Liquorbefund, ähnlich wie wir ihn oben beschrieben haben, den Arzt veranlassen kann, mangels anderer Anhaltspunkte eine Meningitis serosa anzunehmen. Es drängt sich hier uns die Frage auf, ob es sich nicht in manchen — wenn nicht in allen — Fällen von „Meningitis serosa“ einfach um solche chronisch entzündliche bzw. chronisch zirkulatorische Störungen handelt, die nach leicht verlaufener, nicht zur Kenntnis des Arztes gelangter Genickstarre (evtl. natürlich auch einmal nach akuten Meningitiden anderer Ursache) zurückgeblieben sind. Jedenfalls will uns diese Erklärung in jedem Falle einleuchtender erscheinen, als die Annahme von Entzündungsvorgängen der Hirnhäute, die bei einem vorher gesunden Menschen primär auftreten sollen. — Einen in dieses Gebiet gehörender Fall veröffentlichte Birnbaum (45) 1903. Es handelt sich um eine 20 jährige Kranke, die neun Wochen nach dem akuten Beginn der Krankheit mit ausgesprochenen meningitischen Erscheinungen in die Beobachtung des Autors kam, und die dann noch weiterhin monatelang dieselben Zeichen bot. In dem wiederholt untersuchten, stets völlig klaren, farblosen Liquor wurden niemals Bakterien und zellige Elemente gefunden, aber stets eine Gerinnselformung beobachtet. Späterhin wurden bei einer über dem linken Kleinhirne vorgenommenen Trepanation durch Punktion 40 cem einer klaren Flüssigkeit gewonnen. In ihr fanden sich spärliche, meist intrazellulär aber auch freiliegende Diplokokken von Semmelform, deren Verhalten zur Gramschen Färbung allerdings unbestimmt war. Durch Kultur wurden die Keime als Meningokokken erkannt. In dem 14 Tage nach der Operation durch erneute Lumbalpunktion erhaltenen Liquor wurden dann ebenfalls Meningokokken nachgewiesen, sowohl mikroskopisch in frischen Gerinnseln wie auch kulturell (im übrigen wies der Liquor keine Veränderungen gegen früher auf). Bei der Sektion fand sich außer einen zweifelhaften Hydrocephalus internus nichts, auch in zahlreichen mikroskopischen Schnitten der Hirnsubstanz war nichts Pathologisches zu erkennen. — Wir müssen doch annehmen, daß die Anwesenheit der Meningokokken letzten Endes das auslösende Moment des ganzen Krankheitsbildes war, eines Krankheitsbildes, das wir doch wohl mit Fug und Recht als Meningitis serosa bezeichnen können.

Wenn wir noch einmal zusammenfassend die wesentlichen, praktisch wie theoretisch wichtigen Tatsachen, die in vorstehenden Ausführungen enthalten sind, uns vergegenwärtigen, so ergibt sich folgendes:

1. Manche Fälle von Meningitis cerebrospinalis epidemica verlaufen

unter den deutlichen, einwandfreien Zeichen einer septischen Allgemeininfektion. Die Meningitis ist hier notwendigerweise nur als eine, den übrigen Erscheinungen (Exantheme, Gelenkaffektionen usw.) koordinierte, aus dem Blute heraus erfolgte Metastase aufzufassen.

2. Bei denjenigen Fällen von Genickstarre, die ohne nachweisbare Zeichen von Allgemeininfektion verlaufen, handelt es sich unserer Auffassung nach trotzdem um eine metastatische Ansiedelung aus dem Blute heraus. Die Allgemeininfektion des Blutes ist jedoch in diesen Fällen offenbar nur eine vorübergehende und bleibt deshalb latent. Die Annahme, daß Fälle von Genickstarre, wo die Infektion der Meningen rein auf dem Lymphwege von der Nasenrachenhöhle erfolgt, vorkommen, erscheint theoretisch durchaus möglich, ist uns aber nicht wahrscheinlich. Jedoch ist ein sicherer Gegenbeweis dieser Annahme bisher nicht erbracht.

3. Die Tatsache der primären Blutaussaat und damit des ausgesucht septischen Charakters des Meningokokkeninfekton überhaupt, kommt besonders in denjenigen seltenen Fällen zum Ausdruck, wo entweder die Krankheit als septische Allgemeininfektion abläuft, und eine Meningitis überhaupt nicht auftritt, oder doch zunächst allgemein-septische Symptome völlig im Vordergrunde stehen, und eine Hirnhautentzündung erst späterhin hinzukommt.

4. Daß die septischen Erscheinungen bei der Genickstarre im allgemeinen durch die Meningokokken verursacht werden, und nicht etwa durch mischinfizierende andere Keime, ist einwandfrei nachgewiesen. Mischinfektion ist nur selten beobachtet worden.

5. Es handelt sich in den meisten Fällen der manifesten Meningokokkenallgemeininfektion, nämlich bei denjenigen, wo die Meningitis alsbald in den ersten Tagen auftritt oder schon die allerersten Krankheitserscheinungen meningitischer Natur sind, um ein recht typisches Krankheitsbild, das sich deshalb in vielen Fällen schon rein klinisch ohne bakteriellen Nachweis richtig deuten läßt. Der in den meisten Fällen alsbald gelingende Nachweis von Meningokokken im Liquor sichert dann unseres Erachtens die Diagnose der meningokokkischen Allgemeininfektion völlig, unbeschadet der seltenen Möglichkeit, daß eine Mischinfektion vorliegen kann. Die Erkenntnis der Mischinfektion ist natürlich nur durch die positive Blutkultur zu erreichen. Eine Sicherung der Diagnose ausschließlich durch Nachweis der Meningokokken im strömenden Blute ist natürlich in denjenigen Fällen unbedingt zu fordern, wo eine Meningitis oder anderweitige Ansiedelung des Virus nicht zustande kommt, wo es sich somit also auch klinisch um ein unklares Krankheitsbild handelt.

6. Bei den allgemeininfektiösen Krankheitsbildern unklarer Ursache, sowie bei Gelenk- und Sehnenscheidenaffektionen unsicherer Natur ist stets an die Möglichkeit einer Meningokokkeninfektion zu denken. — Ferner ist zu berücksichtigen, daß bei der Genickstarre bzw. der Meningokokkenallgemeininfektion mit Meningitis der Befund in der Rückenmarksflüssigkeit ein sehr wechselnder sein kann. Alle Arten und Grade der entzündlichen Exsudationen kommen vor. Auch ganz atypische, mehr an chronische spezifische Entzündung oder Tumor erinnernde Befunde, die leicht zum Übersehen der wahren Ätiologie verleiten können, sind beobachtet worden; man darf keineswegs in allen Fällen von Genickstarre den bekannten eitrigen Liquor, wie wir ihn ja allerdings in den meisten Fällen vorfinden, erwarten.

7. Die übliche Bezeichnung: Meningitis cerebrospinalis epidemica oder epidemische Genickstarre trifft somit nur für eine gewisse, allerdings die Mehrzahl bildende Anzahl von Krankheitsfällen und nur für gewisse Zeiten zu. Sie ist eine rein symptomatische, indem sie die in der Mehrzahl der Fälle völlig im Vordergrund stehenden Symptome: akut einsetzende Meningitis ohne klinische Erscheinung von seiten der anderen Organe und ausgesprochen epidemisches Auftreten der Krankheit den Namen geben läßt. Für eine gewisse, kleinere Anzahl von Fällen aber ist die Bezeichnung mehr oder minder ungeeignet, zum Teil völlig unpassend, indem hier bald das eine oder das andere, der Bezeichnung zugrunde liegende Kardinalsymptom oder gar beide schlecht ausgebildet sind oder völlig fehlen. Die Pathogenese der Krankheit bleibt bei der bisher üblichen Bezeichnung ganz unberücksichtigt. Von diesem Standpunkte aus müßte unseres Erachtens die Bezeichnung „epidemische Genickstarre“, so treffend sie in den meisten Fällen ist, überhaupt wegfallen und man dürfte nur sprechen von einer bald epidemisch, bald sporadisch auftretenden Meningokokkenallgemeininfektion.

a) mit allein auf die Meningen beschränkten Symptomen (= Genickstarre).

b) mit meistens prodromal einsetzenden, dann fernerhin die Meningitis kürzer oder länger begleitenden mehr oder minder ausgesprochenen septischen Symptomen.

c) mit mehr oder minder ausgesprochenen, zeitlich vorangehenden septischen Symptomen und erst später hinzutretender Meningitis.

d) mit mehr oder minder ausgesprochenen septischen Symptomen, wo eine Meningitis ausbleibt.

Literaturverzeichnis.

1. Much, Zensur und Wissenschaft. *Münchener medizinische Wochenschrift*. 1919. S. 52.
2. Jochmann, Über epidemische Cerebrospinalmeningitis. *Medizinische Klinik*. 1905. S. 644.
3. Hirsch, *Die Meningitis cerebrospinalis vom historisch-geographischen und pathologisch-therapeutischen Standpunkte*. Berlin 1866.
4. Lenhartz in Nothnagel, Pathologie und Therapie. Band III, S. 311 u. 312.
5. Derselbe, *Ebenda*. Band III. S. 310 und 311.
6. Salomon, Über Meningokokkenseptikämie. *Berliner klinische Wochenschrift*. 1902. Nr. 45.
7. Martini und Rohde, Fall von Meningokokkenseptikämie. *Ebenda*. 1905. Nr. 32.
8. May und Portret, *Centralblatt für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete*. 1913. Band VI. S. 113.
9. Goebel und Hess, Beiträge zur Klinik und Therapie der epidemischen Meningitis. *Münchener medizinische Wochenschrift*. 1915. S. 1655.
10. L. Pick, *Ebenda*. 1907. S. 1454.
11. Liebermeister, Über Meningokokkensepsis. *Ebenda*. 1908. S. 1978.
12. Radmann, Bemerkungen über die Genickstarre in Oberschlesien. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1905. S. 707.
13. Eschbaum, Unsere Beobachtungen bei Meningitis cerebrospinalis epidem., *Münchener med. Wochenschrift*. 1910. S. 1728.
14. Mann, Klinische Beobachtungen bei Genickstarre. *Ebenda*. 1911. S. 1911.
15. Matthes, Über epidemische Meningitis. *Medizinische Klinik*. 1908. S. 733.
16. Altmann, Die epidem. Genickstarre. *Ebenda*. 1905. S. 624.
17. Block, Über Mening. cerebrospinalis epidemica. *Ebenda*. 1905. S. 600.
18. Hochhaus, Über epidem. Mening. *Ebenda*. 1908. S. 737.
19. Quenstedt, Über epidem. Genickstarre. *Ebenda*. 1908. S. 1677.
20. Levy, Die Diagnose der epidem. Mening. im frühen Kindesalter. *Ebenda*. 1910. S. 1569.
21. Gruber, Über das Exanthem im Verlaufe der Meningokokkenmeningitis. *Münchener med. Wochenschrift*. 1915. S. 787.
22. Silbergleit, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1915. S. 454.
23. Umber, *Ebenda*. 1915. S. 209.
24. Aronson, Bakteriolog. Erfahrungen bei Kriegsseuchen. *Ebenda*. 1915. S. 901.

482 A. SUDECK: ÜBER DAS WESEN DER EPIDEMISCHEN GENICKSTARRE.

25. Grundmann, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1915. S. 1092 und 1110.
26. Morgenstern, Exanthem und Rezidiv bei Meningitis epidemica. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1915. S. 1363.
27. Schwenke, Meningitis epidemica mit hämorrhagischen Hautausschlägen. *Ebenda.* 1916. S. 318.
28. Bittorf, Über septische Meningokokkeninfektion. *Ebenda.* 1915. S. 1085.
29. Benda, Mikroskopische Befunde in der Haut bei petechialer Meningokokkenmeningitis. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1916. S. 449.
30. L. Pick, Histolog. und histolog.-bakteriolog. Befunde beim petech. Exanthem der epidem. Genickstarre. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1916. S. 994.
31. Ghon, Ein Fall von hämorrhagischer Septikämie durch Meningococcus Weichselbaum ohne Meningitis. *Med. Klinik.* 1916. S. 987.
32. Zeißler und Riedel, Zwei Fälle von Meningokokkensepsis ohne Meningitis und ihre Diagnose. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1917. S. 258.
33. Moeltgen, *Zentralblatt für Chirurgie.* 1917. Nr. 5.
34. Vgl. Kutscher, Epidemiologie und Prophylaxe der übertragbaren Genickstarre im *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen* von Kolle-Wassermann. Band IV. S. 619 bis 629.
25. Westenhoeffer, Über Meningokokkenpharyngitis. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1907. S. 402 und *Med. Klinik.* 1905. S. 669.
36. Huber, Genickstarreepidemie in der Pfalz, Frühjahr 1907. *Münchner med. Wochenschrift.* 1908. S. 1222.
37. Westenhoeffer, Über perihypophysäre Eiterung und einige andere bemerkenswerte Befunde bei Genickstarre. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1906. S. 179.
38. Radmann, Weitere Bemerkungen über die epidem. Genickstarre. *Ebenda.* 1905. S. 1020.
39. Riecke, *Lehrbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten.* S. 533.
40. Deycke, Zwei Fälle einer unbekanntten Art von Wechselfieber. *Münchner med. Wochenschrift.* 1916. S. 508.
41. Bittorf, Zur Kenntnis der Meningokokkensepsis. *Ebenda.* 1916. S. 951.
42. Leyden und Goldscheider in Nothnagel, *Pathologie und Therapie.* Band X. S. 305.
43. Rosenbaum, Ein unter eigentümlichen Symptomen auftretender Fall von Mening. cerebrospin. epidem. fulminans. *Med. Klinik.* 1915. S. 1424.
44. Oppenheim, *Lehrbuch der Nervenkrankheiten.* S. 1086 bis 1092.
45. Birnbaum, Über ein durch Meningokokken hervorgerufenes meningitisches Krankheitsbild ohne anatomischen Befund. *Münchner med. Wochenschrift.* 1903. S. 1252.



[Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin.]  
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. C. Flügge.)

## Hygienische Untersuchungen über neuere Baustoffe und Ersatzbauweisen für Kleinhäuser.

Von

Professor **Korff-Petersen**,  
Abteilungsvorsteher am Institut.

Die zur Lösung der Siedelungs- und Kleinhausfrage unbedingt nötige Wiederaufnahme der Bautätigkeit wird, außer durch die Steigerung aller Preise und Löhne, vor allem durch den fast völligen Mangel an Baustoffen aufs äußerste erschwert. Der immer größer werdende Kohlenmangel hat den Betrieb von Ziegeleien lahmgelegt und die Herstellung von Zement und Kalk sehr erschwert; die überall herrschende Wohnungsnot erfordert aber unbedingt möglichst baldige Abhilfe, die vornehmlich in der Herstellung von Kleinhäusern zu geschehen hat, da das Großmietshaus, das die Bewohner von der freien Natur abschließt, auch bei an sich einwandfreier Beschaffenheit den hygienischen Anforderungen nicht genügen kann.<sup>1</sup> Der Bau von Kleinwohnungen hat allerdings zunächst zur Vorbedingung einen auf gesetzgeberischem Wege zu erreichenden angemessenen Bodenpreis, dann aber muß das Bauen auch durch Verbilligung der Bauweisen selbst ermöglicht werden.

Zu dieser Verbilligung des Bauens sollen die neuerdings gewährten Erleichterungen in den Bauvorschriften beitragen. Vor allem aber kommt es auf die Verwendung möglichst preiswerter und dabei hygienisch einwandfreier Baustoffe an, und eine genauere Prüfung, ob die Baustoffe, die wegen ihrer Billigkeit und leichten Herstellbarkeit jetzt besonders empfohlen werden, auch den hygienischen Forderungen entsprechen, erscheint von immer größerer Bedeutung, je mehr die Ersatzbauweisen um sich greifen.

<sup>1</sup> Flügge, *Großstadtwohnungen und Kleinhaussiedelungen*.

### Vom wirtschaftlichen Standpunkte zu stellende Forderungen.<sup>1</sup>

Die erste Anforderung, die jetzt an einen Baustoff gestellt wird, ist die des billigen Preises. Mit der Billigkeit sind die vom volkswirtschaftlichen Standpunkte zu stellenden Forderungen aber keineswegs erschöpft. Bei der augenblicklich herrschenden Kohlen- und Verkehrsnot, die voraussichtlich noch lange anhalten werden, wird bei der Auswahl der Baustoffe in erster Linie das Augenmerk darauf zu richten sein, ob bei der Herstellung des betreffenden Baustoffes Kohlen in großer Menge notwendig sind. Das Reichskohlenkommissariat hat wiederholt darauf hingewiesen, daß für die Herstellung von Baustoffen nur ganz geringe Mengen von Kohlen freigegeben werden können. Es wird also der Baustoff zu bevorzugen sein, zu dessen Herstellung gar keine oder nur sehr wenig Kohlen verwendet werden. Vor allem wird man auf den bisher gebräuchlichsten Baustoff, den gebrannten Ziegel, für längere Zeit größtenteils verzichten müssen. Ferner muß überlegt werden, ob die Heranschaffung des Baustoffes an die Baustelle nicht das an und für sich billige Material allzusehr verteuert. Jeder Baustoff wird einen durch die Lage seines Herstellungsortes bedingten geographischen Verwendungsbezirk haben. Die Eisenbahn darf bei Errichtung von Kleinwohnungen als Zubringer von Baustoffen nur in beschränktem Umfange in Anspruch genommen werden. Um die Transportmöglichkeit zu vergrößern, sucht man daher die Baustoffe möglichst leicht zu machen. Meist wird das leichte Material auch den besten Temperaturschutz bieten. Durch unmittelbare Herstellung der Baustoffe am Bauplatz oder in dessen nächster Nähe kann die Transportschwierigkeit weiter verringert werden.

Von nicht zu unterschätzender Bedeutung ist die Möglichkeit, daß die Baustoffe rasch und möglichst durch ungelernete Arbeiter zusammengefügt werden können. Der Arbeitslohn macht beim Hausbau nach Scheidt<sup>2</sup> direkt 45 Prozent und indirekt weitere 35 Prozent der Kosten aus. Es muß also versucht werden, hier nach Möglichkeit zu sparen. Dies sucht man zu erreichen, indem man an Stelle vieler kleiner Mauersteine großkörperliche Bauglieder herstellt. Es sind in letzter Zeit eine große Anzahl von Verfahren angegeben worden, die darauf hinzielen, große maschinell hergestellte Bauteile durch ungelernete Arbeiter, womöglich unter Mithilfe des Anzusiedelnden selbst, in kurzer Zeit zusammenzustellen. Die wichtigsten von ihnen werden in einem besonderen Abschnitt später zu besprechen sein.

<sup>1</sup> Siehe hierzu: G. Langen, Jeder sein eigener Baumeister! *Feuilleton-Korresp. Welt u. Wissen*. — A. Wiener, Sparsame Baustoffe. *Zeitschr. f. Wohnungswesen*. 1919. Nr. 2. — Behrens und de Fries, *Vom sparsamen Bauen*. 1908.

<sup>2</sup> Reichs- u. Preuß. Staatskommissar f. d. Wohnungswesen, *Druckschrift* Nr. 1.

Aus dem Angeführten ergibt sich, daß wir zurzeit die altbewährten Bausteine und Baukonstruktionen für die Kleinsiedelungen nicht oder nur in beschränktem Maße verwenden können. Die Verwendung der Ersatzstoffe darf aber, soweit es sich nicht lediglich um wieder zu beseitigende Notbauten handelt, nicht dazu führen, minderwertige Stoffe und Bauweisen einzuführen. Es wäre falsche Sparsamkeit, wollte man etwa solchen Bauweisen das Wort reden, die zur Herstellung zwar wenig Kosten erfordern, bei denen aber andauernd Reparaturen nötig werden. Derartige Bauten werden nicht nur volkswirtschaftlich, sondern auch hygienisch minderwertig sein, und man wird Wiener (a. a. O.) zustimmen, wenn er außer unmittelbar gesundheitlichen Schädigungen von solchen Wohnungen auch eine seelisch und geistig niederdrückende Wirkung befürchtet. „Der grundlegenden Forderung nach weitgehender Billigkeit muß das Verlangen nach bestmöglicher Qualität beigeordnet werden“ (Behrens, a. a. O.).

