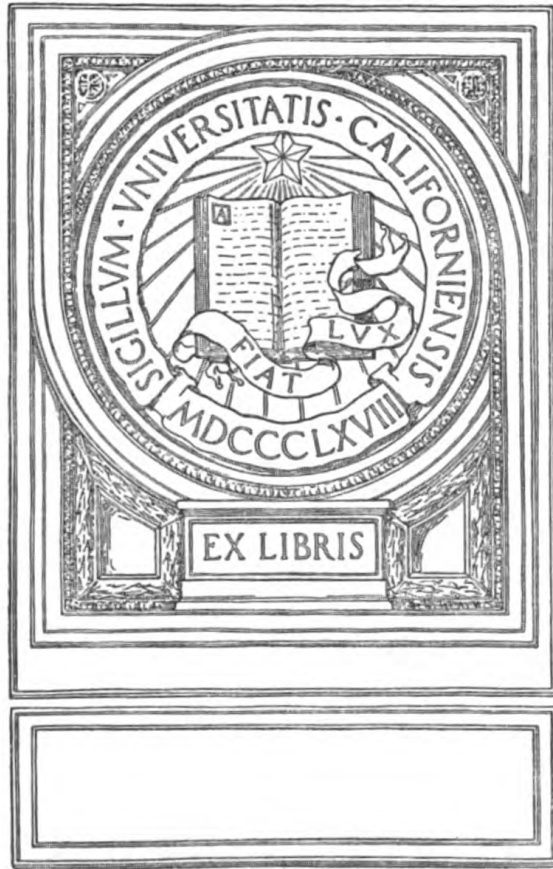




UNIVERSITY OF CALIFORNIA  
SAN FRANCISCO MEDICAL CENTER  
LIBRARY













FE

PRO

**ZEITSCHRIFT  
FÜR  
HYGIENE  
UND  
INFEKTIONSKRANKHEITEN**

**HERAUSGEGEBEN**

**VON**

**PROF. DR. C. FLÜGGE** UND **PROF. DR. F. NEUFELD**

**GEH. MED.-RAT**

**GEH. MED.-RAT UND DIREKTOR  
DES INSTITUTS FÜR INFEKTIONSKRANK-  
HEITEN „ROBERT KOCH“ IN BERLIN**

**93. BAND**

**MIT 46 TEXTABBILDUNGEN**



**BERLIN  
VERLAG VON JULIUS SPRINGER**

**1921**

WAS TO VING  
DORIS AD

Druck der Spamerschen Buchdruckerel in Leipzig



## Inhaltsverzeichnis.

	Seite
<b>Otto, R. und Winkler, F.</b> Zur experimentellen Fleckfieberinfektion der Meerschweinchen, Ratten und Kaninchen, sowie zur Rickettsienfrage	1
<b>Hofmann, Anton.</b> Die Agglutininbildung nach intravenöser Injektion des Impfstoffes und die Beeinflussung des Agglutinintiters durch unspezifische Proteinkörper . . . . .	18
<b>Munter, Hans.</b> Über die Abspaltung von Antikörpern bei agglutininbeladenen Bakterien . . . . .	25
<b>Wreschner, Hans.</b> Über Mißstände und Gefahren bei dem Verkehr mit bakteriellen Ratten- und Mäusevertilgungsmitteln . . . . .	35
<b>Lange, Bruno.</b> Weitere Untersuchungen über einige den Tuberkelbacillen verwandte säurefeste Saprophyten . . . . .	43
<b>Wreschner, Hans.</b> Untersuchungen über die biologische Bedeutung der Kapsel beim <i>Micrococcus tetragenus</i> . . . . .	74
<b>Baumgarten, W.</b> Die intraperitoneale Cholerainfektion und der Pfeiffersche Versuch bei der Maus . . . . .	97
<b>Schnitzer, R. und Munter F.</b> Über Zustandsänderungen der Streptokokken im Tierkörper. I. Mitteilung . . . . .	86
<b>Hippke, E.</b> Neue Versuche über die Bedeutung der Tröpfcheninfektion für die Ausbreitung der Lungenschwindsucht. Mit 1 Textabbildung . . .	122
<b>Doerr, R. und Berger, W.</b> Der Gehalt des Blutserums an artspezifischem Eiweiß . . . . .	147
<b>Näslund, Carl.</b> Vorbeugungsmaßregeln gegen Fleckfieber und Recurrens bei der Ambulanz des Schwedischen Roten Kreuzes in Polen 1920. Mit 1 Textabbildung . . . . .	163
<b>Schnabel, Alfred.</b> Die Blutgifte der Pneumokokken . . . . .	175
<b>Seligmann, E. und Heck, H.</b> Hygienische Untersuchungen in Berliner Barackenschulen. Mit 5 Textabbildungen . . . . .	203
<b>Müller, Ernst Friedrich.</b> Über die Bedeutung des blutbildenden Markes der Röhrenknochen für den Ablauf der akuten Infektionskrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Grippe . . . . .	223
<b>Kwasniewski.</b> Über die Ansiedelung des Typhusbacillus in der Gallenblase und Leber, die durch ihn erzeugten Gewebsveränderungen, mit Bemerkungen zur Chemotherapie der Typhusbacillenträger. Mit 8 Textabbildungen . . . . .	252
<b>Eisler, M. und Silberstein, F.</b> Beiträge zur Bakterienagglutination. I. Mitteilung . . . . .	267
<b>Müller, A.</b> Ist das unzersetzte Wasserstoffsperoxyd oder der aus ihm abgespaltene Sauerstoff Träger der Desinfektionswirkung? . . . . .	348