### Hygienische Anforderungen.

#### 1. Wärmeschutz.

Die erste Anforderung dieser Art ist die eines möglichst guten Verhaltens hinsichtlich der Wärmeökonomie. Die Wohnung soll einen weitgehenden Schutz bieten gegen die Schwankungen der Außentemperatur.

Die Wichtigkeit dieser Forderung für die Winterzeit leuchtet ohne weiteres ein, und in zahlreichen Abhandlungen ist neuerdings darauf hingewiesen worden, daß ein billiges Bauen zwecklos ist, wenn nicht genügend Rücksicht auf guten Wärmeschutz genommen wird. Was nämlich unter diesen Umständen beim Bau des Hauses etwa gespart wird, das geht infolge der nötig werdenden Beheizungskosten wieder verloren. Hier möge aber besonders betont werden, daß der Wärmeschutz für die Sommerzeit nicht weniger bedeutungsvoll ist. Gerade die Kühllhaltung der Wohnräume in der Hitzeperiode ist von großer Wichtigkeit, denn eine kühle Wohnung erhöht im Sommer nicht nur das Wohlbefinden der Bewohner, es kann auch der dauernde Aufenthalt in nicht genügend gegen das Eindringen der Hitze geschützten Wohnungen mittelbar oder unmittelbar zu schweren Gesundheitsschädigungen führen, wofür die erhöhte Sommersterblichkeit der Säuglinge ein Beispiel ist.

Der Temperatenausgleich durch die Wände hindurch darf sich also nur langsam vollziehen, d. h. die zum Bau der Wände verwandten Stoffe müssen ein möglichst geringes Wärmeleitvermögen haben. Durchweg wird poröses Baumaterial oder die Anordnung von Hohlräumen mit ruhender Luft in den Wänden diese Eigenschaft begünstigen. Es genügt jedoch noch

nicht, daß die Wände diesen Bedingungen entsprechen. Sie müssen vielmehr auch ein gewisses Wärmespeichervermögen besitzen. Ist nämlich die in den Wänden während des Heizens an einem Wintertage aufgespeicherte Wärmemenge zu gering, so wird in der Nacht, während die Heizung ruht, eine zu große Auskühlung der Mauern erfolgen, der Wärmeverlust des menschlichen Körpers durch Strahlung an die Wände wird ein zu großer sein und die Behaglichkeit empfindlich stören, wenn nicht die Wohnung mit einer Dauerheizung versehen ist, oder die Temperatur der Raumluft besonders hoch gehalten wird, was aber seinerseits wieder Unannehmlichkeiten im Gefolge haben kann. Während der sommerlichen Hitzeperiode ist ebenfalls ein gewisses Wärmespeichervermögen der Wand angezeigt, da sich sonst die Außentemperatur zu schnell der Innenluft mitteilt. Da das Wärmespeichervermögen der Stoffe von ihrer Masse abhängig ist, wird man mit der Anordnung von Hohlräumen in den Wänden Maß halten müssen, um die Masse nicht zu gering werden zu lassen. Freilich birgt eine große Wärmekapazität bei länger dauernder Hitze- oder Kälteperiode auch gewisse Nachteile, indem die Wände im ersten Falle sehr langsam auskühlen und im zweiten Falle bei unterbrochener Heizung, mit der in Kleinhäusern zu rechnen ist, zur Durchwärmung lange Zeit und dementsprechend viel Feuerung gebrauchen. Es muß daher durch Berechnungen und Versuche das günstigste Verhältnis von Wärmeleitfähigkeit und -kapazität ermittelt werden, um danach eine möglichst vorzuziehende Kombination von Baustoffen für die Außenmauern vorschlagen zu können.

## 2. Schutz gegen Feuchtigkeit.

Eine weitere unerläßliche Anforderung ist die der Vermeidung der Wandfeuchtigkeit. Die Feuchtigkeit der Wände kann verschiedene Ursachen haben. Die für Neubauten wichtigste Ursache ist die Aufnahme von Wasser beim Bau des Hauses. Diese wird in folgendem nicht näher in Betracht zu ziehen sein, da stets eine hinreichende Austrocknungsfrist vorgesehen zu sein pflegt, bis das Haus bezogen werden darf, die bei Kleinhäusern verhältnismäßig kurz sein kann. Die später zu besprechenden Eigenschaften der Baustoffe werden allerdings auf die Länge dieser Frist auch von einigem Einfluß sein. Das Aufsteigen des Grundwassers in den Mauern und das Durchdringen der Feuchtigkeit von außen soll nur kurz erwähnt werden. Die erste Ursache der Feuchtigkeit kann durch geeignete Behandlung des Baugrundes und durch Einfügen von Isolierschichten völlig beseitigt werden, und gegen die zweite kann Abhilfe geschaffen werden durch Verputzen oder Verkleiden der Außenwände, besonders an der Wetterseite mit wasserundurchlässigen Stoffen (Verblendsteinen, Schiefer u. a.).

Dagegen ist die wichtigste und häufigste Ursache der Wandfeuchtigkeit Kondensation von Wasser aus übersättigter Innenluft. Daher ist hier besonders zu untersuchen, wie sich die Baustoffe der durch Kondensation entstandenen Feuchtigkeit gegenüber verhalten. Die wichtigste Aufgabe ist es, eine Kondensation von Wasserdampf auf der Innenoberfläche der Wände überhaupt zu vermeiden. Dies wird erreicht, wenn sich diese niemals unter den Taupunkt der Raumluft abkühlt. Die im vorangehenden als günstig für den Wärmeschutz aufgezählten Eigenschaften der Baustoffe werden also auch in dieser Beziehung von Bedeutung sein. Eine besondere Prüfung der Stoffe auf ihre Fähigkeit, Wasser aufzunehmen und festzuhalten, wird aber noch darüber hinaus nötig sein, da unter Umständen eine stärkere Wasserdampfansammlung in den Räumen nicht vermieden werden kann, so daß immer mit gelegentlicher Kondensation von Wasser an den Wänden gerechnet werden muß. Die Art der Poren und auch die chemische Zusammensetzung der Baustoffe sind aber von Einfluß darauf, ob die von den Wänden aus der Luft aufgenommene Feuchtigkeit alsbald durch Verdunstung wieder entfernt werden kann, oder ob sie übermäßig lange festgehalten wird. Stoffe, welche leicht lösliche Salze, wie Chlor-kalzium, Kalziumnitrat, Magnesiumsulfat u. a. in größerer Menge enthalten, können die Ursache dauernder Feuchtigkeit werden. Am vorteilhaftesten für die Trockenhaltung der Wände wird ein Material sein, das von außen keine Feuchtigkeit eindringen läßt, aber doch porös genug ist, um bis zu einem gewissen Grade die in den Räumen entstehende und sich an den kälteren Wandpartien kondensierende Luftfeuchtigkeit aufzusaugen, ohne daß sich an der Oberfläche Nässe zeigt. Ferner muß Luft so leicht in die Wände eintreten können, daß sie imstande ist, die angesammelte Feuchtigkeit wieder aufzunehmen.

### 3. Natürliche Ventilation.

Eine gewisse Luftdurchlässigkeit der Baustoffe wird man schon im Hinblick auf die Verdunstung eingedrungenen Wassers begrüßen können. Früher hat man auf diese Luftdurchlässigkeit noch besonders Gewicht gelegt, weil man annahm, daß sie von großer Bedeutung für die Lüfterneuerung der Räume wäre, und in neuester Zeit taucht diese Ansicht in verstärktem Maße wieder auf. Im folgenden wird gezeigt werden, daß bei den meist gebräuchlichen Baustoffen die Durchgängigkeit so gering ist, daß sie unter keinen Umständen für die Ventilation der Räume in Betracht kommen kann. Nur bei den sog. rheinischen Schwemmsteinen ist sie so groß, daß sie einer besonderen Besprechung bedarf. Im allgemeinen wird man von der „natürlichen Ventilation“ absehen und eine geeignete, leicht

zu handhabende Lüftungseinrichtung einbauen müssen. Die „natürliche“ Ventilation durch zufällige Ritzen und Spalten wird im Sommer, wo ein größerer Luftwechsel erwünscht ist, wegen des Fehlens eines als Triebkraft wirkenden Temperaturunterschiedes zwischen Innen- und Außenluft versagen. Im Winter dagegen besteht die Gefahr, daß unkontrollierbarer Zug auftritt. Man wird daher besser eine derartige Möglichkeit des Luftaustausches zu vermeiden suchen.

Über die bisher besprochenen Eigenschaften der Baustoffe liegen bereits eine größere Zahl von Untersuchungen vor, und es war meine Aufgabe, diese verstreuten Untersuchungen zu sammeln und kritisch zu ordnen. In vielen Fällen waren neue Experimente und Berechnungen nötig, um festzustellen, ob die in jüngster Zeit auf den Markt gebrachten Baustoffe und Bauweisen den an sie zu stellenden Anforderungen genügen, und nach Möglichkeit unter Berücksichtigung auch der wirtschaftlichen Bedingungen die geeignetsten auszusuchen. Als abgeschlossen können diese Untersuchungen noch nicht gelten. Nach mancher Richtung sind noch weitere Versuche nötig. Die bisher erzielten Ergebnisse können aber doch schon zur Klärung einiger Fragen beitragen und vielleicht auch in einigen Punkten auf andere Untersucher anregend wirken.

### **Verhalten der Baustoffe hinsichtlich Wärmeleitfähigkeit, Wärmespeicherung, Bestrahlung.**

#### 1. Wärmeübertragung.

Eingehende Untersuchungen über die Wärmeleitfähigkeit von Baustoffen sind neuerdings im Laboratorium für technische Physik der technischen Hochschule in München unter Leitung von Professor Knoblauch angestellt und in einer Reihe von Veröffentlichungen<sup>1</sup> niedergelegt worden. Ferner ist seit kurzem in München ein besonderes „Forschungsheim für Wärmewirtschaft“ begründet, das ebenfalls vorzugsweise in dieser Richtung arbeitet, und dessen Leiter Herr Dr. Ing. K. Hencky, mich bei diesem

<sup>1</sup> Knoblauch, Die Gesetze der Wärmeübertragung. *Handwörterbuch der Naturwissenschaften*. 1913. — Derselbe, Die wissenschaftliche Grundlage des Wärmeschutzes. *Bayerisches Industrie- und Gewerbeblatt*. 1919. Nr. 7/8. — Hencky, Der Wärmeschutz von Gebäuden. *Ebenda*. — Nüsselt, Die Wärmeleitfähigkeit von Isoliermitteln. *Forschungsheft des Vereins deutscher Ingenieure*. 1909. S. 63/64. — Gröber, Wärmeleitfähigkeit von Isolier- und Baustoffen. *Zeitschrift des Vereins deutscher Ingenieure*. 1910. S. 1319. — Pönsgen, Ein technisches Verfahren zur Bestimmung der Wärmeleitfähigkeit. *Ebenda*. 1912. S. 1653. — van Rinsum, *Ebenda*. 1918. S. 601.

Abschnitt meiner Arbeit vielfach mit seinem Rat unterstützt hat, wofür ich ihm auch an dieser Stelle verbindlichst danken möchte. Die den nachfolgenden Tabellen zugrunde gelegten Zahlen sind, soweit sie nicht von mir selbst bestimmt wurden, größtenteils den Arbeiten dieser Institute entnommen, da die im Leitfaden zur Berechnung an Heizungs- und Lüftungsanlagen von Rietschel und in den Normalien des Verbandes Deutscher Zentralheizungsindustrieller enthaltenen Zahlen nach Henckys Angaben nicht als vollkommen zuverlässig gelten können. Zur Erläuterung möge einiges über die Begriffe „Wärmedurchgang“, „Wärmeleitzahl“ und „Wärmeübergangszahl“ vorausgeschickt werden.

Der Wärmedurchgang, d. h. diejenige Wärmemenge, welche durch eine gegebene Wand hindurchgeht, wenn die Luft an beiden Seiten bestimmte Temperaturen  $t_i$  und  $t_a$  hat, wird nach der Formel bestimmt:

$$Q = k Z F \cdot (t_i - t_a). \quad (1)$$

Hierin bedeutet  $Q$  die gesuchte Wärmemenge,  $F$  die Oberfläche der Wand in  $qm$ ,  $Z$  die Beobachtungszeit und  $k$  die sog. Wärmedurchgangszahl, die berechnet wird nach der Formel:

$$k = \frac{1}{\frac{1}{\alpha_i} + \frac{\delta_1}{\lambda_1} + \frac{\delta_2}{\lambda_2} + \dots + \frac{\delta_n}{\lambda_n} + \frac{1}{\alpha_a}}. \quad (2)$$

$\alpha_i$  und  $\alpha_a$  bedeuten hier die Wärmeübergangszahlen innen und außen, d. h. die Wärmemenge, die in 1 Stunde von 1  $qm$  der inneren bzw. äußeren Wandoberfläche an die Luft der Umgebung abgegeben bzw. aus ihr aufgenommen wird, wenn zwischen der Oberfläche der Wand und der Luft 1° C Temperaturdifferenz besteht. Nach Knoblauch sind die Werte für  $\alpha$

an vertikaler Wand (innen) . . . = 5	}	(3)
an vertikaler Wand (außen) . . . = 10		
an der Decke (Unterseite) . . . = 4		
am Fußboden . . . . . = 6		

$\delta_1 \delta_2$  sind die Dicken der die Wand zusammensetzenden Stoffe in Meter,  $\lambda_1 \lambda_2$  die entsprechenden Wärmeleitzahlen. Die Wärmeleitzahl ist die stündlich durch 1  $qm$  Fläche eines Stoffes zu einer anderen im Abstände von 1 m übertretende Wärmemenge bei 1° C Temperaturunterschied beider Flächen. Diese Wärmemenge nimmt mit der Temperatur des Stoffes zu. Zwischen 0° und 100° beträgt diese Zunahme  $\frac{1}{273}$  ihres Wertes bei 0° für 1° C.

Nach Hencky<sup>1</sup> wird der Wärmedurchgang wegen der Unsicherheit der Bestimmung von  $\alpha$  statt nach Formel (1) besser berechnet nach der Formel:

$$Q = \frac{\lambda}{\delta} \cdot Z F (t_1 - t_2), \quad (4)$$

<sup>1</sup> Ges. Ing. 1918. Nr. 10.

worin  $t_1$  und  $t_2$  wiederum die Oberflächentemperaturen der Wände außen bzw. innen bedeutet. Zur Messung von  $t_1$  und  $t_2$  sind Quecksilberthermometer nicht brauchbar. Hencky gibt ein besonderes thermoelektrisches Meßverfahren an, das die Fehler der Quecksilberthermometer vermeidet.

Die bisher angeführten Formeln beziehen sich auf Vollwände ohne Einschluß von Luftschichten. Sind derartige Luftschichten vorhanden, so gestaltet sich die Berechnung des Wärmedurchganges verwickelter, weil dann außer Wärmeübergang und Leitung auch die Wärmestrahlung in Betracht zu ziehen ist. In solchen Fällen findet nachstehende Formel Anwendung, wobei Voraussetzung ist, daß es sich nicht um zu große Temperaturdifferenzen und um Temperaturen handelt, die nicht sehr weit von der Zimmertemperatur abweichen<sup>1</sup>:

$$Q = \frac{F \cdot Z(t_1 - t_2)}{\frac{1}{\alpha_1} + \sum \frac{\delta}{\lambda} + \sum \frac{1}{\frac{K'}{a} + C'} + \frac{1}{\alpha_2}} \quad (5)$$

Die einzelnen Größen sind dieselben, wie in Formel (1); nur tritt in dieser die Summe  $\sum \frac{1}{\frac{K'}{a} + C'}$  auf, worin  $K'$  die Wärmeübertragung infolge

von Leitung und Strömung durch ein gasförmiges Medium ausdrückt, das zwischen zwei festen im Strahlenaustausch stehenden Körpern eingeschlossen ist. Nach Nüsselt nähert sich  $K'$  bei sehr engen Luftschichten ziemlich weitgehend der Wärmeleitfähigkeit der Luft, 0.02. Bei weiteren Luftschichten ist es größer, bei etwa 1.5 cm = 0.035, bei 4 bis 14 cm = 0.07.  $a$  ist der Abstand der die Luftschicht begrenzenden Wände und  $C'$  eine Konstante, die mit ihrem beiderseitigen Strahlungsvermögen zusammenhängt und in dem Abschnitt über Wärmestrahlung eingehender besprochen wird.

In der nachstehenden Tabelle sind nach den Veröffentlichungen von Nüsselt und Poensgen sowie nach Gutachten des Laboratoriums für technische Physik in München die Wärmeleitfähigkeiten für die gebräuchlichsten Baustoffe sowie für eine Reihe von Füll- und Wärmeisolistoffen bei einer Temperatur von 20° zusammengestellt.

Tabelle 1.

Rhein. Schwemmstein . . . . .	$\lambda = 0.13$	Ziegelmauerwerk . . . . .	$\lambda = 0.35$
Asbestschiefer . . . . .	0.19	Lehmpatzen . . . . .	0.38
Hochofenschlackenbeton . . . . .	0.19	Kalksandstein . . . . .	0.58—0.8
Hohlziegelmauerwerk . . . . .	0.28	Beton 1:4 (trocken) . . . . .	0.65
Münchener Handziegel . . . . .	0.34	Beton 1:12 (frisch) . . . . .	0.70
Maschinenziegel . . . . .	0.45	Verputz . . . . .	0.68

<sup>1</sup> Nüsselt, *Forschungsheft d. Ver. deutscher Ing.* 63/64. Zitiert nach Knoblauch, *Handwörterbuch der Naturwissenschaften*. S. 469.



	Luft $\lambda = 0.02$ .	
Korkmehl . . . . .	$\lambda = 0.036$	Korkplatten . . . . . $\lambda = 0.34—0.057$
Blätterholzkohle . . . . .	0.05	Platten aus gebundener Blätterholzkohle . . . . .
		0.048
Sägemehl . . . . .	0.05	Kieselgurstein . . . . .
TorfmuU . . . . .	0.055—0.07	0.058—0.075
Kieselgur . . . . .	0.052	Korkmentlinoleum . . . . .
Hochofenschaumschlacke	0.09	0.069
Koksschlacke . . . . .	0.13	Torfoleumsteine . . . . .
Asbest . . . . .	0.14	0.144
Rhein. Bimskies . . . . .	0.08—0.14	Linoleum . . . . .
		0.16
		Gipsplatten m. Korkstücken
		0.25
		Baugips . . . . .
		0.37
		Kies . . . . .
		0.32
	Kiefernholz senkrecht zur Faser $\lambda = 0.13$	
	Kiefernholz parallel zur Faser . . . . . 0.30	
	Teakholz senkrecht zur Faser . . . . . 0.15	
	Leakholz parallel zur Faser . . . . . 0.32	
	Eichenholz senkrecht zur Faser . . . . . 0.15	
	Eichenholz parallel zur Faser . . . . . 0.31	

Die günstigsten Verhältnisse hinsichtlich der Wärmeleitfähigkeit zeigt also von festen Baustoffen der rheinische Schwemmstein, die ungünstigsten der Beton. Patzen aus ungebranntem Lehm haben etwa dieselbe Leitfähigkeit wie gebrannte Ziegel. Die Wärmeleitfähigkeit des künstlichen Kalksandsteins schwankt bei den verschiedenen Fabriken stark. Je fester die Steine sind, desto weniger Luft schließen sie ein und desto höher ist dementsprechend ihre Leitfähigkeit. Auf die Größe des Wärmedurchganges durch Mauerwerk verschiedener Herstellungsart, bei der die Leitfähigkeit eine wesentliche Rolle spielt, wird später eingegangen werden. Zunächst mögen Angaben über das sonstige Verhalten der einzelnen Baustoffe der Wärme gegenüber folgen.

## 2. Wärmespeicherung.

Wie bereits erwähnt, ist es wünschenswert, daß die Umfassungswände eines Wohnraumes ein gewisses Wärmespeichungsvermögen besitzen, da hierdurch eine größere Stetigkeit der Lufttemperatur gewährleistet und eine zu starke Abkühlung der Wände vermieden wird. Dies ist auch zur Vermeidung von Schwitzwasserbildung von nicht geringer Bedeutung. In der einschlägigen Literatur ist diese Eigenschaft der Baustoffe bisher erheblich weniger als ihre Wärmeleitfähigkeit berücksichtigt worden, und doch dürfte ihr besonders bei Kleinhausbauten eine nicht geringe Bedeutung beizumessen sein. Infolge der verhältnismäßig großen Ausdehnung der Außenwände bei Kleinhäusern ist ihre Wärmeökonomie, verglichen mit der großer Mietshäuser, verhältnismäßig schlecht. Eine gewisse Wärmehaltung wird also gerade bei derartigen Bauten äußerst wichtig sein. In

letzter Zeit wird allerdings gelegentlich auf die Bedeutung des Wärmespeicherungsvermögens aufmerksam gemacht, so betont Marks<sup>1</sup> den Wert des Wärmespeichers für das Wohlbefinden der Raumbewohner. Es ist aber zu berücksichtigen, daß ein (bisher nicht genauer bekannter) Teil der in den Wänden aufgespeicherten Wärme nicht wieder dem Wohnraume zugute kommt, sondern infolge des größeren Temperaturgefälles nach außen zu verloren geht. Ferner ist zu berücksichtigen, daß für solche Räume, die nur zeitweilig benutzt werden, aber schnell anheizbar sein sollen, ein großes Wärmespeicherungsvermögen nicht angezeigt ist. Nußbaum<sup>2</sup>, der ebenfalls auf die Bedeutung der Wärmespeicherung hinweist, schlägt eine Bauart der Wände vor, bei der der äußere Teil vorwiegend als schlechter Wärmeleiter und der innere als Wärmespeicher ausgebildet wird, eine Anordnung, die unter Umständen vielleicht zweckmäßig sein kann.

Trotzdem über die spezifische Wärme der Baustoffe, auf der ihr Wärmespeicherungsvermögen beruht, weniger Angaben als über die Leitfähigkeit vorliegen, ließen sich doch für die hauptsächlichsten Baustoffe die Zahlen zusammenstellen. In einigen Fällen waren noch Feststellungen nötig, die von mir in den Räumen und mit den Einrichtungen der Physikalisch-Technischen Reichsanstalt in Charlottenburg ausgeführt wurden. Dem Herrn Präsidenten der Anstalt, sowie den Herren Geheimrat Scheel und Professor Henning gestatte ich mir, auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank für ihre liebenswürdige Unterstützung bei diesen Arbeiten auszusprechen. Die Bestimmungen geschahen in der Weise, daß eine bestimmte Menge der zu untersuchenden Substanz in ein dünnwandiges Messinggefäß, dessen Wasserwert festgestellt war, eingelötet und auf 100° erhitzt wurde. Dann wurde dies erhitzte Gefäß in ein teilweise mit Wasser gefülltes und mit einem Rührer versehenes Dewargefäß, dessen Wasserwert ebenfalls festgestellt war, eingetaucht. Aus dem Temperaturanstieg wurde die spezifische Wärme berechnet. Die Stoffe wurden in lufttrockenem Zustande untersucht.

In der nachstehenden Tabelle 2 ist in Spalte 3 die Wärmemenge in Kg-Kalorien (WE) angegeben, die nötig ist, um 1 kg des betreffenden Stoffes um 1° C zu erwärmen. In Spalte 5 findet sich die Wärmemenge (WE), die bei der Erwärmung eines Kubikmeters des betreffenden Stoffes um 1° C aufgespeichert wird.

<sup>1</sup> *Ges. Ing.* 1918. Nr. 45.

<sup>2</sup> *Hygiene des Wohnhauses.*

Tabelle 2.

1	2	3	4	5	
Baustoffe	Autor	Spez. Wärme WE/kg	Raumgewicht kg/cbm	Wärmespeicherung WE/cbm	
Ziegel (Handarbeit)	C. Lang <sup>1</sup>	0.241	1545	370.2	
Ziegel (Maschinenarbeit)	„	0.316	1670	528.4	
Ziegel	Kinoschita <sup>2</sup>	0.177	1643	291	
Kalksandstein	„	0.202	2072	429	
Beton	„	fein.	2135	448	
		grob	2200	469	
Rhein. Schwemmstein	Korff-Petersen	0.279	630	175	
Lehm	Korff-Petersen	0.234	1049*	240	λ 0.38
			1670*	390	
Kieselgur	Kinoschita	0.212	357	75.8	0.052
Bimskies	Korff-Petersen	0.279	303—441	84—122	0.08—0.14
Koks	„	0.201	466—642	93.5—129	—
Schlacke	„	0.188	1022—1419	196—267	0.09
Holzwohle	(Hütte)	0.65	66.5—158.5	43.2—103	—
TorfmuH	Korff-Petersen	0.530	127—231	67.5—122	0.055—0.07
Kies	—	(0.2)	1520—2058	349—432	0.32
Sägemehl	—	0.65	215	140	0.05

Die Wärmespeicherung von Ziegel und Kalksandstein ist recht beträchtlich. Es können also Mauern aus diesen Stoffen recht große Wärmemengen ansammeln. Noch größer ist die Wärmespeicherung bei Beton bezogen auf den Kubikmeter. Da aber Betonwände meist nur eine geringe Dicke zu haben pflegen, so werden sie trotzdem nicht viel Wärme in sich aufnehmen. Ebenso ist die Möglichkeit, in Wänden aus rheinischen Schwemmsteinen Wärme zu speichern, sehr gering, und es erscheint fraglich, ob bei derartigen Wänden nicht schon die Gefahr zu weit gehender Auskühlung in kalten Winternächten besteht. Dagegen kommt die Wärmespeicherung in Lehmwänden der in Ziegelmauern fast gleich.

Bei den Füllstoffen kann man — was bisher ganz übersehen ist — das Wärmespeichungsvermögen in gewissen Grenzen abändern, je nachdem man Material von gleicher Korngröße oder Gemische verschiedener Größen verwendet. Bei Verwendung von Material, dessen einzelne Körner gleichgroß sind, schwankt das Raumgewicht nur wenig, ob nun die Körner

<sup>1</sup> *Zeitschr. d. bayr. Architekten u. Ing.-Vereins.* 1873.

<sup>2</sup> *Ges. Ing.* 1916. Nr. 47.

\* Die obere Zahl bezieht sich auf Lehm, der in lufttrockenem Zustande festgestampft wurde, die untere auf Lehmputzen, die aus einem Gemisch von Lehm und Sand 1:1 in feuchtem Zustande hergestellt und dann getrocknet wurden.

einen großen oder kleinen Durchmesser haben. Nur bei großen, sehr unregelmäßig gestalteten Stücken (s. Schlacke), die sich schlecht aneinander lagern, wird das Raumgewicht bei Zunahme der Korngröße erheblich kleiner und das Volum der eingeschlossenen Luft entsprechend größer. Dagegen wird das Raumgewicht erheblich größer, wenn die zwischen den einzelnen großen Körnern befindlichen Poren durch kleinere Körner ausgefüllt werden. In nachstehender Tabelle sind die Raumgewichte und das Porenvolum einiger Füllstoffe bei Verwendung verschiedener Korngröße und bei Mischungen zusammengestellt.

Tabelle 3.

Kies			Koks		
Korngröße cm	Raum- gewicht kg/cbm	Poren- volum Prozent	Korngröße cm	Raum- gewicht kg/cbm	Poren- volum Prozent
1. > 0.7	1520	43.5	1. > 0.7—1.0	500.5	65.7
2. 0.4—0.7	1520	43.5	2. 0.4—0.7	506.6	65.3
3. 0.2—0.4	1549	41.5	3. 0.2—0.4	520.8	64.3
4. Sand < 0.1	1679	35.5	4. 0.1—0.2	—	—
Gemisch 1—3	1609	38.0	5. Nußgroß . .	465.7	68.1
„ 1—4	2058	21.8	Gemisch 1—3	537	63.2
			„ 1—5	642	56.0

(Fortsetzung.)

Schlacke			Bimskies		
Korngröße cm	Raum- gewicht kg/cbm	Poren- volum Prozent	Korngröße cm	Raum- gewicht kg/cbm	Poren- volum Prozent
1. > 0.7—2.0	1022	62.9	Erbsen- bis hasel- nußgroß	303	84.8
2. 0.2—0.4	1076.5	61.7		< 0.1	325
3. 0.1—0.2	1132	58.6	Gemisch aus beiden	441	77.9
Gemisch 1—3	1419	49.0			
Faustgroß . .	655	76.8			
Porenvolum des einzelnen Schlacken- stückes 39 bis 43 Prozent					

Bei Mischung verschiedener Korngrößen läßt sich also das Raumgewicht und damit das Wärmespeichungsvermögen erheblich steigern. Die Steigerung ist prozentual größer bei solchen Stoffen, deren einzelne Körner nicht porös sind, als bei solchen, deren einzelne Körner noch ihrerseits Poren einschließen.

Inwieweit die verschiedenen Korngrößen auf die Wärmeleitfähigkeit von Einfluß sind, ist noch nicht genügend geklärt. Der Liebenswürdigkeit des Herrn Dr. Ing. Hencky verdanke ich nachstehende Zahlen:

1. Korkschat: Korngröße 1 bis 2 mm, Raumgewicht 47·6 kg/cbm, Wärmeleitzahl 0·029. — Korngröße 3 bis 5 mm, Raumgewicht 45·4,  $\lambda$  0·033.

2. Hochofenschlackschlacke: Korngröße 2 bis 5 mm, Raumgewicht 360 kg/cbm, Wärmeleitzahl 0·095. — Korngröße 30 mm, Raumgewicht 360 kg/cbm, Wärmeleitzahl 0·131. — Mischung aus beiden, Raumgewicht 304 kg/cbm, Wärmeleitzahl 0·114.

Danach scheint es, als ob eine kleine Korngröße, bei der also Luft und feste Substanz möglichst häufig wechseln, die kleinsten, im hygienischen Sinne also günstigsten Leitzahlen ergäben. Herr Dr. Hencky hat sich liebenswürdigerweise bereit erklärt, weitere Untersuchungen in dieser Richtung anzustellen.

Bei Torfmull läßt sich durch mehr oder weniger starkes Zusammen-drücken das Raumgewicht in weitesten Grenzen verändern. Das gleiche gilt von Holzwohle.

Bei allen Füllmaterialien ist das Wärmespeicherungsvermögen, verglichen mit den festen Baustoffen, gering. Nur Schlacke kommt ihnen einigermaßen nahe. Durch Ausfüllen von Mauerhohlräumen mit Füllmaterial ist also meist nur ein verhältnismäßig kleiner Wärmespeicher zu erzielen, der aber doch schon von nicht zu unterschätzendem Einfluß auf die Wärmeökonomie sein kann. Bei Verwendung eines Gemisches hochporöser Füllstoffe mit Kies und Sand ließen sich allerdings Wärmespeicher in fast jeder gewünschten Abstufung herstellen, wobei aber darauf Bedacht genommen werden muß, daß hierdurch die Wärmeleitfähigkeit nicht wieder zu sehr erhöht wird.

### 3. Wärmestrahlung.

Für die Aufnahme bzw. Abgabe von Wärme durch die Baustoffe kommt schließlich noch die Wärmestrahlung in Betracht. Sie spielt eine nicht zu unterschätzende Rolle bei der Bestrahlung der Wände durch die Sonne im Sommer, wo sich besonnte Wände sehr stark erhitzen können. Ein Wärmeverlust des Hauses durch abgestrahlte Wärme kommt besonders in klaren Frosträchten in Frage. Auch für das Wohlbefinden der Bewohner ist das Strahlungsvermögen der Wände von großer Bedeutung. In allseitig geschlossenen Räumen findet die Wärmeregulierung des Körpers zu einem beträchtlichen Teile durch die dunkle Wärmestrahlung statt. Es ist also wünschenswert, daß im Sommer der Körper möglichst ungehindert Wärme durch Strahlung an kühlere Wände abgeben kann, während im Winter

ein möglichst geringer Wärmeverlust des Körpers durch Strahlung an die Wände zu erstreben ist. Wir müssen also danach trachten, die Temperatur der Wände im Sommer durch Bekleidung mit glatten, hellfarbigen Steinen, bzw. Anstrich mit Kalkmilch, Berankung mit Schlinggewächsen oder dergl. herabzusetzen. Um andererseits eine zu starke Abstrahlung von Körperwärme an die Wände zu verhüten, darf die Innenoberfläche der Mauern im Winter zu: Nachtzeit nicht zu stark abgekühlt werden, was ebenfalls durch eine gewisse Wärmekapazität verhütet werden kann.

Schließlich ist das Strahlungsvermögen der Stoffe für den Wärmedurchgang durch Wände mit Hohlschichten von Bedeutung. Nach Nüsselts Versuchen, die allerdings bei verhältnismäßig hohen Temperaturen vorgenommen wurden, war der durch Strahlung verursachte Wärmeverlust in einem Luftmantel dem durch Leitung und Konvektion gegenüber sehr groß. Die in Formel (5), Seite 490, vorkommende Größe  $C'$  hängt, wie dort bereits erwähnt, von dem Strahlungsvermögen der beiden sich gegenüberstehenden Oberflächen ab, und zwar ist  $C' = \frac{1}{\frac{1}{C_1} + \frac{1}{C_2} - \frac{1}{C}}$ , worin  $C_1$  und  $C_2$  die

Strahlungszahlen der betreffenden Stoffe und  $C$  die eines absolut schwarzen Körpers sind. Die Größe der Strahlungszahlen ist abhängig von der Oberflächenbeschaffenheit und der Farbe des Materials. Glatte oder glasierte hellfarbige Baustoffe setzen die Wirkung der Bestrahlung erheblich herab, während rauhe und dunklere, wie z. B. Handziegel, durch Strahlung stark erhitzt werden. Die Größe  $C$  ist bisher nur für verhältnismäßig wenige künstliche Baustoffe bestimmt, während sie für eine Anzahl natürlicher Gesteinsarten bekannt ist.

Aus der „Hütte“<sup>1</sup> sind folgende, für die vorliegende Frage in Betracht kommende Zahlen entnommen:

Absolut schwarzer Körper $C$ . . . . .	= 4.76
Glas . . . . .	= 4.4
Kalkmörtel . . . . .	= 4.3
Lehm . . . . .	= 1.85

Die Feststellung dieser Konstanten für einige weitere Baustoffe wäre sehr erwünscht und wird in die Wege geleitet.

#### 4. Verhalten gegen Wasser.

Das Verhalten der Baumaterialien gegenüber dem Eindringen von Wasser und ihr Vermögen, dieses festzuhalten, ist für die Trockenhaltung

<sup>1</sup> Hütte, *Des Ingenieurs Taschenbuch*. Berlin 1915.

und das mehr oder weniger rasche Austrocknen der Wohnungen ausschlaggebend. Die wichtigsten für den Kleinhausbau in Betracht kommenden Baumaterialien sind nach dieser Richtung hin vergleichend von mir untersucht worden. Verglichen wurden: Handgefertigte Ziegel, Kalksandstein, Zementstein (hergestellt aus 1 Teil Zement, 4 Teile Sand), ungebrannter Lehmstein (Lehm und Sand zu gleichen Teilen) und rheinischer Schwemmstein. Dieser letzte ist so durchlässig, daß Wasser durch ihn wie durch ein Sieb hindurchläuft. Vergleicht man dagegen die Steighöhe des in ihm in der Zeiteinheit kapillär gehobenen Wassers mit der bei den übrigen Baustoffen, so zeigt sich kein großer Unterschied. In  $\frac{1}{2}$  Stunde wurde das Wasser im Schwemmstein 6 cm hoch gehoben, während es im Ziegel 8 bzw. 6 cm, im Kalksandstein 4 cm, im Zementstein  $6\frac{1}{2}$  cm und im ungebrannten Lehmstein  $5\frac{1}{2}$  cm hoch stieg. Die meisten Poren des Schwemmsteins sind eben so groß, daß sie nicht mehr kapillär wirken. Bei einem zweiten Versuch ergaben sich folgende Zahlen:

	Steighöhe in Zentimeter nach:			
	$\frac{1}{4}$ Std.	$\frac{1}{2}$ Std.	$\frac{3}{4}$ Std.	$4\frac{1}{2}$ Std.
Kalksandstein . . .	1.4	1.7	2.2	4.0
Zementstein . . .	6.0	8.0	10.0	völlig durchtränkt
Schwemmstein . . .	4.5	5.5	6.5	12.0
Ziegel gelb . . .	9.0	13.0	16.0	völlig durchtränkt

Je nach der Herkunft der Baustoffe zeigen sie also eine beträchtliche Verschiedenheit. In früherer Zeit hat man der Eigenschaft der Baustoffe, Wasser in sich fortzuleiten, großes Gewicht beigelegt, da man annahm, daß die in den Wohnungen etwa auftretende Feuchtigkeit im wesentlichen aus dem Boden gehobenes Grundwasser oder von außen nach innen durchgedrungenes Niederschlagswasser sei. Wir können uns aber jetzt gegen diese beiden Arten der Feuchtigkeit leicht schützen und wissen, daß das Feuchtwerden der Wohnungen meistens auf Kondensation von im Raume entstandenem Wasserdampf auf den Wänden beruht. Wenn wir nun auch in erster Linie unser Augenmerk darauf zu richten haben, daß eine solche Kondensation möglichst vermieden wird, daß also einerseits keine übermäßige Dampferzeugung stattfindet, bzw. durch gehörige Lüftung gleich beseitigt wird, und andererseits die Wände nicht unter den Taupunkt der Raumluft ausgekühlt werden, so müssen wir doch von den Baustoffen verlangen, daß sie imstande sind, einen trotzdem entstehenden Feuchtigkeitsniederschlag in sich aufzunehmen, ohne daß es zur Bildung von Wassertropfen

kommt. Die geprüften Baustoffe erwiesen sich alle als hinreichend wasser-  
aufnahmefähig, um dies zu gewährleisten. Geprüft wurde einmal in der  
Weise, daß mit einem Sprühapparat je 5 ccm Wasser in feinen Tröpfchen  
auf die Steine aufgebracht und beobachtet wurde, wie lange es dauerte,  
bis die Wassermenge aufgesaugt war. Mit Ausnahme des ungebrannten  
Lehmsteins betrug diese Zeit in allen Fällen weniger als eine Sekunde. Beim  
Lehmstein brauchte die Feuchtigkeit ein wenig mehr als eine Sekunde zum  
Eindringen, und die Oberfläche erwies sich danach als aufgeweicht. Ein  
zweiter Versuch, der der Wirklichkeit näher kommen dürfte, wurde in der  
Weise angestellt, daß die vorher auf etwa  $+4$  bis  $5^{\circ}$  abgekühlten Steine in  
einen Raum von etwa  $20^{\circ}$  gebracht wurden, in welchem durch fortgesetztes  
Einleiten von Wasserdampf die relative Feuchtigkeit auf 100 Prozent ge-  
halten wurde. Es hätte also an der Oberfläche der Steine Kondensation  
stattfinden müssen, da der Taupunkt erheblich über der Temperatur der  
Steinoberfläche lag. In keinem Falle jedoch kam es zur Tropfenbildung,  
vielmehr behielten die Steine auch bei längerem Verweilen im Raume alle  
ihr ursprüngliches Aussehen. Nur wenn man den Dampfstrahl unmittelbar  
gegen die Oberfläche der Baustoffe leitete, entstanden feuchte Stellen, die  
aber nach Aussetzen des Dampfstrahles sogleich wieder verschwanden.  
Eine für wenige Augenblicke sichtbare Bildung von Wassertröpfchen ent-  
stand nur auf dem Zement- und dem Schwemmstein. Also auch dieser  
hochporöse Stein war in dieser Hinsicht den anderen nicht überlegen. Beim  
ungebrannten Lehmstein war allerdings eine ganz oberflächliche Aufweichung  
feststellbar.