	Seite
<b>Fraenkel, Eugen.</b> Über Roseola paratyphosa. Mit 7 Textabbildungen . . .	372
<b>Wendtlandt.</b> Untersuchung einiger atypischer Bakterien der Paratyphus- gruppe . . . . .	386
<b>Rassfeld, L.</b> Bakteriologische Leichenblutuntersuchungen mit besonderer Berücksichtigung der obligaten Anaerobier . . . . .	393
<b>Korff-Petersen, A. und Liese, W.</b> Der Einfluß von Wandkonstruktion und Heizung auf die Wärmeökonomie von Gebäuden in hygienischer und wirtschaftlicher Beziehung. I. Mitteilung. Mit 13 Textabbildungen	407
<b>Kisskalt, Karl.</b> Die Sterblichkeit im 18. Jahrhundert. Mit 4 Textabbildungen	438
<b>Deussen, Ernst.</b> Die Gramsche Bakterienfärbung, ihr Wesen und ihre Bedeutung. II. Teil. Mit 2 Textabbildungen . . . . .	512
Autorenverzeichnis . . . . .	523

**ZEITSCHRIFT  
FÜR  
HYGIENE  
UND  
INFEKTIONSKRANKHEITEN**

**HERAUSGEGEBEN**

**VON**

**PROF. DR. C. FLÜGGE** UND **PROF. DR. F. NEUFELD**  
GEH. MED.-RAT

GEH. MED.-RAT UND DIREKTOR  
DES INSTITUTS FÜR INFektionsKRANK-  
HEITEN „ROBERT KOCH“ IN BERLIN

**93. BAND. 1. HEFT**

**MIT 5 TEXTABBILDUNGEN**

**(AUSGEGEBEN AM 28. JULI 1921)**



**BERLIN**

**VERLAG VON JULIUS SPRINGER**

**1921**

**Preis M. 42.—**

Original from  
UNIVERSITY OF CALIFORNIA



Die

**„Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten“**

erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, deren drei einen Band bilden. Der Band umfaßt ca. 30 Druckbogen.

Das Mitarbeiterhonorar beträgt für den Druckbogen 40 Mark. Von den Sonderabdrücken jeder Arbeit werden auf Bestellung bis 60 Exemplare kostenlos geliefert, die weiter gewünschten gegen Berechnung.

Beiträge sind an

*Herrn Geheimrat Prof. Dr. C. Flügge in Berlin NW 7, Dorotheenstr. 28a*  
oder an

*Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. F. Neufeld in Berlin N 39, Föhrer Str. 2/3*  
postfrei einzusenden.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Mitarbeiter auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung auf das unbedingt erforderliche Abbildungsmaterial bedacht sein.

**Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9, Linkstr. 23/24**

*Fernsprecher: Amt Kurfürst, 6050-6053. Drahtanschrift: Springerbuch-Berlin Reichsbank-Giro-Konto u. Deutsche Bank, Berlin, Dep.-Kasse C Postscheck-Konto für Bezug von Zeitschriften und einzelnen Heften: Berlin Nr. 20120 Julius Springer Bezugsabteilung für Zeitschriften Postscheck-Konto für alle übrigen Zahlungen Berlin Nr. 11100 Julius Springer*

93. Band.

**Inhaltsverzeichnis.**

1. Heft.

Seite

<b>Otto, R., und F. Winkler.</b> Zur experimentellen Fleckfieberinfektion der Meerschweinchen, Ratten und Kaninchen, sowie zur Rickettsienfrage . . . . .	1
<b>Hofmann, Anton.</b> Die Agglutininbildung nach intravenöser Injektion des Impfstoffes und die Beeinflussung des Agglutinititers durch unspezifische Proteinkörper. (Mit 4 Textabbildungen) . . . . .	18
<b>Munter, Hans.</b> Über die Abspaltung von Antikörpern bei agglutininbeladenen Bakterien . . . . .	25
<b>Wreschner, Hans.</b> Über Mißstände und Gefahren bei dem Verkehr mit bakteriellen Ratten- und Mäusevertilgungsmitteln . . . . .	35
<b>Lange, Bruno.</b> Weitere Untersuchungen über einige den Tuberkelbacillen verwandte säurefeste Saprophyten . . . . .	43
<b>Wreschner, Hans.</b> Untersuchungen über die biologische Bedeutung der Kapsel beim <i>Micrococcus tetragenus</i> . . . . .	74
<b>Baumgarten, W.</b> Die intraperitoneale Cholerainfektion und der Pfeiffersche Versuch bei der Maus . . . . .	87
<b>Schnitzler, R., und F. Munter.</b> Über Zustandsänderungen der Streptokokken im Tierkörper. I. Mitteilung . . . . .	96
<b>Hippke, E.</b> Neue Versuche über die Bedeutung der Tröpfcheninfektion für die Ausbreitung der Lungenschwindsucht. (Mit 1 Textabbildung) . . . . .	122
<b>Doerr, R., und W. Berger.</b> Der Gehalt des Blutserums an artspezifischem Eiweiß . . . . .	147

Verlag von Julius Springer in Berlin W 9

Soeben erschienen:

**Die Praxis der Nierenkrankheiten**

Von

**Professor Dr. L. Lichtwitz**

Ärztl. Direktor am Städt. Krankenhaus Altona

(Fachbücher für Ärzte, Band VIII)

Mit 2 Textabbildungen und 34 Kurven — Gebunden Preis M. 45.—

Zu beziehen durch jede Buchhandlung

(Aus der Serologischen Abteilung des Instituts „Robert Koch“. [Abteilungs-  
direktor: Geh.-Med. Rat Prof. Dr. R. Otto].)

## Zur experimentellen Fleckfieberinfektion der Meerschweinchen, Ratten und Kaninchen, sowie zur Rickettsienfrage.

Von  
R. Otto und F. Winkler.

Seitdem vor Jahresfrist R. Otto und P. Papamarku<sup>1)</sup> im Anschluß an die Arbeiten von Otto und Dietrich<sup>2)</sup> über ihre Erfahrungen mit der experimentellen Fleckfieberinfektion beim Meerschweinchen berichtet hatten, haben wir bei weiteren Versuchen eine Reihe von Beobachtungen anstellen können, über die hier kurz berichtet werden soll\*).

### A. Das benutzte Virus.

Uns standen zu diesen Versuchen 3 Virus-Stämme zur Verfügung, welche die Bezeichnung Reinickendorf, Salzwedel I und Salzwedel II erhalten hatten.

Der Stamm Reinickendorf wurde uns am 26. IX. 19 von Herrn Dr. Kuczyński freundlichst überlassen, nachdem er bei ihm bereits einige Zeit lang das Meerschweinchen passiert hatte. Er ist bei uns bis zum Anfang des Jahres 1921 über 50 mal von Meerschweinchen zu Meerschweinchen übertragen worden. Dabei hat sich die durchschnittliche Inkubationszeit bei der intraperitonealen Injektion von 1,0 ccm  $\frac{1}{15}$  Gehirnemulsion von 7—8 Tagen bis auf 6 Tage verkürzt. Auf diesem Durchschnitt hält sie sich seit längerer Zeit.