Die quantitative Aufnahmefähigkeit der Steine für Wasser in Gewichts-  
prozent ausgedrückt, ergibt sich aus nachstehender Tabelle. Geprüft wurde  
sie in der Weise, daß die im Trockenschrank bis zum Gleichbleiben des  
Gewichtes getrockneten Steine nach dem Wägen in Wasser eingesenkt  
wurden, das darauf zum Sieden erhitzt wurde, um möglichst alle Luft  
aus den Poren zu vertreiben. Nach dem Erkalten wurde wieder gewogen.  
Beim Lehmstein war dieses Verfahren natürlich nicht anwendbar, viel-  
mehr wurde hier der völlig nasse Lehmstein gleich nach seiner Her-  
stellung gewogen und dann getrocknet (s. Tabelle 4).

Im allgemeinen zeigt sich auch hier wiederum kein großer Unter-  
schied, nur der Schwemmstein vermag weit mehr Wasser zu fassen, als  
die übrigen. Hochporöse Ziegel kommen ihm hierin allerdings recht nahe.  
Naturgemäß werden auf die vorher beschriebene Weise nicht alle wirklich  
vorhandenen Poren ermittelt. Ein großer Teil steht mit der Außenluft  
nicht oder nur mit dem einen Ende in Verbindung, so daß also Wasser nicht  
hineindringen kann. Um das wirkliche Porenvolum zu ermitteln, wurde



Tabelle 4.

	Aufgenommenes Wasser Prozent	Porenvolum Prozent
Rhein. Schwemmstein . . . . .	57.5	65.2—69.6
Ziegel . . . . .	16.9—21.4	29.8—45.0
„ stark porös . . . . .	41.7	56.5
Kalksandstein . . . . .	14.7—17.6	31.5
Zementstein . . . . .	16.0	22.2
Lehmstein . . . . .	15.7	34.0—37.0

Raumgewicht — kg pro cbm — durch spezifisches Gewicht dividiert und die so erhaltene Zahl von 1000 abgezogen. Ein Zehntel dieser Zahl stellt dann das wirkliche Porenvolum, ausgedrückt in Prozent, dar. Es zeigt sich, daß man gebrannte Ziegel herstellen kann, die hinsichtlich der Porosität dem Schwemmstein nahe kommen.

Die Schnelligkeit, mit der die Baustoffe austrocknen, zeigt folgende Zusammenstellung:

Tabelle 5.

Baustoffe	Gewicht		nach Tagen:								
	trocken	völlig durchtrocknet	1	3	4	6	7	14	17	20	28
Schwemmstein . . . . .	1800	2835	2620	2430	2354	2280	2205	1920	1880	1860	1845
Kalksandstein 1 . . . . .	2920	3350	3240	3075	3033	3020	3000	2962	2950	2945	2945
„ 2 . . . . .	3202	3765	3635	3450	3404	3390	3370	3312	3295	3285	3270
Ziegel 1 . . . . .	3165	3760	3640	3430	3351	3300	3255	3165	—	—	—
„ 2 . . . . .	3150	3705	3600	3420	3346	3290	3240	3150	3145	—	—
„ 3 . . . . .	3005	3650	3555	3445	3256	3185	3110	3020	3005	—	—
„ 4 . . . . .	2855	3460	3375	3195	3110	3035	2975	2855	—	—	—
Zementstein . . . . .	4575	5309	5210	4990	4900	4820	4740	4625	4610	4600	4600
Lehmstein . . . . .	4320	4995	—	4730	—	—	—	4360	4330	—	4320

Die Austrocknung erfolgte bei Zimmertemperatur und ruhender Luft. Der größeren Übersichtlichkeit wegen ist für eine Reihe dieser Steine die Menge des zurückgehaltenen Wassers zu den verschiedenen Zeiten in Form einer Kurve aufgezeichnet, und zwar nach Gewichtsprozent.

Die Kurve zeigt, daß der Schwemmstein von allen untersuchten Baustoffen das Wasser am längsten festhält, was kaum als ein Vorteil angesehen werden kann. Die Kurven der übrigen Baustoffe weichen nicht sehr stark

voneinander ab, doch trocknen Kalksandstein und Zementstein nicht so vollkommen aus, wie Ziegel oder wie ungebrannter Lehm.

Nicht ohne Belang dürfte es noch sein festzustellen, wie sich die einzelnen Baustoffe verhalten, wenn sie längere Zeit in einer sehr feuchten Luft gehalten werden. Man hat von geschäftlich nicht uninteressierter Seite behauptet, der Lehmstein nähme aus der Luft so viel Feuchtigkeit auf, daß

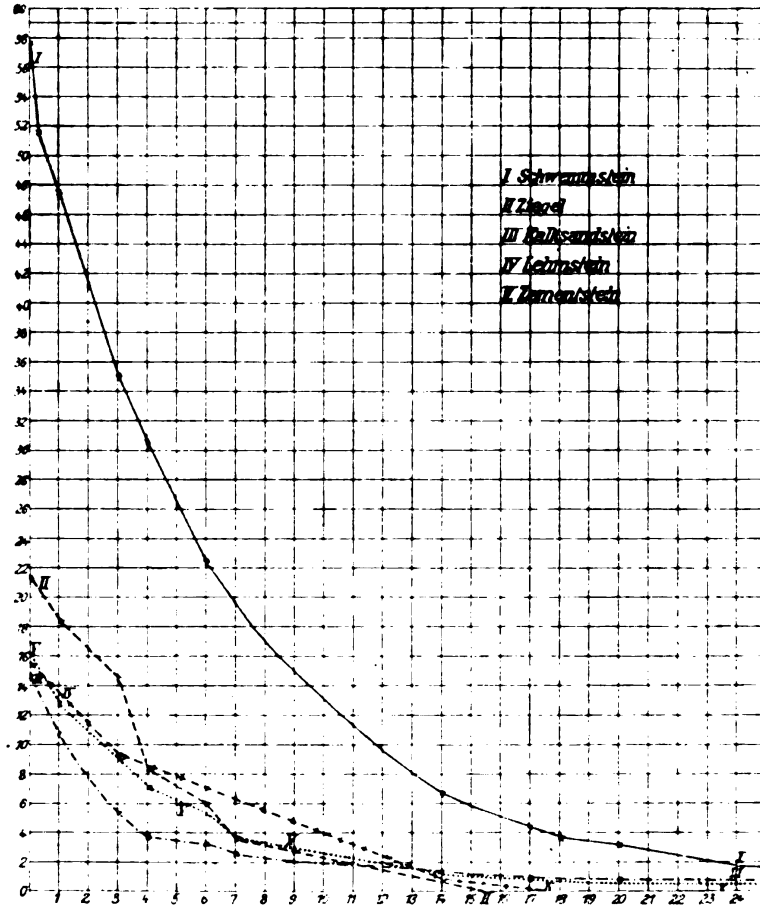


Fig. 1.

dadurch eine Aufweichung hervorgerufen und die Sicherheit des ganzen aus solchen Steinen erbauten Hauses gefährdet werden könne. Um hierüber Aufklärung zu erhalten, wurden die Steine 10 Tage lang in einem Kasten gehalten, in den täglich stundenweise Dampf eingeleitet, also eine relative Feuchtigkeit von 100 Prozent erzeugt wurde. In der Zwischenzeit sank die Feuchtigkeit auf etwa 90 Prozent ab. Einmal täglich wurden die Steine gewogen. Die aufgenommene Wassermenge ergibt sich aus nachstehender Tabelle.

Tabelle 6.

	Trocken	Gewicht nach Aufenthalt in der feuchten Kammer					Trocknung bei Zimmertemp.			In 14 Tagen aufgenommene Wassermenge %	Nach 4 Tagen Trocknung noch vorhanden %
		1 Stde.	1 Tag	8 Tage	11 Tage	14 Tage	1 Tag	3 Tage	4 Tage		
Ziegel . . .	1745	1745	1749	1749	1749	1750	1745	1746	1746	0.285	0
Lehmstein . .	3850	3860	3870	3899	3902	3903	3880	3866	3862	1.38	0.31
Kalksandstein	2718	2721	2725	2744	2745	2745	2738	2731	2728	1.0	0.37
Schwemmstein	1398	1402	1405	1415	1420	1426	1413	1412	1412	2.0	1.07

Es zeigt sich also, daß der gebrannte Ziegelstein sich schon nach einem Tage mit der Feuchtigkeit der Luft ins Gleichgewicht stellt. Er nimmt nur eine sehr geringe Menge Feuchtigkeit aus der Luft auf, und zwar zeigten dies auffallende Verhalten eine ganze Reihe Ziegel verschiedener Herkunft. Beim ungebrannten Lehmstein und beim Kalksandstein ist der Gleichgewichtszustand erst nach etwa 8 bis 10 Tagen erreicht, während beim Schwemmstein am Ende des Versuches dies noch nicht erreicht war. Die hohe Aufnahmefähigkeit des Schwemmsteines könnte vorteilhaft erscheinen, wenn ihr eine gleichgroße Wasserverdunstung gegenüber stände. Das ist aber augenscheinlich nicht der Fall. Eingehender gewürdigt wird dies Verhalten bei der Besprechung der einzelnen Baustoffe werden. Bezüglich des ungebrannten Lehmsteins sei hier bemerkt, daß er bei der Probe keine ungünstigen Veränderungen zeigte.

### Luftdurchlässigkeit.

Auf die Durchlässigkeit der Baustoffe für Luft hat zuerst Pettenkofer hingewiesen. Er zeigte diese Durchlässigkeit, indem er durch einen Ziegelstein hindurch ein Licht ausblies.<sup>1</sup> Ausführliche Untersuchungen über die Größe der unter bestimmten Verhältnissen durch die einzelnen Baustoffe hindurchgehenden Luftmenge hat Lang<sup>2</sup> angestellt, nachdem vorher schon Schürmann<sup>3</sup> und Märker<sup>4</sup> einige diesbezügliche Beobachtungen mitgeteilt hatten. Später haben Gosebruch<sup>5</sup> und v. Thielmann<sup>6</sup> diese Untersuchungen erweitert. Auch ich habe einige ergänzende Versuche in

<sup>1</sup> *Populäre Vorträge*. Braunschweig 1877.

<sup>2</sup> *Über natürliche Ventilation*. Stuttgart 1897.

<sup>3</sup> *Jahresbericht der chem. Centralstelle f. öffentl. Gesundheitspflege*. III. 1874.

<sup>4</sup> *Landwirtschaftl. Jahrbuch*. 1876. Bd. VI.

<sup>5</sup> *Dissert.* Univ. Berlin 1877.

<sup>6</sup> *Ges.-Ing.* 1915. Nr. 23.

dieser Richtung angestellt. Die Versuchsanordnung war im allgemeinen bei allen Beobachtern dieselbe. Die zu untersuchenden Baustoffe wurden in ein trichterförmiges Blechgefäß luftdicht eingekittet, so daß sie mit der einen Seite an die Außenluft grenzten. Das Innere des Trichters war mit einem Manometer verbunden, das den Überdruck in Millimeter Wassersäule anzeigte, und gleichzeitig ragte ein Thermometer in den Trichter hinein, so daß Druck und Temperatur der hindurchtretenden Luft gemessen wurden. Lang und v. Thielmann haben nun die Luft durch die Stoffe hindurchgedrückt, indem sie sie aus einem Gasometer bzw. einer Stahlbombe unter Druck in den Trichter eintreten ließen, während ich sie mittels einer Wasserstrahlpumpe hindurchsaugte. Das Volum der durch die betreffenden Stoffe hindurchgehenden Luft wurde mittels Gasuhr gemessen und auf 0° und 760 mm reduziert.

Aus den Versuchen lassen sich folgende Schlüsse ziehen: Die Annahme Langs, daß „die unter Druck durch eine poröse Wand geförderte Luftmenge“ „diesem Druck nahezu direkt proportional“ sei, ist theoretisch nicht ganz richtig. Thielmann und Gosebruch weisen darauf hin, daß mit zunehmendem Druck die hindurchtretende Luftmenge verzögert zunimmt. Nennt man die Proportionalitätskonstante  $c$ , so ergibt sich deren Größe für verschiedenen Druck aus nachstehender von v. Thielmann veröffentlichten Kurve (Fig. 2).

Ich selbst fand bei einigen Versuchen für den Faktor  $c$  bei Kalksandstein und einem Druck von 100 mm Wassersäule 2·47, bei 50 mm ebenfalls 2·47. Für Ziegel ergab sich bei 200 mm Wassersäule  $c = 1·33$ , bei 100 mm  $c = 1·67$  und bei 50 mm  $c = 1·46$ . Bei Schwemmstein, der mit Kalkmörtel verputzt war, ergaben sich die Werte: bei 150 mm  $c = 152$ , bei 100 mm  $c = 168$  und bei 50 mm  $c = 169·7$ .

Wenn sich also auch bei stark durchgängigen Stoffen eine stark abfallende Kurve für die Durchlässigkeitskonstante bei zunehmendem Druck ergibt, so läuft doch die Kurve für mäßig durchgängige Stoffe fast vollkommen der Abszissenachse parallel, so daß man für die Praxis die Durchlässigkeit dem Druck direkt proportional setzen kann. Daß die Durchlässigkeit bei gleichmäßigen Stoffen der Oberflächenausdehnung direkt proportional ist, dürfte ohne weiteres klar sein.

Lang kommt auf Grund seiner Versuche zu dem Ergebnis: „Die unter konstantem Drucke durch (homogenes) poröses Material fließende Luftmenge ist der Dicke des Versuchsstückes umgekehrt proportional.“ Thielmann steht auf dem gleichen Standpunkt. Mir schien dieser Schluß, den Lang aus Beobachtungen an einem Klotz aus Gips und einem aus Mörtel zieht, nicht ohne weiteres stichhaltig zu sein. Es wäre möglich, daß die

Steine von röhrenartigen Kanälen durchzogen wären, die aber nicht alle durch das ganze Versuchsstück von einer Seite zur anderen hindurchführten, sondern daß ein großer Teil blind im Innern des Stoffes endet. Da bei dieser Annahme in einer dünnen Platte aus dem betreffenden Stoffe offenbar

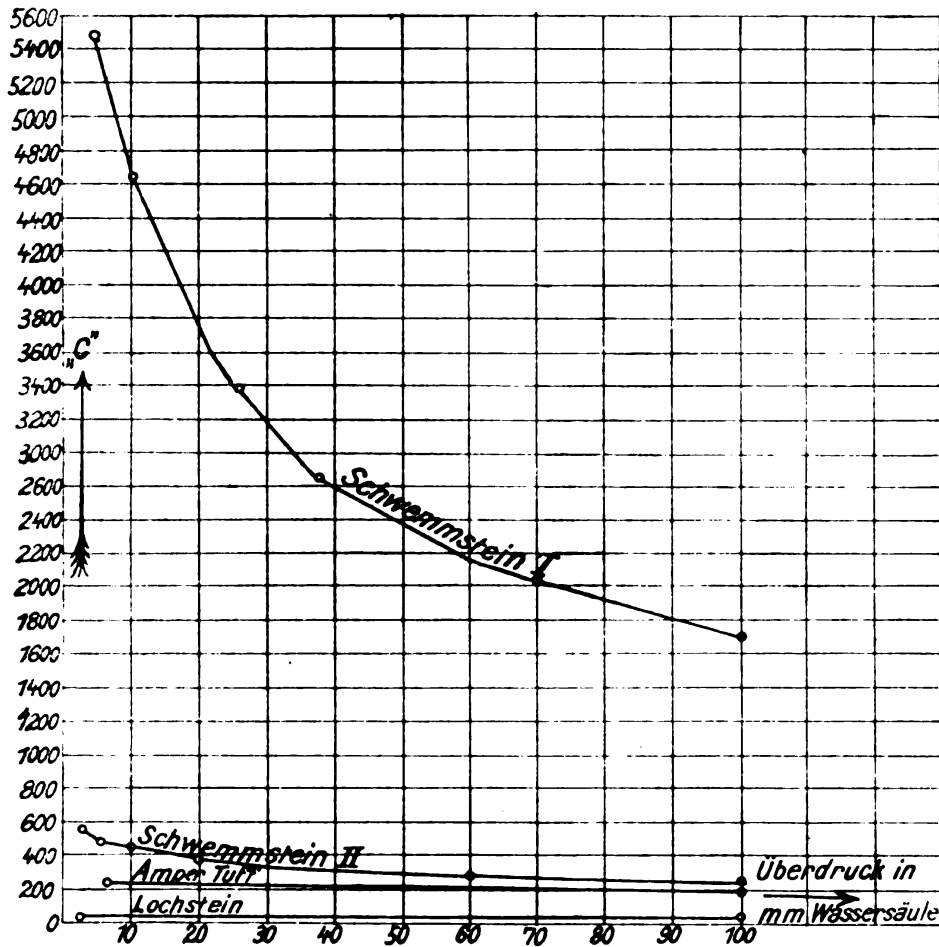


Fig. 2.

weit mehr Kanäle durch die ganze Dicke hindurchführen müßten, als bei einer dickeren, so war anzunehmen, daß die Durchgängigkeit nicht proportional mit der wachsenden Dicke, sondern schneller abnehmen würde.

Um daher die von Lang und besonders von Thielmann gefundenen Werte nachzuprüfen, die in beiden Fällen an verhältnismäßig dünnen Platten der betreffenden Stoffe gewonnen waren, benutzte ich die Baustoffe in den Abmessungen, wie sie in der Praxis verwendet werden. Stimmt dann die von mir für  $c$  gewonnenen Werte mit denen der früheren Beobachter überein, so mußte deren Annahme, daß die Durchlässigkeit der Dicke um-

gekehrt proportional sei, richtig sein. Die Versuche ergaben nun in der Tat eine Übereinstimmung zwischen den von mir und den früheren Untersuchern gefundenen Werten in den Grenzen, die überhaupt bei dem nie gleichmäßig ausfallenden Material zu erwarten waren.

Um Form, Anordnung und Verlauf der Poren in den verschiedenen Steinen zu zeigen, schienen Dünnschliffe besonders geeignet zu sein. Herr Professor Scheffer, Lektor für wissenschaftliche Photographie an der Berliner Universität, hatte die Liebenswürdigkeit, derartige Schliffe herzustellen und bei einer Vergrößerung von 10:1 zu photographieren. Für seine große Mühe gestatte ich mir, ihm auch an dieser Stelle herzlichst zu danken. Von diesen Photogrammen sind die des Ziegels und des Schwemmsteins hier abgebildet. Die Bilder zeigen, daß die Poren im ganzen Stein wie in einem Schwamm verteilt sind. Besonders schön zeigt dies die Abbildung des Ziegelsteines. Es handelt sich also nicht um röhrenförmige Kanäle, sondern um ein ausgedehntes Netzwerk von mehr oder weniger feinen, untereinander im Zusammenhang stehenden Spalten. Bei dem Kalksandstein und dem Zementstein sind diese Spalten zwar etwas geringer an Zahl, aber die Art, wie sie im Stein verteilt sind, ist doch ganz ähnlich. Dies Verhalten der Poren läßt es erklärlich erscheinen, daß die durchtretende Luftmenge wirklich der Dicke proportional ist.

Nennt man also

$Q$  die Luftmenge, ausgedrückt in Litern/Stunde,

$d$  die Dicke des Probestückes, ausgedrückt in Metern,

$F$  die Oberfläche in Quadratmetern,

$p$  den Luftüberdruck, in Millimetern Wassersäule bzw. kg qm so ist

$$Q = c \cdot \frac{p \cdot F}{d}.$$

Die Werte für  $c$  sind nach den Ergebnissen der verschiedenen Beobachter (L = Lang, T = Thielmann, P = Korff-Petersen) in nachstehender Tabelle zusammengefaßt. T und P haben die bei einem Druck von 100 mm Wassersäule gefundenen Werte ihrer Berechnung zugrunde gelegt. L hat mit einem Druck von 108 mm gearbeitet.

Tabelle 7.

1. Sandstein . . . . .	0.12—0.13	(L)
2. Beton . . . . .	0.26	(L)
Zementstein 1:4 . . . . .	0.195	(P)
3. Lehmsteine (ungebrannt) . . . . .	0.29	(P)
4. Ziegelsteine . . . . .	0.5 — 2.26	(T)
	0.09—0.38	(L)
	1.67	(P)

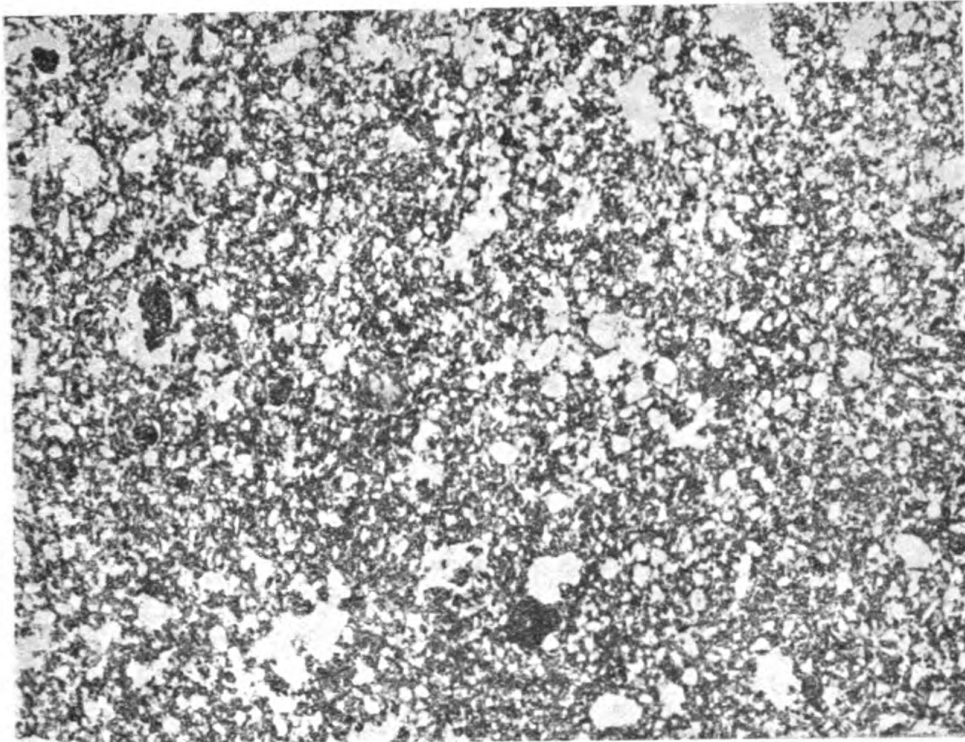


Fig. 3. Ziegel, 10:1.

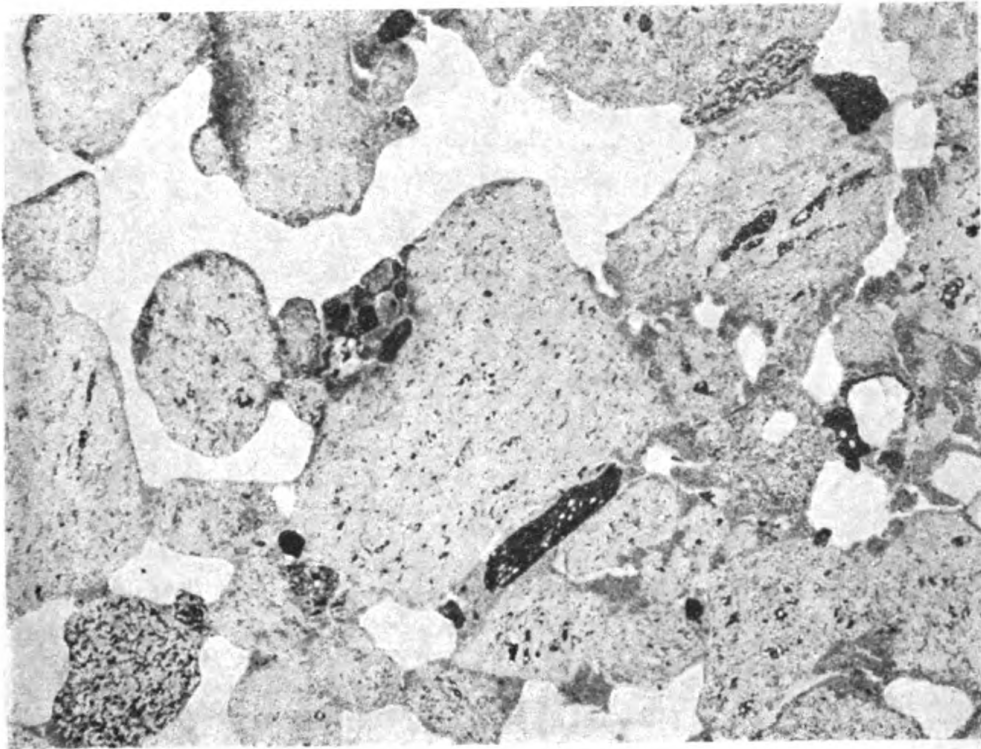


Fig. 4. Rhein. Schwemmstein, 10:1.

5. Klinker, glasiert . . . . .	0	(L)
„ unglasiert . . . . .	0·145	(L)
6. Kalksandsteine . . . . .	0·46—14·4	(T)
	2·47	(P)
7. Schlackensteine . . . . .	1·69—7·6	(L)
8. Rheinischer Schwemmstein . . . . .	228·7—1704	(T)
	576·2—2259	(P)
9. Lochsteine . . . . .	5·83	(T)
10. Luftmörtel . . . . .	0·9	(L)
11. Mauerputz (4 Sand, 1 Kalk) . . . . .	4·25	(T)
12. Verlängerter Portlandzement (1 Zement, 1 Kalk, 3 Sand) . . . . .	0·57	(T)
13. Portlandzement . . . . .	0·14	(L)
	0·57	(T)
14. Muschelkalk . . . . .	0·14—0·45	(T)
15. Gips (gegossen) . . . . .	0·04	(L)
16. Eichenholz (über Hirn) . . . . .	0·007	(L)
17. Fichtenholz (über Hirn) . . . . .	1·01	(L)

Die obigen Zahlen sind an lufttrockeren Stoffen gewonnen, sie schwanken bei gleichen Baustoffen verschiedener Herkunft oft in sehr weiten Grenzen. Bei Durchfeuchtung nimmt die Durchgängigkeit der Baustoffe für Luft ganz beträchtlich ab, entsprechend der Füllung der Poren mit Wasser, und kann bis auf 0 (Beton, Zement) sinken. Naturgemäß ist das Absinken der Durchgängigkeit bei den verschiedenartigen Baustoffen verschieden, und zwar erleidet die Durchgängigkeit um so weniger Einbuße, je größer die Poren des Materials sind (Lang, a. a. O.). Ausgiebige Benetzung einer Wand durch Regen wird ihre Luftdurchlässigkeit also stark herabsetzen, wenn auch wohl kaum je ganz aufheben.

Von weitgehendem Einfluß auf die Durchlässigkeit ist naturgemäß die Bekleidung der Wände, ihr Verputz, Farbanstrich, Tapezierung. Bei Verputz der stark durchgängigen rheinischen Schwemmsteine mit Kalkmörtel (1 Kalk, 4 Sand) sank die Durchlässigkeitszahl bei meinen Versuchen von  $c = 576·2$  auf 168, also auf 29 Prozent, bei Verputz mit Zement war  $c = 3·65$ , also auf 0·65 Prozent gesunken. Über die Veränderung der Luftdurchlässigkeit durch Farbanstrich und Tapezierung berichtet Lang (a. a. O.). Durch Anstreichen von Gipszylindern mit gewöhnlicher Kalkfarbe sank die Durchlässigkeit auf 73·0 Prozent, mit schwach geleimter Farbe auf 47·6 Prozent und mit Ölfarbe auf 0 Prozent. Auch Anstrich der Wände mit Wasserglas hebt ihre Durchgängigkeit für Luft fast völlig auf. Auf die Verminderung der Luftdurchlässigkeit durch Tapezierung wird naturgemäß die Art des Papiers und des Kleisters von Bedeutung sein. Lang fand die Durchlässigkeit bei verschiedener Tapezierung um 18 bis 75 Prozent herabgesetzt.



### Bedeutung der Luftdurchlässigkeit für die Lüfterneuerung der Wohnräume (Porenventilation).

Die Versuche zeigen, daß alle Baustoffe luftdurchgängig sind. Bei den meistgebräuchlichen weicht die Durchlässigkeit der verschiedenen Stoffe nicht allzusehr voneinander ab. Nur die rheinischen Schwemmsteine übertreffen die übrigen Baustoffe ganz gewaltig, zum Teil um das Mehrtausendfache. Es fragt sich nun, wieweit die Durchlässigkeit der Wände für die Lüfterneuerung in den Wohnräumen des Hauses von Belang ist. Pettenkofer hat anscheinend der Porenventilation für die Reinhaltung der Luft bewohnter Räume eine recht große Bedeutung beigemessen, wenn er auch darüber sich nicht bestimmt ausgesprochen hat. Auch Lang hält diese Art der Lüfterneuerung für sehr wichtig. Auf demselben Standpunkte stehen Gosebruch a. a. O. und v. Thielmann. Demgegenüber halten Flügge<sup>1</sup>, Prausnitz<sup>2</sup> und Nußbaum<sup>3</sup> die Porenventilation in bezug auf Reinigung der Zimmerluft für durchaus ungenügend, und da sie größtenteils in vertikaler Richtung vor sich geht, also einen Austausch der Luft im Zimmer nicht mit der reinen Außenluft, sondern mit der häufig unreinigten Luft anderer Stockwerke bewirkt, für wenig wünschenswert. Über die Größe des Anteils, den die Poren an der Gesamtwirkung eines Raumes haben, hat Flügge<sup>4</sup> Untersuchungen angestellt. In einem Zimmer, das eine Ventilationsgröße von 6·75 cbm in  $\frac{1}{4}$  Stunde hatte, ging diese Größe nach möglichst sorgfältiger Abdichtung der Ritzen auf 1·6 cbm, also um 76·3 Prozent, herab. Auch G. Recknagel<sup>5</sup> macht darauf aufmerksam, daß durch die eigentlichen Baumaterialien selbst nur ein ganz geringer Bruchteil des Luftaustausches zwischen Innen- und Außenluft stattfindet. Eine Berechnung dieser Größe findet sich bei Emmerich<sup>6</sup>: „Selbst bei einer Temperaturdifferenz von 20° C im Innern und 0° C der Außenluft ist das Gewicht der wärmeren Luft nur um  $\frac{1}{3}$  kg größer als das der kalten, d. h. es steht ein Druck von nur 0·32 kg pro qm als Motor der natürlichen Ventilation zur Verfügung.  $\frac{1}{3}$  kg pro qm ist aber genau  $\frac{1}{3}$  mm Wasserhöhe. Mit so kleinen Drucken haben wir es bei windstillem Wetter zu tun.

„Sogar der sehr poröse Hochhofenschlackenstein ( $c = 1·69 - 7·6$ ) wird somit in diesem günstigen Fall (bei 20° C Temperaturdifferenz) nur etwa

<sup>1</sup> *Grundriß der Hygiene.*

<sup>2</sup> *Grundzüge der Hygiene.*

<sup>3</sup> *Hygiene des Wohnhauses.*

<sup>4</sup> *Beiträge zur Hygiene.* Leipzig 1879.

<sup>5</sup> *Vierteljahrschrift f. öffentl. Ges.-Pfle.* 1885. Bd. XVII. H. 1.

<sup>6</sup> „Die Wohnung“ im *Handbuch der Hygiene* von Pettenkofer-Ziensen 1894.

81 Liter Luft pro Stunde und qm durchlassen und in einem Zimmer mit zwei ans Freie grenzenden, je 36 qm großen und nur 30 mm dicken Wänden aus diesem Material werden 5800 Liter oder rund 6 cbm Luft pro Stunde gefördert werden.

„Eine sehr kleine Menge, wenn man bedenkt, daß pro Kopf und Stunde ein Luftwechsel von mindestens 40 cbm notwendig ist.“

Selbst im Winter bei großer Temperaturdifferenz zwischen Außen- und Innenluft ist also bei Windstille nur ein verschwindend kleiner Luftaustausch durch die Poren der meistgebräuchlichen Baustoffe hindurch zu erwarten. Im Sommer, wo fast kein Temperaturunterschied zu bestehen pflegt, dafür das Bedürfnis nach ausgiebiger Ventilation aber um so lebhafter ist, müssen wir vollends die Porenventilation als nicht vorhanden annehmen.

Bei bewegter Außenluft liegen die Verhältnisse etwas anders. Ein „mäßiger“ Wind übt einen Druck von 1.9 bis 6 kg/qm aus, der also etwa 18 mal so groß ist, wie der in dem Emmerichschen Beispiel angenommene. In diesem Falle würden also doch schon 108 cbm Luft durch die Luftporen hindurchgehen. „Frischer“ Wind bewirkt etwa den doppelten, „starker“ den dreifachen Druck wie „mäßiger“. Bei solchen Windgeschwindigkeiten würde die Porenventilation unter den obigen Annahmen also wohl zu beachtlicher Größe anwachsen können. Nun ist aber der obigen Berechnung die Annahme zugrunde gelegt, daß die Wände aus dem sehr durchlässigen Schlackenstein ohne Verputz und Anstrich bestehen. Würden sie aus dem im Durchschnitt fast 5mal weniger durchlässigen Ziegel bestehen, und, wie das doch meist zu sein pflegt, verputzt und gestrichen oder tapeziert sein, so würden sich Verhältnisse ergeben, bei denen nur bei recht heftigem Windanfall, wie er doch nur gelegentlich zustande kommt, eine irgendwie beträchtlichere Luftmenge durch die Poren der Wand hindurch gefördert würde. Hier muß noch darauf hingewiesen werden, daß innerhalb von Ortschaften in der Nähe der Wohnstätten die Windgeschwindigkeit ganz erheblich niedriger zu sein pflegt als im Freien. Nach H. Wolpert<sup>1</sup> beträgt die Windgeschwindigkeit in nächster Nähe eines Wohnhauses, insbesondere vor den Fenstern und in Höfen nur in seltenen Fällen mehr als etwa 10 Prozent der freien Windgeschwindigkeit, meist nur wenige Prozent, zuweilen nur einige Promille dieser Größe. Außerdem werden die oben angeführten Druckgrößen nur von senkrecht auffallendem Winde ausgeübt. Bei schräg auffallendem Winde ist nach A. Wolpert<sup>1</sup> der Druck der zweiten Potenz des Sinus des Winkels proportional, unter welchem der Wind die Fläche trifft, nimmt also dadurch sehr stark ab. Bei den bisher zumeist gebrauchten

<sup>1</sup> *Archiv für Hygiene.* 1905. Bd. LII. S. 45.

Baustoffen müssen wir also die Porenventilation für den Luftwechsel der Wohnräume gänzlich außer Betracht lassen. Es muß besonders bei Kleinwohnungen auf die Möglichkeit anderweitiger Lüftung Bedacht genommen werden.

Einer besonderen Betrachtung bedürfen die sog. rheinischen Schwemmsteine. Wir haben darin ein außerordentlich luftdurchgängiges Material vor uns. Wie aus Tabellé 1 hervorgeht, können diese Steine 1000- bis 2000mal luftdurchlässiger sein, als die gewöhnlichen Baustoffe. Durchschnittlich ist ihre Durchgängigkeit 600mal größer als die gewöhnlicher Baustoffe und noch etwa 150mal größer, als diejenige des Schlackensteins, der den Emmerichschen Berechnungen zugrunde gelegt ist. Selbst nach Verputz mit Kalkmörtel bleiben sie noch einige hundertmal durchlässiger als Ziegelstein. Erst bei Zementverputz nähert sich ihre Durchlässigkeit der der sonstigen Baustoffe. Bei Schwemmsteinwänden ist also zunächst theoretisch anzunehmen, daß wenigstens ein Teil des Austausches zwischen Außen- und Innenluft durch die Wände hindurch stattfindet. Dieser Austausch könnte insofern als erwünscht gelten, als er den in der Wohnung gebildeten Wasserdampf wenigstens zum Teil nach außen befördern und vielleicht auch eine stärkere Anhäufung von üblen Gerüchen verhindern würde. Freilich verhalten sich, wie Kisskalt<sup>2</sup> gezeigt hat, die Geruchsstoffe wesentlich anders als z. B. Kohlensäure. Während diese durch Lüftung leicht entfernt wird, werden jene durch Adsorption festgehalten und durch Luftwechsel erheblich schwerer entfernt.

Bei wirklich ausgeführten Häusern zeigt es sich zudem, daß in der Praxis der Luftaustausch durch die Wände auch in Schwemmsteinbauten eine ganz untergeordnete Rolle spielt. Dies ergaben vergleichende Ventilationsbestimmungen an zwei gleichgroßen Räumen in der Gartenstadt Staaken bei Spandau. Die Aufzeichnungen über diese Untersuchungen mögen hier folgen:

26. 3. 19. 1. Konferenzzimmer des Verwaltungsgebäudes, Ecke Markt- platz und Lewaldstraße. Zimmer im ersten Stock.  $1\frac{1}{2}$  Stein-Backstein- Mauer, Innenverputz, Wasserfarbenanstrich. Breite 2·95 m, Länge 5 m, Höhe 2·5 m, dazu an Längswand Erker mit Doppelfenster, Länge 2 m, Breite 0·8 m, Höhe 2·4 m, 2 Türen, Kubikinhalte  $m = 40\cdot7$  cbm. Zwei Außenmauern, längere nach Norden, schmälere nach Osten. Fenster durch Verkleben mit paraffiniertem Papier, Türen durch Einlegen mehrerer Lagen feuchter Wattestreifen abgedichtet, ebenso Ofentür. Außentemperatur  $+1\cdot2^{\circ}$ , Innentemperatur  $+6^{\circ}$ . Wind: Ostwind, frisch. Kohlensäuregehalt

<sup>1</sup> *Ventilation und Heizung*. 1880.

<sup>2</sup> *Archiv f. Hyg.* Bd. LXXI.

zu Beginn des Versuchs 3·09 Promille, nach 80 Minuten 2·24 Promille, Außenluft 0·5 Promille. Ventilationsgröße  $C = 12·17 \text{ cbm/Std. } \frac{C}{m} = 0·3/\text{Std.}$  Fläche der Außenwände: rund 20 qm.

2. Wohnzimmer: Am langen Weg. Schwemmsteinbau 1 Stein = 25 cm, beiderseits verputzt, Wasserfarbenanstrich, Erdgeschoß. Höhe 2·55 m, Breite 2·95 m, Länge 4·6 m. Kubikinhalte  $m = 34·4 \text{ cbm}$ . Breite Außenwand nach Norden, schmale nach Westen. Großes Fenster (doppelt) in Schmalwand, kleines in längerer Wand. Fenster, Ofentür, Stubentür mit angefeuchteten Wattestreifen abgedichtet. Außentemperatur  $+2^\circ$ , Innentemperatur  $+8^\circ$ , Wind: Ost, frisch.  $\text{CO}_2$ -Gehalt zu Beginn: 2·38 Promille, nach 60 Minuten 1·9 Promille, Außenluft 0·5 Promille. Ventilationsgröße  $C = 9·81 \text{ cbm/Std. } \frac{C}{m} = 0·29/\text{Std.}$  Fläche der Außenwände: rund 20 qm.

Beim zweiten Versuch am 21. 4. 19 ergab sich bei schwachem Ostwind und einer Außentemperatur von  $+5^\circ$  und einer Innentemperatur von  $+7·8^\circ$  im Verwaltungsgebäude (Ziegelbau)  $\frac{C}{m} = 0·26$ ; im Schwemmsteinbau bei einer Innentemperatur von  $+10^\circ$   $\frac{C}{m} = 0·27$ .