Bei den Stämmen Salzwedel I und Salzwedel II, welche von uns Anfang Oktober 1920 aus menschlichen Fleckfiebererkrankungen im Lager Salzwedel gewonnen sind, betrug die Inkubationszeit bei der ersten Übertragung auf Meerschweinchen 12 bzw. 14 Tage. Sie verringerte sich während der Passage bald auch auf 6 Tage (bei intraperitonealer) bzw. 7—8 Tage (bei subcutaner Infektion). Etwas länger dauerte sie bei der von uns als gleichfalls wirksam erprobten intracutanen Applikation des Virus. Sie betrug dann bei der Infektionsdosis von 0,1 ccm  $\frac{1}{15}$  Gehirnemulsion (= 0,02 g Gehirn) 8—9 Tage.

\*) Bis zum Sommer 1920 hat sich auch Herr Dr. Papamarku an diesen Versuchen beteiligt.

Tiere, welche die Infektion mit einem der 3 Virusstämme überstanden hatten, waren gegenüber der Infektion mit den beiden anderen immun; ebenso wie sich früher gezeigt hatte, daß der Stamm Reinickendorf auch gegen unsere Wilnaer und Berliner Stämme immunisierte.

### B. Meerschweinchenversuche.

Dem klinischen Bilde der experimentellen Fleckfieberinfektion beim Meerschweinchen können wir nur geringe Ergänzungen hinzufügen.

In einem Falle sahen wir bei einem schwerkranken, in exitu getötetem Meerschweinchen exanthemähnliche hämorrhagische Flecken auf der Pleura, während wir im übrigen bei hunderten von Tieren ebenso wenig wie Otto und Dietrich<sup>2)</sup> und andere Autoren makroskopisch sichtbare Flecken auf der Innenseite der Haut zu Gesicht bekommen haben (im Gegensatz zu Löwy<sup>3)</sup>).

In einem anderen Falle beobachteten wir — wie dies auch Otto und Dietrich in einem Falle festgestellt hatten — bei einem infizierten Meerschweinchen gegen Ende der Fieberperiode eine lähmungsartige Schwäche der Hinterhand. Wir müssen diese Lähmung mit der Fleckfieberinfektion in Zusammenhang bringen, da wir bei dem Tiere im Rückenmark ähnliche Herde fanden, wie sie Otto und Dietrich und andere Autoren im Gehirn und in der Medulla oblongata bei infizierten Meerschweinchen beschrieben haben.

Bei 2 weiteren Meerschweinchen beobachteten wir eine kurz nach Ablauf des Fiebers auftretende eigentümliche Schiefstellung des Kopfes, die sich nach einiger Zeit von selbst verlor. Da wir diese eigentümliche Erscheinung bereits früher in 2 Fällen bei fleckfieberinfizierten Tieren gesehen haben, aber bisher noch nicht bei anderen Versuchstieren, so scheint auch sie vielleicht mit der Fleckfieberinfektion der Tiere im Zusammenhang zu stehen.

Die Diagnose Fleckfieber ist bei den Meerschweinchen bekanntlich schwer zu stellen. Die Tiere zeigen außer Fieber und einer mehr oder weniger deutlichen Gewichtsabnahme keinerlei Krankheitserscheinungen. Dazu kommt, daß die Kurven atypisch sein können. So sahen z. B. Otto und Dietrich<sup>4)</sup> bei einem infizierten Meerschweinchen (nach Verimpfung von Läusen) eine atypische Kurve (kurzes, 4 tages, unregelmäßiges Fieber mit Exitus); trotzdem war eine Fleckfieberinfektion anzunehmen, denn in diesem Falle ließen sich bei dem Tiere die für Fleckfieber typischen Veränderungen wenn auch nicht im Gehirn, so doch in den Nebennieren nachweisen. Bei der Infektion mit frischer Gehirnemulsion sahen wir nun neuerdings — in einem Versuche — einen ähnlichen Verlauf der Infektion (Exitus nach kurzem, unregelmäßigem Fieber). Die gleiche Gehirnemulsion erzeugte dagegen, nachdem sie 24 Stunden ge-