Der Ventilationskoeffizient ist also in beiden Zimmern praktisch gleich, und von einer „atmenden Wand“, von der in Reklameschriften für Schwemmsteine oft die Rede ist, kann jedenfalls unter den bei meinen Versuchen vorliegenden Verhältnissen nicht die Rede sein.

Von einigem Interesse dürfte noch das Verhalten der Porenventilation bei gleichzeitigem Vorhandensein anderweitiger Eintrittsöffnungen für Luft sein. Um hierüber Anhaltspunkte zu gewinnen, bin ich wie folgt vorgegangen: Durch einen Stein, der in der oben beschriebenen Weise in den Blechtrichter eingekittet war, wurde ein Loch gebohrt und darin ein ziemlich eng ausgezogenes Glasrohr eingekittet. Ferner wurde auf den Stein ein Glastrichter aufgekittet. Die übrige Oberfläche wurde dick mit Paraffin beschmiert. Beim Durchsaugen von Luft konnte diese also nur durch das Glasrohr bzw. die Ausflußöffnung des Trichters eintreten. Wurde nun die eine oder andere Öffnung verschlossen, so konnte festgestellt werden, wieviel Luft durch die Glasröhre bzw. die Poren des Steines allein, und wieviel durch beide Wege gleichzeitig hindurchtraten. Die Versuche wurden an Ziegelsteinen und verputzten Schwemmsteinen durchgeführt. Ihre Ergebnisse sind in nachstehender Tabelle zusammengestellt (s. Tabelle 8).

Die Versuche zeigen folgendes Verhalten:

Bei stark durchlässigen Stoffen (Schwemmstein) behält die Porenventilation ihre Wirksamkeit, auch wenn der Luft bequemere Wege zum Durchtritt zur Verfügung stehen. Die bei Verschluß der bequemeren Öff-

Tabelle 8.

Nr.	Art des Materials	Angewandter Druck	Luftdurchtritt/Stde.		$\frac{b}{a}$ in %	$a+b$	Durchtritt von Luft bei gleichzeitiger Öffnung von $a$ und $b$
			$a$ Glasrohr	$b$ Stein-poren			
1.	Ziegelstein . . . . .	20mm	180·0 L.	11·2 L.	6·2	191·2	177·5
2.	„ . . . . .	20 „	192·0 „	15·0 „	7·8	207·0	192·0
3.	„ . . . . .	100 „	120·0 „	60·0 „	50·0	180·0	152·0
4.	verputzt. Schwemmst.	40 „	111·8 „	43·6 „	39·0	155·4	158·8
5.	„ „	40 „	144·0 „	40·0 „	27·8	184·0	186·0

nung durch die Poren des Steines hindurchtretende Luftmenge summiert sich vollkommen zu der durch die erste eintretende Menge bei gleichzeitiger Öffnung beider Durchtrittsgelegenheiten. Anders bei schwerdurchlässigen Stoffen. Hier wählt die Luft ganz oder zum größten Teil den bequemeren Weg. Selbst bei einem Verhältnis der Porenventilation zu der durch größere Wege von 50 Prozent, wie er in Wirklichkeit nie vorkommen wird, findet keine Summierung der Luftmengen statt, sondern nur ein kleiner Teil der durch die Poren bei Verschuß der großen Wege durchtretenden Menge kommt bei Öffnung beider Wege zur Geltung. Ist das Verhältnis aber ungünstiger, so hört die Porenventilation überhaupt ganz auf, und der ganze Druckausgleich findet lediglich durch die größeren Öffnungen hindurch statt.

**Notwendigkeit besonderer Lüftungsmöglichkeit.**

Aus den vorhergehenden Erörterungen geht hervor, daß bei Bauten aus wenig durchgängigen Stoffen unbedingt eine besondere Lüftungsmöglichkeit vorgesehen werden muß. Aber auch bei Bauten aus dem so stark durchlässigen rheinischen Schwemmstein sollte grundsätzlich diese Forderung gestellt werden. Es wird doch vielfach in der Praxis durch Verputz der Wände, durch Farbanstrich, Tapezierung und sonstige Verkleidung die Luftdurchlässigkeit auch in diesen Fällen in unkontrollierbarer Weise so stark herabgesetzt werden, daß man sich auf ihr Vorhandensein nicht wird verlassen können, wie dies meine Untersuchungen in Staaken lehren. Aber auch wenn der Verputz fortfällt und die hohe Durchlässigkeit erhalten bleibt, ist die Lüftung durch die Poren der Wände keine erwünschte. Sie könnte im Winter bei sehr heftigen Winden so stark werden, daß sie den Aufenthalt im Zimmer sehr beeinträchtigt, ohne daß man in der Lage ist, sie abzuschwächen. Hierbei wird auch vorzugsweise in den unteren Wandabschnitten die Luft einströmen und dadurch leicht Zugempfindung auslösen. Die Regulierbarkeit der Lüftung je nach dem Bedarf ist eine Forderung, von

Generated on 2019-08-03 13:09 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uc1.b3788970  
Public Domain in the United States; Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access\_use#pd-us-google

der wir nicht Abstand nehmen können; und dieser Forderung entspricht die Porenventilation in keiner Weise. Unser Bestreben muß deswegen darauf gerichtet sein, sie nach Möglichkeit einzuschränken und dafür geeignete regulierbare Ventilationsöffnungen vorzusehen.

### **Kohlenverbrauch bei der Herstellung der Baustoffe.**

Auf Grund der bisher festgestellten Eigenschaften der Baustoffe wäre nun ein Urteil darüber zu fällen, ob der eine oder der andere vom hygienischen Standpunkte aus den Vorzug verdient. Auch die neuerdings empfohlenen „Ersatzbauweisen“, die im Streben nach möglichster Sparsamkeit an Stelle der alten, massiven Ziegelmauer Hohlmauern verschiedenster Art, zum Teil mit Füllstoffen und besonders konstruierte Bausteine anwenden, sollen hinsichtlich ihrer hygienischen Eigenschaften geprüft werden. Vorher wird aber noch ein kurzer Überblick über die zur Herstellung der gleichen Menge der verschiedenen Baustoffe verbrauchten Kohlen nötig sein, da es hiervon im wesentlichen abhängt, ob der betreffende Baustoff in der nächsten Zeit überhaupt anwendbar sein wird. — Zur Herstellung von 1 cbm Vollziegel werden nach Angabe von Dr. Fabian<sup>1</sup>, dem Geschäftsführer des deutschen Tonindustrievereins, etwa 90 kg Kohle verbraucht, nach der Schrift des preußischen Staatskommissars für das Wohnungswesen „Ersatzbauweisen“, berechnet sich die Kohlenmenge auf 82 bis 117 kg/cbm. Für Hohlziegelmauerwerk nimmt Fabian 65 kg an. Der Bedarf für stark poröse Ziegel, bei deren Herstellung das Ziegelgut mit minderwertiger Kohle gemischt wird, ist etwas geringer als der bei normalen Ziegeln. Für Kalksandstein ergibt sich unter Zugrundelegung der Zahlen des Staatskommissars 66 kg/cbm. Der Kalksandstein ist in dieser Hinsicht also günstiger als der gebrannte Ziegel. Viel ungünstiger verhält sich der Beton. Nach Fabian sind zum Brennen des Zements für 1 cbm Kiesschotterbeton 110 kg Kohle nötig. Legt man die Zahlen der „Hütte“ für das Raumgewicht des Betons (1800 bis 2200 kg) zugrunde, so ergeben sich noch etwas höhere Zahlen, nämlich etwa 200 kg. Beton ist also schon aus diesem Grunde als Vollmauer nicht verwendbar, kommt vielmehr nur für besondere Bauweisen in Betracht. Für die Herstellung von Schwemmsteinen, die aus vulkanischem Bimsstein unter Zusatz von Traß hergestellt werden, ist Kohle nicht unmittelbar nötig, da die Steine an der freien Luft trocknen und erhärten. Nur zur Herstellung des Kalkzuschlages ist eine geringe Menge Kohlen nötig. Hierin besteht ein großer Vorzug der Schwemmsteine vor den bisher besprochenen Baustoffen. Leider ist das Vorkommen des Bimssteins auf ein verhältnis-

<sup>1</sup> *Die Bauwelt*. 1919. Nr. 13.

mäßig kleines Gebiet bei Neuwid beschränkt, so daß ihre Verwendung an entfernteren Orten wegen des weiten Transportweges untunlich wird. Die als Ersatz für die unter Verwendung natürlichen Bimskieses hergestellten Schwemmsteine vorgeschlagenen Hochofenschwemmsteine erfordern zur Herstellung nur etwa 7 kg Kohle für 1 cbm (nach Scheidt). Bei Verwendung von ungebranntem Lehm findet naturgemäß überhaupt kein Kohlenverbrauch statt.

In der nachfolgenden Tabelle sind nochmals die bisher in den einzelnen Abschnitten besprochenen Eigenschaften der Baustoffe, soweit sie sich in Zahlen ausdrücken lassen, zu einer Übersicht vereinigt. Dabei beziehen sich die Zahlen der Spalten 2 bis 11 auf die reinen Baustoffe, die der Spalten 12 bis 15 auf Mauerwerk, also mit Einschluß von Mörtel. Die spezifische Wärme des Mörtels ist zu 0.2 angenommen (vgl. Tab. 9, S. 514 u. 515).

### Beurteilung der einzelnen Baustoffe.

#### Lehm.

Da die Lehmbauweise keine Kohlen benötigt, ist sie in letzter Zeit besonders empfohlen worden. Neue Kleinwohnungen müssen nämlich trotz der Kohlennot unter allen Umständen erbaut werden. Daher wird an diese Bauweise in erster Linie gedacht werden müssen. Es fragt sich nur, ob damit hygienische Gefahren für die Bewohner verbunden sein werden. Die Standfestigkeit von Lehmbauten, die zu beurteilen freilich nicht eigentlich Sache des Hygienikers ist, muß nach Erfahrungen an alten Lehmhäusern bei sachgemäßer Ausführung als ausreichend bezeichnet werden. Die Wärmeleitfähigkeit und das Wärmespeichungsvermögen sind fast dieselben wie beim Ziegelstein. Eine gleich dicke Wand aus ungebranntem Lehm schützt also gegen einen zu schnellen Wärmeaustausch ebensogut, wie eine Ziegelwand. Dabei ist sie überall nagelbar. Freilich bedingt das Aufbringen des Putzes beträchtliche Schwierigkeiten, und gerade beim Nageln können leicht größere Putzstücke abbröckeln. Ein Nachteil der Lehmstampfwand kann es unter Umständen sein, daß sie, um genügend standfest zu sein, immer eine beträchtliche Dicke haben muß. Daher ergibt sich besonders für das Kleinhaus der Nachteil, daß sie, einmal ausgekühlt, große Wärmemengen, also viel Brennstoff zu ihrer Durchwärmung gebraucht. Die Schalldämpfung soll in Lehmhäusern eine bessere sein, als in Ziegelhäusern.<sup>1</sup> Die Luftdurchlässigkeit der Lehmwände ist allerdings eine recht geringe. Wir haben aber gesehen, daß die darauf beruhende Porenventilation eine ganz

<sup>1</sup> Nußbaum, a. a. O.

Tabelle

1	2	3	4	5	6	7
Baustoff	Druckfestigkeit	Raumgewicht	Spezifisches Gewicht	Wasseraufnahme	Porenvolum	Spezifische Wärme
	kg/qcm	kg/cbm		%	%	WE kg
Ziegel . . . . .	100—300	1545—1670	2.657	16.9—21.4	29.8—45.0	0.177—0.202
Kalksandstein . . . . .	140—220	1520—1720	2.43—2.49	14.7—17.6	30.0—39.0	0.202
Beton . . . . .	60—400	1800—2200	2.309	16.0	22.2	0.210—0.234
Schwemmstein . . . . .	27—29	690	2.0	57.5	65.2—69.6	0.279
Lehmstein. . . . .	—	1049—1670	2.567	15.7	37.0	0.234

untergeordnete Rolle spielt. Ein weiterer Nachteil der Lehmbauweise ist aber noch ihr Verhalten gegenüber Wasser. Bei meinen Untersuchungen hob der Lehmstein Wasser durch Kapillarität zwar nicht höher als die anderen geprüften Steine. Ebenso trocknete er gleichschnell und ebenso vollkommen aus wie Ziegel. Auch sein Verhalten bei hoher Raumfeuchtigkeit war kein ungünstiges. Wurde aber der Lehmstein mit Wasser stärker bespritzt, so wurde von der Oberfläche eine große Menge Lehm abgeschwemmt und ebenso weichte bei der Untersuchung auf Kapillaritätswirkung der untere Teil des Steines so stark auf, daß er schon durch verhältnismäßig geringe Kräfte aus der Form gebracht werden konnte. Lehmwände sind daher gegen das Grundwasser besonders gut zu isolieren, und ebenso vor Schlagregen zu schützen, auch eine Kondensation von Wasser auf ihnen ist möglichst zu verhindern. Sie müssen also an der Außen-, besonders der Wetterseite, sehr sorgfältig verputzt oder womöglich mit Schiefer, Schindeln oder dergleichen belegt werden. Zu beachten ist auch, daß dicke Lehmstampfwände natürlich eine verhältnismäßig lange Austrocknungszeit erfordern. — Die Befürchtung, daß in Lehmbauten besonders viel Ungeziefer sich einniste, scheint sich nach den bisherigen Erfahrungen nicht zu bestätigen.<sup>1</sup>

Für den Lehmbau kommen mehrere Ausführungen in Betracht. Die Wände können durch Einstampfen von Lehm oder auch von klebender Erde zwischen zwei Bretter hergestellt werden, teilweise werden dem Lehm faserige Stoffe, Haare, Heidekraut, Holzwolle oder dergleichen beigemischt

<sup>1</sup> Nußbaum, Dürfen für den Kleinhausbau Lehmsteine gebraucht werden? Die Umschau. 1919. Nr. 23 — und eigene Umfrage..



8	9	10	11	12	13	14	15
Wärme- speiche- rung WE/cbm	Wärme- leitzahl $\lambda = \frac{WE}{m \cdot Std. ^\circ C}$	Luft- durch- lässigkeit	Verbrauch von Kohlen zur Her- stellung von 1 cbm kg	1 qm Wand- fläche bei der Dicke von a cm wiegt b kg	Wärme- durchgang durch 1 qm Wand von der Dicke a	Wärme- speiche- rung von 1 qm Wand WE	Kohlen- verbrauch zur Er- zeugung von 1 qm Wand, kg
291—528	0.34—0.45	0.09—2.26	82—117	$\left\{ \begin{array}{l} a = 38 \\ b = 475 \end{array} \right\}$	0.71	84—150	30
310—429	0.58—0.8	0.46—14.4	66	$\left\{ \begin{array}{l} a = 38 \\ b = 475 \end{array} \right\}$	1.15	95	22
448—469	0.65—0.70	0.195	110—162	$\left\{ \begin{array}{l} a = 38 \\ b = 760 \end{array} \right\}$	1.47	160	42—62
175	0.13	228—2259	? (sehr wenig)	$\left\{ \begin{array}{l} a = 25 \\ b = 250 \end{array} \right\}$	0.45	70	?
240—390	0.38	0.29	0	$\left\{ \begin{array}{l} a = 45 \\ b = 750 \end{array} \right\}$	0.68	176	0

Vielfach empfohlen wird Zusatz von Schlacke, da hierdurch eine größere Porosität und geringere Wärmeleitung erzielt werde. Der Einfluß der Schlackenbeimengung wird aber überschätzt. Vergleiche zwischen einem aus einer Lehmstampfwand gewonnenen Stücke und einem Lehmstein mit etwa 15 % Schlackenzusatz ergaben in beiden Fällen etwa 35 % Porenvolum. Vorteilhafter wäre es jedenfalls, wenn man eine Hohlwand aus Lehm stampfen könnte, die mit porösem Material ausgefüllt wäre. Von Lehmstampfbauten ist in Weilburg ein an einem Abhang gelegenes dreistöckiges Wohnhaus vorhanden, das an der Talseite des Hauses sogar 6 Stockwerke hat und seit 1830 bewohnt wird.<sup>1</sup> Nach Mitteilungen, die mir der Besitzer eines etwa 80 Jahre alten größeren Bauernhofes bei Husum aus Lehmstampfbau machte, hatten sich im Wohnhause und im Pferdestall niemals Unannehmlichkeiten bemerkbar gemacht. Der Kuhstall hatte allerdings in letzter Zeit neu errichtet werden müssen. Worauf in diesem Falle das Schadhafwerden der Wände zurückzuführen war, ließ sich nicht mehr feststellen. Eine Abart dieses Stampfbaues ist der Lehmdrahtbau nach Paetz. Hierbei wird zwischen die Stampfbretter zunächst ein Drahtgeflecht gelegt, auf das ein Zementputz aufgetragen wird. Dann wird der Lehm eingestampft. Nach der amtlichen Schrift „Ersatzbauweisen“ scheint dies aber keine wesentliche Verbesserung zu sein, da der Zementputz das Feuchtwerden und Quellen des Lehmes nicht immer verhindert hat. Außerdem bedeutet dies Verfahren eine erhebliche Verteuerung. — Obgleich gewisse hygienische Mängel dem Lehmstampfbau

<sup>1</sup> Siebold, *Virenti satis*. Bielefeld 1918.

immerhin anhaften, so wird er doch in der jetzigen Zeit der Not für kleine, einfache, dringend notwendige Bauten empfohlen werden können. Vorbedingung ist natürlich auch hier, daß brauchbares Material an Ort und Stelle gefunden wird.

In vielseitigerer Weise kann der Lehm als ungebrannter Formling (Lehmpatzen) verwandt werden. Freilich sind die Patzen, die am besten möglichst am Orte des Baues und von geübten Arbeitern hergestellt werden, und denen zweckmäßigerweise zur besseren Bindung ebenfalls Faserstoffe zugesetzt werden, nicht sogleich nach ihrer Herstellung zu verwenden, sondern müssen erst 4 bis 8 Wochen trocknen. Auch für die Lehmpatzen empfiehlt die amtliche Schrift „Ersatzbauweisen“ den Zusatz von Schlacke. Soweit dadurch eine größere Festigkeit und ein besseres Haften des Putzes erzielt werden soll, mag das angezeigt sein. Eine nennenswerte Erhöhung der Porosität wird dadurch nicht erreicht. Wie Tabelle 4 zeigt, beträgt das Porenvolum eines ungebrannten Steines aus gleichen Teilen Lehm und Sand etwa 34 bis 37 Prozent; das eines einzelnen Schlackenstückes ist nach Tabelle 3 39 bis 43 Prozent, also nicht wesentlich höher als jenes. Die zwischen den einzelnen Schlackenstückchen liegenden Lufträume, welche die hohe Porosität aufgeschichteter Schlackenmassen bedingen, werden im Lehmpatzen aber durch den Lehm ausgefüllt. Der Vorteil des Patzenbaues ist, daß mit diesen Steinen leichter Hohlwände mit Füllstoffen hergestellt werden könnten. Jedenfalls könnte der nach innen gelegene Teil der Mauer aus diesen Steinen hergestellt werden. Dadurch würde der zu großen Wärmekapazität der dicken Vollwände entgegengewirkt und hierdurch an Feuerung gespart werden können. — Siebold erwähnt, daß man Lehmtennen durch Aufbringen von Ochsenblut oder Harn festmachen kann, und scheint ein ähnliches Verfahren für den Lehm- oder Erdbau der Erwägung wert zu halten. Blut dürfte aber in absehbarer Zeit nicht in größerer Menge zur Verfügung stehen, und von der Verwendung von Harn ist vom hygienischen Standpunkte aus dringend abzuraten, da die darin enthaltenen Salze stark hygroskopisch sind, und daher ein Feuchtwerden der Wände zu befürchten wäre.

#### Schwemmstein.

Wegen des zu seiner Herstellung benötigten geringen Kohlenverbrauches würde sich nächst dem ungebrannten Lehm der rheinische Schwemmstein zum Kleinhausbau besonders eignen. Über diesen Stein sind in letzter Zeit viele rühmende Schriften erschienen. Es unterliegt wohl auch keinem Zweifel, daß wir in ihm einen vorzüglichen Baustoff besitzen. Trotzdem müssen aber einige Lobeserhebungen doch als übertrieben angesehen werden.

Die Wärmeleitfähigkeit des Schwemmsteins ist wegen seiner großen Porosität bei weitem die kleinste, also hygienisch günstigste von allen Baustoffen. Dagegen ist das geringe Wärmespeichungsvermögen nur zum Teil als ein hygienischer Vorteil zu betrachten. Nur für solche Räume, die schnell anheizbar sein sollen, ist diese Eigenschaft vorteilhaft, dort wo die Heizung nachts unterbrochen wird, trotzdem aber ein nicht zu starkes Absinken der Temperatur erwünscht ist, wird die aufgespeicherte Wärme öfters schon nicht mehr ausreichend sein. — Die weiteren Vorteile, welche die hohe Porosität des Schwemmsteines, abgesehen von der niedrigen Wärmeleitfähigkeit bieten soll, werden sicher stark übertrieben. Beim Austrocknen zeigte sich der Schwemmstein den übrigen Baustoffen gegenüber nicht überlegen. Man rühmt vom Schwemmstein, daß er beträchtliche Mengen von Wasser aus der Luft zu absorbieren vermöge, die somit aus dem Raume entfernt würden. Es ist auch richtig, daß der Schwemmstein hierin den übrigen Baustoffen gegenüber überlegen ist, wenn man das Wasser berechnet, welches von der Gewichtseinheit der Baustoffe gebunden wird. Berechnet man aber das gebundene Wasser auf die Einheit der Oberfläche, so bindet der Schwemmstein nicht mehr Wasser als Lehm oder Kalksandstein, und die Oberflächenwirkung ist doch wohl das Wesentliche. Ein wirklicher Vorteil wäre dies Absorptionsvermögen übrigens nur dann, wenn auch die Sicherheit bestände, daß der Stein das Wasser schnell wieder an die Luft abgäbe, bzw. nach außen ableitete. Da aber der Schwemmstein, wie erwähnt, nicht schneller austrocknet, als andere Baustoffe, so kann er hinsichtlich der Trockenhaltung der Raumluft anderen Baustoffen gegenüber nicht als besser gelten. — Einem Irrtum Nußbaums<sup>1</sup> muß an dieser Stelle entgegengetreten werden. Er glaubt, daß die Verdampfung des aus der Raumluft aufgenommenen Wassers wegen der dabei gebundenen Wärme abkühlend wirkt, und führt hierauf die sommerliche Kühle in Schwemmsteinbauten mit zurück. Er erwähnt aber nicht, daß bei der Kondensation jenes Wassers zunächst ebensoviel Wärme frei wird, wie bei der Verdampfung gebunden wird. Für die sommerliche Wärmeökonomie sind diese Vorgänge also belanglos. Anders ist es natürlich bei der Verdunstung des durch Regen in das Mauerwerk eingedrungenen Wassers. Hierdurch wird in der Tat den Mauern Wärme entzogen. — Daß die starke Luftdurchlässigkeit, die der Schwemmstein im Laboratoriumsversuch zeigt, bei ausgeführten Bauten so stark herabsinkt, daß sie praktisch ohne jede Bedeutung wird, zeigen meine Untersuchungen in Staaken. — Das leichte Gewicht und die geringe Wärmeleitfähigkeit sichern aber doch dem Schwemmstein für viele Zwecke eine gute Verwendbarkeit.

<sup>1</sup> *Gesundheitsingenieur*. 1911. Nr. 12.

Bedauerlicherweise ist aber das Vorkommen des zur Herstellung benötigten Materials auf einen engen Bezirk, der noch dazu im besetzten Gebiet liegt, beschränkt, so daß dadurch der Verwendung große Schwierigkeiten entstehen.

Die als Ersatz für den natürlichen rheinischen Schwemmstein vorgeschlagenen Hochofenschwemmsteine, bei denen die in glühendem Zustand in Wasser eingeleitete Hochofenschlacke als Grundlage dient, die unter der Einwirkung des gebildeten Dampfes ein dem natürlichen Bimsstein ähnliches Gefüge bekommt, konnte ich selbst nicht eingehender prüfen. Soweit sie gut hergestellt sind, dürften ihre hygienischen Eigenschaften mit denen des Schwemmsteins etwa übereinstimmen.

#### Kalksandstein.

Der Kalksandstein, der wegen seiner großen Druckfestigkeit und seiner sauberen und regelmäßigen Gestalt für das Großhaus einer der beliebtesten Baustoffe darstellt, zumal zu seiner Herstellung verhältnismäßig geringe Kohlenmengen nötig sind, ist zum Bau von massiven Außenmauern für Kleinhäuser weniger geeignet, da sein Verhalten hinsichtlich Wärmeleitfähigkeit und Wärmespeicherung wenig günstig sind. Wollte man aus Kalksandstein eine Außenwand von genügend kleinem Wärmedurchgang herstellen, so müßte man sie so dick machen, daß sie schon wegen des großen Materialverbrauches, dann aber auch wegen der zum Durchheizen nötigen Brennstoffmenge unwirtschaftlich werden würde. Die übrigen Eigenschaften des Kalksandsteins, besonders sein Verhalten gegenüber Wasser, sind vom hygienischen Standpunkt aus als durchaus gute zu bezeichnen. Schwitzwasser wird von guten Kalksandsteinen genau so gut aufgesaugt, wie von Ziegeln.

#### Ziegelstein.

Der gebrannte Ziegelstein verbindet mit großer Festigkeit eine beträchtliche Porosität und dementsprechend geringe Wärmeleitfähigkeit. Es ist daher ein hervorragend geeigneter Baustoff. Leider ist er zurzeit gar nicht erhältlich und wird es, solange die Kohlenknappheit andauert, auch nicht werden. Freilich hatten auch ihm Mängel an. So müssen massive Außenmauern auch aus Ziegelsteinen, wenn sie genügend wärmehaltend sein sollen, doch so dick hergestellt werden, daß die Wärmekapazität eine unerwünscht hohe wird, und im Winter zum Durchheizen große Feuerungsmengen verbraucht, während im Sommer nach längeren Hitzeperioden die aufgespeicherte Wärme das erwünschte Abkühlen der Räume verzögert. Für den Kleinhausbau wird daher, auch wenn erst wieder Ziegel zur Verfügung stehen werden, immer ihre Verbindung mit schlechter wärmeleitenden Stoffen oder Einlagerung von Hohlräumen wünschenswert sein.

### Beton.

Die Verwendung von Kiesbeton, auf den sich die Angaben der Tabelle 8 beziehen, kommt wohl als massive Außenwand seiner ungünstigen Wärmeigenschaften wegen kaum in Frage. Dagegen lassen sich die Eigenschaften des Betons durch Zusatz von porösen Stoffen, Schlacken, Brikettasche, Bimsstückchen und anderes zum Zement so wesentlich verbessern, daß sie dem Ziegel hinsichtlich der Wärmeigenschaften gleichkommen. Durch derartige Beimischungen wird aber die Tragfähigkeit des Betons herabgesetzt, und daher wird er meist in Form von komplizierteren Bauweisen verwendet, welche später im Zusammenhang besprochen werden sollen. Hier möge nur erwähnt sein, daß es in Deutschland doch einige wenige Häuser gibt, deren Umfassungswände völlig aus einem Stück in Gußbeton hergestellt sind. Man wird aber wohl der Schrift „Ersatzbauweisen“ zustimmen müssen, daß diese Bauweise wegen der umfangreichen Absteifungen und Rüstungen die Herstellung einzelner Häuser zu sehr verteuern wird, und ihre Wettbewerbsfähigkeit nur bei Herstellung vieler Häuser aus der gleichen Form erreicht werden kann. Ferner besteht vom hygienischen Standpunkt außer den erwähnten ungünstigen Wärmeverhältnissen die bedenkliche Gefahr der Ribbildung wegen der bei großen Temperaturunterschieden entstehenden beträchtlichen Spannung. Schließlich erfordert der für den Beton nötige Zement zu seiner Herstellung so viel Kohle, daß schon aus diesem Grunde eine derartige Bauweise zur Zeit nicht in Betracht kommt.

### Verteilung von Festigkeit und Wärmeschutz auf zwei Stoffe.

Während man bisher zumeist zum Hausbau solche Stoffe verwandte, die mit der Festigkeit einen möglichst guten Wärmeschutz verbanden, und daher die Mauern verhältnismäßig viel zu dick machen mußte, geht man jetzt darauf hinaus, von den eigentlichen Baustoffen nur so viel Material zu verwenden, als die Festigkeit des Hauses erfordert, und den Wärmeschutz durch Anwendung besonderer Stoffe zu bewirken. Der Arbeit Henekys<sup>1</sup>, „Der Wärmeschutz von Gebäuden“, sind die in Fig. 5 zusammengestellten Angaben über die Verbindung verschiedenartiger Baustoffe mit besonderen Wärmeschutzstoffen, die aus Baumrinde, Torf, Papier und Pflanzenabfällen hergestellt werden, und dem zurzeit kaum erhältlichen Korkstein fast gleichkommen, entnommen.

Aus der Fig. 5 ist ersichtlich, daß eine ein Stein starke Ziegel- oder Kalksandsteinmauer oder 25 cm starker Kiesbeton, an der Innenfläche mit

<sup>1</sup> *Bayrisches Industrie- und Gewerbeblatt.* 1919. Nr. 7/8.

einem 4 cm starken Wärmeschutzstoff verbunden, einen besseren Wärmeschutz gewährt, als eine  $1\frac{1}{2}$  Stein starke Ziegelmauer, die gewöhnlich als ausreichend angesehen wird. Eine solche Baustoffersparnis ist aber bei der jetzigen Knappheit von der größten Bedeutung und wird für das Kleinhaus

Die Wände nach der Größe des Wärmeverlustes geordnet, dargestellt durch die Länge der schwarzen Striche		
○		Einaches Fenster <span style="float: right;">9i-3,20</span>
○		Doppel-Fenster <span style="float: right;">9i-1,91</span>
④		Kalksandsteinmauer, 1 Stein stark <span style="float: right;">9i-1,46</span>
⑩		Sparbetonwand, 6 cm mit Stäben <span style="float: right;">9i-1,32</span>
⑥		Betonwand mit Stahlsteinen <span style="float: right;">9i-1,18</span>
③		Kalksandsteinmauer, $\frac{1}{2}$ Stein stark <span style="float: right;">9i-1,15</span>
②		Bocksteinmauer, 1 Stein stark <span style="float: right;">9i-0,96</span>
⑦		Betonwand mit Simsbeton <span style="float: right;">9i-0,75</span>
⑨		Beton mit Kohlen Schlacke <span style="float: right;">9i-0,75</span>
①		Bocksteinmauer, $\frac{1}{4}$ Stein stark <span style="float: right;">9i-0,71</span>
⑪		Betonwand mit Wärmeschutzstoff <span style="float: right;">9i-0,66</span>
⑥		Kalksandsteinmauer, 1 Stein stark mit Wärmeschutzstoff <span style="float: right;">9i-0,59</span>
⑫		Sparbetonwand mit Wärmeschutzstoff <span style="float: right;">9i-0,58</span>
⑤		Bocksteinmauer, 1 Stein stark mit Wärmeschutzstoff <span style="float: right;">9i-0,49</span>

Fig. 5.

immer von großem Werte sein, da auf diese Weise auch das Wärmespeichungsvermögen der Wände in mäßigen Grenzen gehalten wird. Würde man einen Wärmeschutzstoff auch außen anbringen, so würde damit ein innerer Kern geschaffen, der nicht übermäßig viel Heizmaterial zur Durchwärmung erfordert, aber da er gegen Wärmeverluste nach außen hin möglichst geschützt wäre, doch genügend Wärme aufspeichern würde, um einen ge-

wissen Ausgleich beim Aussetzen der Heizung während der Nacht zu gewähren. Im Sommer dagegen wären derartige Wände gegen zu rasche Durchwärmung einigermaßen geschützt.

### Hohlräume.

Schon seit Jahren hat man einen größeren Wärmeschutz und gleichzeitig eine Verbilligung des Bauens angestrebt durch Anwendung von Hohlräumen in den Mauern. Diese können in den einzelnen Steinen eingeschlossen sein oder dadurch entstehen, daß die Wände aus 2 Mauerschichten bestehen, die zwischen sich eine Luftschicht einschließen. Was zunächst die erste Art betrifft, so dürfte ihre Verwendung für den Kleinhausbau in vieler Hinsicht zweckmäßig sein. Bei den Hohlziegeln vermindert sich, abgesehen von dem geringeren Kohlenverbrauch zu ihrer Herstellung, der Brennstoffbedarf des Hauses, weil das Hohlziegelmauerwerk ein etwa 20 Prozent geringeres Wärmeleitvermögen besitzt. Dem geringeren Gewicht entsprechend ist auch das Wärmespeichungsvermögen ein kleineres. Es beträgt nur etwa 50 bis 60 Prozent des Vollziegels, und hier wird man zu überlegen haben, ob dieses nicht zu klein wird, und es gegebenenfalls durch Verbindung mit Vollziegeln etwas vergrößern. Der Luftdurchgang durch Hohlziegel ist naturgemäß etwas höher als durch Vollziegel. Da aber selbst bei den mehrhundertmal durchlässigeren Schwemmsteinen diese Eigenschaft nur eine untergeordnete Rolle spielt, dürfte sie beim Hohlziegel gänzlich außer acht gelassen werden. Die Hohlräume der Ziegel sind meistens seitlich offen. Entschieden zweckmäßiger dürften die rings geschlossenen Hohlblöcke sein, da bei ihnen der Mörtel nicht in die Hohlräume eindringen kann und andererseits die Luft in den Zellen besser abgeschlossen ist. Bei der Prüfung einer aus solchen Steinen hergestellten Wand wurde im Laboratorium für technische Physik in München ein um mehr als 50 Prozent geringeres Wärmeleitvermögen, verglichen mit Vollziegelmauerwerk, festgestellt. Auch die nichtgebrannten Steine werden zum Teil als Hohlsteine ausgebildet.

Nicht empfehlenswert ist es, zusammenhängende Luftschichten einzuschalten, Die eingeschlossene Luft wirkt nur als schlechter Wärmeleiter, wenn sie ruht. Dies ist aber bei hohen, eingeschlossenen Luftschichten nie der Fall. Im Winter wird die Luft des Hohlraumes an den äußeren Flächen herabsinken und an sie Wärme abgeben, während sie an den inneren emporsteigt und ihnen dabei Wärme entzieht. Ferner ist die Wärmeübertragung durch Strahlung in Hohlwänden in keiner Weise gehindert. Die Größe des auf diese Weise zustande kommenden Wärmeaustausches hängt naturgemäß ebenso wie die der Luftbewegung von dem Temperaturunterschied der sich gegenüberstehenden Flächen ab, sie pflegt

aber die durch Luftleitung und Konvektion noch zu übertreffen. Schließlich schützt auch eine solche Hohlwand nicht gegen die Übertragung von Feuchtigkeit. Wird nämlich die Luft im Hohlraum mit Wasserdampf gesättigt, was sehr leicht eintreten kann, wenn z. B. eine vom Regen durchfeuchtete Außenwand stark von der Sonne beschienen wird, so kann, wenn gleichzeitig der Innenteil der Wand niedriger temperiert ist als der Taupunkt der eingeschlossenen Luft, auf diesem eine Taubildung eintreten. Man hat dies durch Anbringen von Luftlöchern im Außenteil zu vermeiden gesucht. Dadurch wird jedoch die Taubildung nicht aufgehoben und der Wärmeschutz herabgesetzt. Hierauf hat besonders Nußbaum wiederholt hingewiesen<sup>1</sup>. Auch die Wärmespeicherung in Hohlwänden ist naturgemäß nur eine geringe und kann schließlich zu gering werden. Alle diese Nachteile steigern sich, je dünner die beiden Teile der Hohlwand sind. Will man sie vermeiden, so muß man zu so großen Mauerstärken übergehen, daß sie für das Kleinhaus nicht mehr in Betracht kommen.

#### Füllung der Hohlräume mit schlechten Wärmeleitern.

Aus den erörterten Gründen erscheint es vorteilhaft, den Hohlraum mit schlecht wärmeleitenden Stoffen auszufüllen, da hierdurch die Luftbewegung verhindert und die Strahlung ebenfalls auf ein Minimum herabgesetzt wird. Wie sehr der Wärmedurchgang durch Ausfüllen der Hohlräume erniedrigt wird, geht aus nachfolgender Zusammenstellung hervor, die auf der Ausstellung für sparsame Baustoffe von der Firma H. Fechner, Charlottenburg, nach Feststellungen des Instituts für technische Physik in München ausgestellt war.

Tabelle 10.

Pfosten	Innenplatte	Außenplatte	Füllmaterial	K
Ziegel	poröse Ziegel	Ziegel	Torf hohl	0.47 1.07
"	" "	" "	Torf hohl	0.39 1.33
Beton	"	"	Torf hohl	0.44 1.37
"	Gipsdiele	Zementstein	Torf hohl	0.44 1.13
Ziegel	Schwemmstein	Ziegel	Torf hohl	0.46 0.91
"	"	Beton	Torf hohl	0.55 1.02

<sup>1</sup> Sitzungsberichte des Reichsverbandes zur Förderung sparsamer Bauweisen (Probeheft.)



Welches Material man zur Füllung verwendet, wird wesentlich von lokalen Verhältnissen abhängen. Die verschiedenen Eigenschaften der hauptsächlich in Betracht kommenden Füllstoffe sind in Tabelle 3 auf Seite 494 zusammengestellt. Weitere Untersuchungen über diese Stoffe sind im hiesigen Institut in die Wege geleitet. Ich möchte hier nur jetzt schon erwähnen, daß Koks, der in mancher Hinsicht sehr geeignet erscheint, zuzeit kaum für diesen Zweck verfügbar sein wird. Lehm und Kies dürften wegen ihrer verhältnismäßig hohen Wärmeleitfähigkeit unvermischt wenig geeignet sein. — Eine wesentliche Steigerung der Wärmekapazität der Hohlwände wird man durch das Auffüllen mit den üblichen Stoffen nicht erreichen; doch läßt sich auch nach dieser Richtung durch Beimengung spezifisch schwereren Materials jeder beliebige Zuwachs an Wärmekapazität erzielen. — Naturgemäß muß die äußere Wand gut gegen das Eindringen von Wasser geschützt sein, da sonst das Füllmaterial allmählich durchnäßt und in seinem Wärmeschutz ungünstig beeinflußt wird.

### Besondere Bauweisen.

Die Hohlbauweise teils mit, teils ohne Ausfüllung wird von einer großen Reihe gesetzlich geschützter Bauweisen angewandt, die gleichzeitig darauf hinausgehen sollen, das Bauen durch Verwenden von leicht beschaffbarem Material in großen Baustoffeinheiten zu vereinfachen und zu verbilligen. Einige Beispiele dieser Bauweisen mögen hier hinsichtlich ihrer hygienischen Eigenschaften kurz besprochen werden.

Verschiedentlich hat man große Steine derartig konstruiert, daß aus ihnen leicht Mauern mit Hohlräumen hergestellt werden können. Zumeist sind sie **I**- oder **L**-förmig gestaltet, und der die Außenschale der Wand bildende Teil aus Kiesbeton, der innere aus Schlackenbeton hergestellt. Zu dieser Gruppe wären die „Hohlsteine“ der Deutschen Formsteinwerke, Berlin, oder von H. Fulgel, Berlin, zu zählen. Auch die Vogtsche Betonwand, die „Armierten Winkelhakensteine“ und die „Ambi-Bauweise“ gehören hierher. Für derartige Bauweisen gilt das für Hohlwände im allgemeinen Gesagte. Sie werden in der Regel einer Ausfüllung mit schlechten Wärmeleitern, manchmal auch mit wärmespeichernden Stoffen bedürfen. Außerdem könnte es möglich sein, daß die zwischen der Innen- und Außenschicht entstehenden Stege die Wärme und gegebenenfalls auch Feuchtigkeit zu sehr leiten. Die von technischer Seite betonte Gefahr, daß eine Lockerung der inneren und äußeren Schale bei den aus **L**-Steinen bestehenden Wänden eintreten könnte, ist auch hygienisch nicht ohne Bedeutung, da beim Auftreten von Rissen die Berechnungen über den Wärmeschutz vollständig über den Haufen geworfen werden.