standen hatte, bei derselben Dosis und Applikationsart, das übliche Fieber ohne Exitus. Wir möchten daraus schließen, daß jene Infektionen mit akutem Verlauf und Exitus auf die Wirkung eines konzentrierten Virus, das sich beim Stehenlassen abschwächte, zurückzuführen ist. Nach Prowazek und Rocha-Lima<sup>5)</sup> genügen ja Bruchteile des Läuseinhaltes zur Infektion. Bei den erwähnten (mit Gehirnemulsion infizierten Tieren) betrug die Infektionsdosis 0,07 g Gehirn. Landsteiner und Hausmann<sup>6)</sup> erhielten aber noch mit 0,005 g Gehirn eine Infektion. Jedenfalls scheint unter Umständen das Virus im Gehirn und in der Laus (vielleicht auch im Blut\*) derartig angereichert oder verändert zu werden, daß es zu akuten unter toxischen Erscheinungen verlaufenden Infektionen beim Meerschweinchen führt.

Die Tatsache, daß die Beurteilung des einzelnen Tierversuches hinsichtlich der Diagnose „Fleckfieberinfektion oder nicht“ so schwierig ist, gab uns Veranlassung nach einer differential-diagnostischen Methode zu suchen, um beim Auftreten von Fieber dieses mit Sicherheit auf die gesetzte Fleckfieber-Infektion zurückführen zu können.

Wir haben zunächst bei einer größeren Anzahl infizierter Tiere und Kontrollen Leukocytenzählungen (vor, während und nach der Infektion) angestellt. Das Blutbild zeigte aber beim Meerschweinchen hinsichtlich der Zahl und Art der Leukocyten kein konstantes Verhalten, das eine Diagnose gestattet hätte. Bei den einzelnen Tieren und den einzelnen Untersuchungen kamen nach Zahl und Art ziemlich starke Schwankungen vor. Vielfach stellte sich allerdings nach der Infektion eine bald vorübergehende Leukocytose ein. Während des Fiebers änderte sich die Gesamtzahl der Leukocyten kaum; nur gegen Ende des Fiebers trat oft eine Vermehrung der Mononucleären auf. Fast regelmäßig stellte sich aber nach Ablauf des Fiebers eine Zunahme der Leukocyten ein. Die folgenden Zählungen geben ein Beispiel für diesen Typ.

Meerschw. III 260 wird am 5. I. 1921 mit 1 ccm einer virulenten Gehirnemulsion  $\frac{1}{15}$  ip. infiziert. Die Zahl der Leukocyten betrug:

5. I. 1921 vor der Infektion 9200, davon 50% Mononucl.; 49% Polynucl.; 1% Übergangsformen. (Temperatur 37,8).

10. I. 1921 5. Tag nach der Infektion 10 000, davon 54% Mononucl., 44% Polynucl., 2% Übergangsformen (Temperatur 38,7).

13. I. 1921. Beginn des Fiebers: 39,5° C.

15. I. 1921. 3. Fiebertag: 8800, davon 52% Mononucl.; 46% Polynucl.; 2% Übergangsformen (Temperatur 39,9).

19. I. 1921. 7. Fiebertag: 9600, davon 79% Mononucl., 20% Polynucl., 1% Übergangsformen (Temperatur 39,2).

22. I. 1921 entfiebert.

\*) Wie bereits in der erwähnten Arbeit von Otto und Dietrich angeführt ist, kommen beim Meerschweinchen derartig akut verlaufende Infektionen (Intoxikationen?) manchmal auch nach der Verimpfung von Blut von Fleckfieberkranken vor.

24. I. 1921. 3. fieberfreier Tag: 20 800 Leukocyt., davon 43% Mononucl., 56% Polynucl., 1% Übergangsformen.

6. II. 1921. 16. fieberfreier Tag: 11 600 Leukocyt., davon 50% Mononucl., 49% Polynucl., 1% Übergangsformen.

Bei anderen Tieren kamen ähnliche Leukocytenzahlen vor, eine Regel konnten wir indessen nicht feststellen.