Eine Unterteilung der Hohlräume ist bei einer Reihe von Wandkonstruktionen vorgesehen. So entstehen beim System Stodieck, das gewöhnliche Ziegel in besonderem Verband verwendet, schornsteinartige Doppelwände. Bei anderen Bauweisen werden durch abwechselndes flach und hochkant Legen der Steine wagerechte Kanäle gebildet. Dies dürfte die Luftbewegung erheblich vermindern und dadurch die sonst mit ihr verbundenen Mängel herabsetzen. In der Richtung parallel zur Außenfläche der Wand wird ebenfalls bei mehreren vorgeschlagenen Bauweisen der Hohlraum unterteilt. So sieht der aus Kiesbeton bestehende Leanstein eine ein- bzw. zweimalige Unterteilung vor. Noch höher in der Unterteilung geht die Sparbaugesellschaft m. b. H. Charlottenburg und am weitesten der „Thermosbau“, der bis zu sieben- und mehrfacher Unterteilung geht und auch wagerechte Unterteilung vorsieht. Bei diesen Bauweisen sucht man ebenfalls die Wärmeleitung der Stege durch Einschieben von Luftschichten herabzusetzen. Diese Anordnungen bieten zweifellos Vorteile. Durch die häufige Unterteilung wird die Strahlung sehr herabgesetzt, wegen des geringeren Temperaturunterschiedes der sich gegenüberstehenden Flächen wird die Bewegung der Luft und die Gefahr der Taubildung verringert. Gleichfalls mit allseitig geschlossenen Luftzellen arbeitet die Ibus-Bauweise. Sie besteht aus Betonplattensteinen mit Verstärkungsrippen, die so zusammengefügt werden, daß durchgehende Pfeiler entstehen. Die innere Verkleidung besteht aus Sperrholzplatten. Zum ausreichenden Wärmeschutz bedarf diese Bauweise der Anbringung einer besonderen Schutzschicht. Allseitig geschlossene Hohlsteine, die im Innern mit porösen Stoffen gefüllt sind, werden ebenfalls angewendet, z. B. der „Clususstein“ von Leschinski. Erfahrungen darüber liegen zurzeit noch nicht vor. An einem Probehaus aus solchen Steinen werden von hier aus Untersuchungen angestellt. Alle diese Bauweisen benötigen Zement, und da dieser augenblicklich schwer zu beschaffen ist, sind sie noch verhältnismäßig wenig in der Praxis ausgeführt.

Bei allen diesen Hohlbauweisen ist die Art des Füllmaterials von größerer Bedeutung, als bisher angenommen wurde. Je nach der Wahl des Grundstoffes und je nach der Mischung verschiedener Korngrößen kann dabei die Leitfähigkeit und die Wärmespeicherung in fast beliebigem Grade verändert werden. Auch hierüber sind noch weitere Untersuchungen im Gange.

### Fachwerk und Holzbau.

Die alte Fachwerkbauweise ist ohne besonderen Wärmeschutz der dünnen Wände wegen nicht anwendbar. Die Beurteilung der Ersatzbauweisen in Eisen- und Eisenbetonfachwerk ist mehr Sache des Technikers

als des Hygienikers. — Der reine Holzbau aus Platten mit dazwischen liegender Wärmeschutzschicht, der in Skandinavien weit verbreitet ist, hat bisher in Deutschland als Wohnungsbau wenig Eingang gefunden. Neuerdings findet er freilich auch bei uns besonders für die Notbauten größerer Städte immer weitere Verbreitung. In den Städten verbietet sich vielfach der Lehm- oder Ziegelbau wegen der Schwierigkeit, genügende Mengen des Baustoffes heranzuschaffen. Da ist die Holzbauweise eine willkommene Hilfe, weil

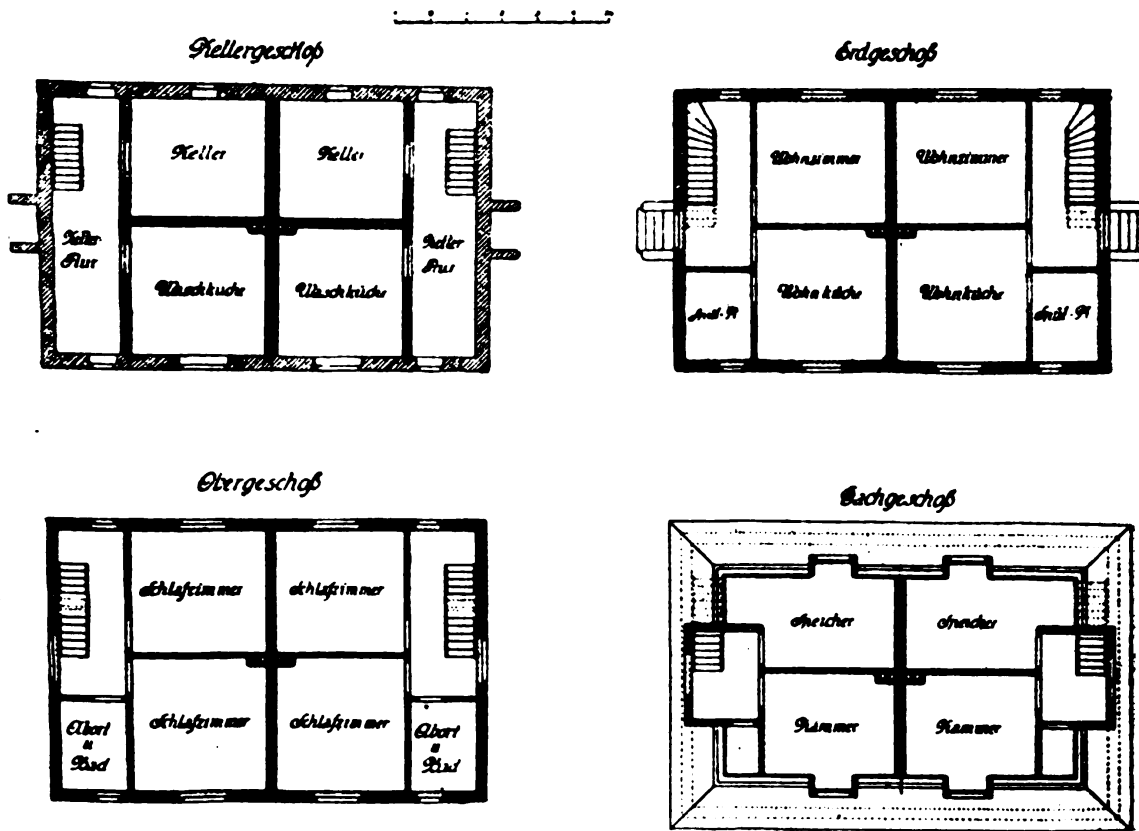


Fig. 6.

hierbei keinerlei Material verwendet wird, zu dessen Herstellung Kohlen nötig sind. Die vom hygienischen Standpunkt aus zu stellenden Anforderungen sind sicherlich bei der Holzbauweise alle erfüllbar. Bei Untersuchungen, die ich<sup>1</sup> vor dem Kriege an einem solchen Hause angestellt habe, waren im Sommer die Temperaturverhältnisse recht günstig. Bevor jedoch ein abschließendes Urteil abgegeben werden kann, müssen diese Untersuchungen noch erheblich ausgedehnt werden.

<sup>1</sup> Diese Zeitschrift. Bd. LXXVII. S. 162.

### Wärmeschutz durch besondere Grundrißgestaltung.

Den für den Kleinhausbau so besonders wichtigen Wärmeschutz sucht Professor Schachner, München, durch besondere Anordnung der Wohnräume im Hause zu vergrößern. Die Anordnung ist aus den nachstehenden Grundrissen zu ersehen, die ich der bereits erwähnten Arbeit von Hencky im Bayrischen Industrie- und Gewerbeblatt entnehme.

Es sind hier die Korridore, Spülküche und sonstige Nebenräume so angeordnet, daß sie gewissermaßen den Wohnräumen als Wärmeschutz dienen, während diese selbst nur durch eine kleine Wandfläche mit der Außenluft in Wärmeaustausch stehen. Eine derartige, zweifellos recht empfehlenswerte Raumanordnung ist allerdings nur beim Doppelhaus möglich, beim Einzel- oder beim Reihnhaus ist sie nicht durchführbar.

Die bisherigen Besprechungen mußten sich zum größten Teile auf Laboratoriumsversuche stützen, die viele in der Praxis hinzukommende Faktoren nicht berücksichtigen können. Sie müssen daher durch Untersuchungen an ausgeführten Bauten ergänzt werden. Solche Untersuchungen werden augenblicklich vom hiesigen Institut aus angestellt, bedürfen aber naturgemäß einer längeren Zeit. Die vorstehenden Ausführungen sollten nur einige, schon jetzt klarstellbare Fragen erörtern und zu weiteren Beobachtungen anregen. Soweit sich bisher die Baustofffrage beurteilen läßt, sollten alle irgend verfügbaren Baustoffe, vor allem der ungebrannte Lehm und Holz, soweit wie irgendmöglich schon jetzt angewendet werden, um der Wohnungsnot zu begegnen und die so dringend nötige Kleinsiedelung auf dem Lande zu ermöglichen. Vor der Verwendung komplizierterer Bauweisen in größerer Ausdehnung sind zweckmäßigerweise die Erfahrungen an einzelnen Probehäusern abzuwarten.

Anmerkung bei der Korrektur. Die in dieser Arbeit angezogenen Werte der Wärmeleit- und Durchgangszahlen sind wie erwähnt den neueren Untersuchungen Henckys entnommen. Im *Ges. Ing.* 1919. Nr. 43 machen nun Hencky selbst und ebenso Brabbée darauf aufmerksam, daß diese an lufttrockenem Material gewonnenen Zahlen für das in der Praxis meist mittelfeuchte Material zu klein sind, für den Heizungstechniker daher mit einem gewissen Zuschlag zu versehen sind. Für den Hygieniker dürfte dies belanglos sein, da es hier nur darauf ankommt, das relative Verhalten der Baustoffe zueinander kennen zu lernen, um danach ihre Geeignetheit zu bemessen.

Fig. 1

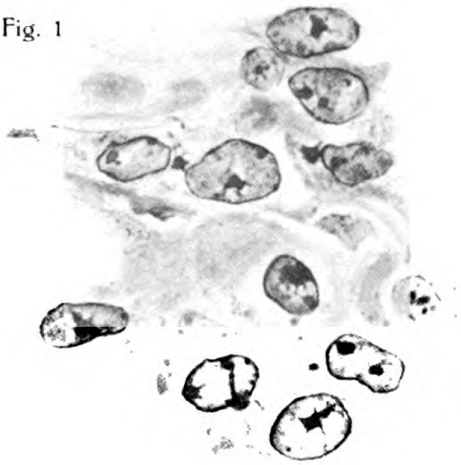


Fig. 3

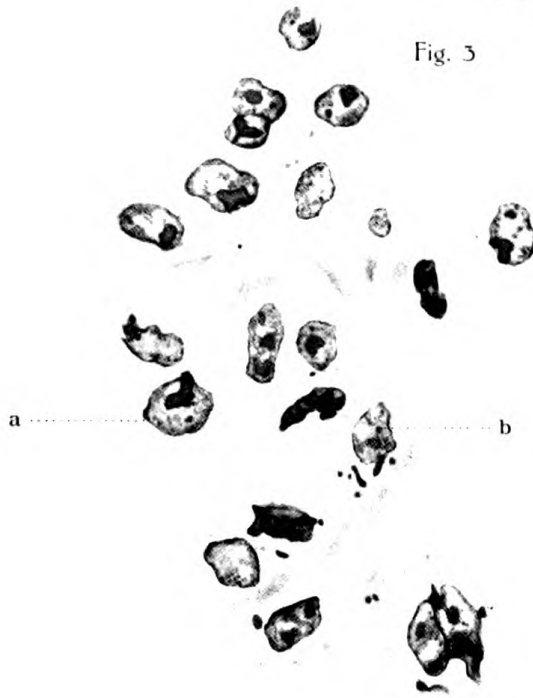


Fig. 2

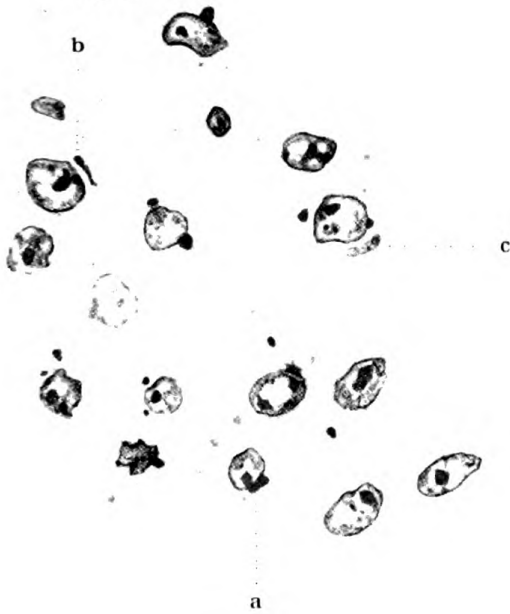


Fig. 5

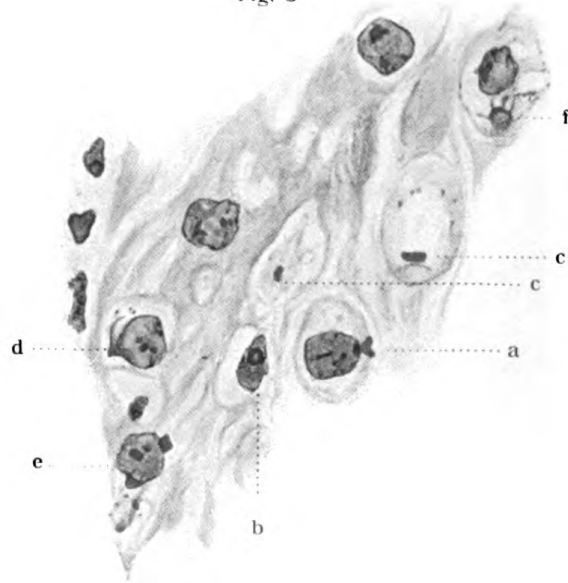


Fig. 4

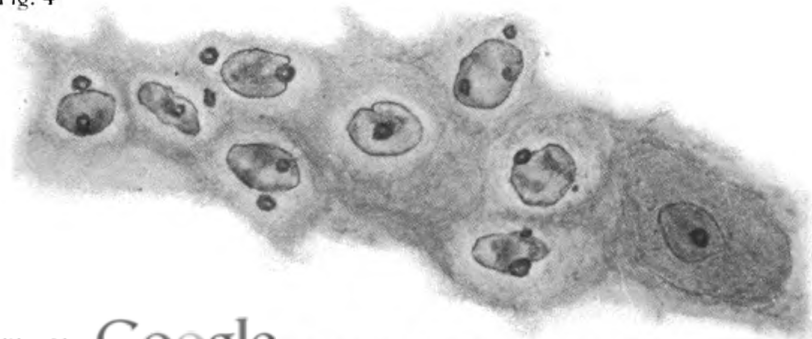




Fig. 6

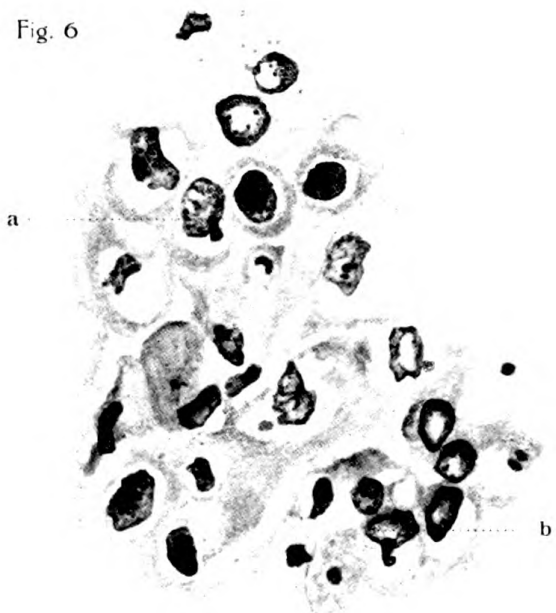


Fig. 7

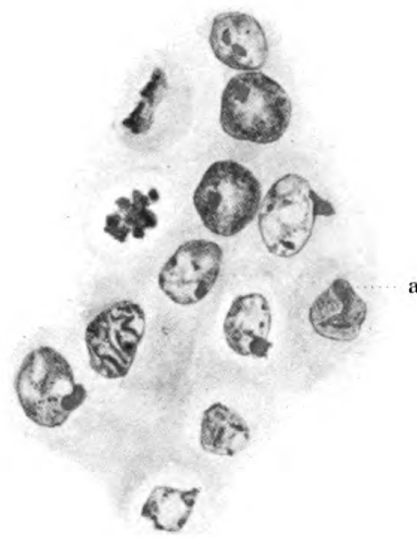


Fig. 8

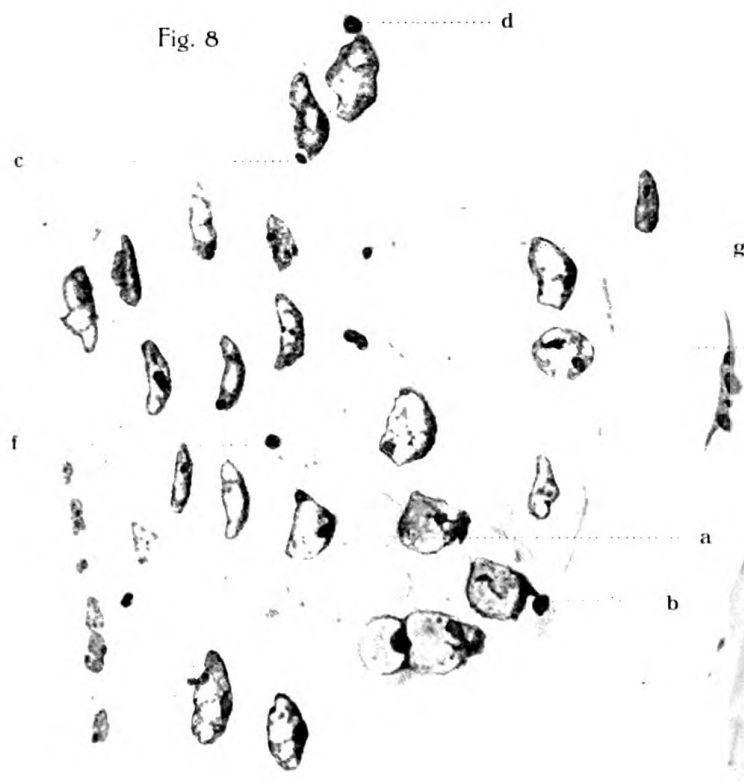
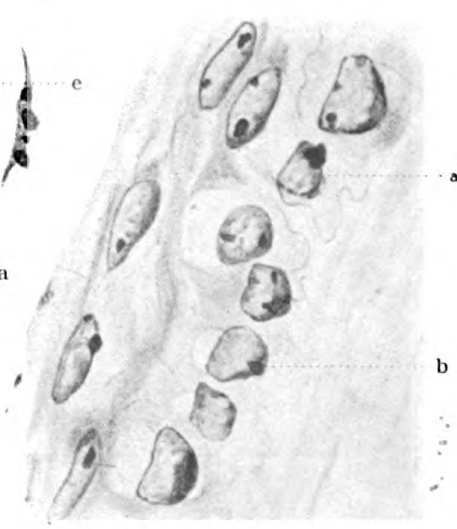


Fig. 9



Verlag von VEIT & COMP. in Leipzig.

154891











57



12087