In vereinzelt Fällen, wo sich schon während des Fiebers hohe Leukocytenwerte fanden, lag immer eine Mischinfektion vor. Ein starker Abfall der Leukocyten gegen Ende des Fiebers wurde bei den untersuchten Tieren regelmäßig bei letal endenden Infektionen beobachtet.

Differentialdiagnostisch sicher brauchbare Werte konnten wir sonst aus dem Blutbefund nicht gewinnen.

Wir haben daher versucht durch Injektionen von lebendem und inaktiviertem Virus bei den infizierten, fiebernden Tieren eine spezifisch anaphylaktische Reaktion zu erzielen. In der Tat trat auch mehrfach nach der ip. Injektion von 0.5 Gehirnemulsion  $\frac{1}{15}$  bei den bereits fiebernden Tieren eine meist am nächsten Tage deutliche Fiebersteigerung ein.

Bei Kontrolltieren ergab nun aber auch die Injektion von anderen Stoffen (Bouillon, Typhus-Impfstoff, norm. Gehirn) manchmal allerlei wechselnde Temperaturschwankungen, so daß wir auch diese Methode für diagnostische Zwecke nicht brauchbar fanden.

Die subkutane Injektion kleiner Dosen von x19-Bacillen hatte keinen Einfluß auf die Temperatur; sie und auch die intracutane Applikation führte zu keinen brauchbaren lokalen oder allgemeinen Reaktionen, die sich von denen bei einem normalen Tiere unterschieden hätten.

Daß die Weil-Felixsche Reaktion beim (infizierten und geheilten) Meerschweinchen negativ ausfällt, ist bekannt. Bei einigen Tieren, die allerdings meist ein zweites Mal zu Immunitätsprüfungen infiziert waren, konnten wir zwar geringe Titer für x19 feststellen (1 : 10 bzw. 1 : 20)\*, sonst fielen auch diese Untersuchungen wieder negativ aus.

Wir haben sodann unsere Versuche auf die Ermittlung einer Hornhautreaktion (ähnlich dem Paulschen Versuch mit dem Pockenvirus) gerichtet: Einritzen von infektiösem Material (Gehirnemulsion oder Blut) auf die Hornhaut des Meerschweinchens. Die Versuche verliefen negativ.

Es ist uns also bisher nicht gelungen, eine beim lebenden, infizierten Meerschweinchen brauchbare, für Fleckfieber differenzialdiagnostische Methode zu ermitteln.

Wir möchten bei dieser Gelegenheit noch erwähnen, daß wir auch im Gehirn der getöteten und der eingegangenen Tiere niemals spezifische Gebilde gefunden

\*) Auch das Blutserum eines Hammels, der längere Zeit mit virulenten Gehirnemulsionen von Meerschweinchen vorbehandelt war, zeigte vorübergehend einen Titer von 1 : 25 bzw. 1 : 50 gegenüber x 19-Bacillen.

haben, die ähnlich wie die Negrischen und Lentzchen Körperchen bei der Wut eine Diagnose gestatten. Dagegen sahen wir in den Gehirnschnitten, besonders in den „Herden“ oft zahlreiche — teilweise rickettsienähnliche — Granula (nach Giemsa-Färbung)\*). Sie erinnerte an gewisse Körperchen in der Cornea (Pockenkörperchen?) bei Vaccineinfektion bzw. an die „Pseudoguarnieri“ von Zuelzer und Ungermann?). Die gleichen Körperchen haben jedenfalls wohl schon Gavino und Girard in der Milz bei ihren fleckfieberinfizierten Affen vor sich gehabt. Sie fanden in den Milzabstrichen kleinste nur mit Giemsa-Färbung darstellbare Gebilde, die meistens in den Leukocyten, aber auch in den Mononucleären oder frei zwischen den Zellen lagen, und haben sie als Granula angesprochen.

### C. Versuche an Ratten und Kaninchen.

Aus den Untersuchungen von Nicolle und seinen Mitarbeitern, sowie von Doerr und Pick wissen wir, daß es bei Ratten und Kaninchen zu „infections inapparentes“ kommt (vergl. Doerr<sup>8</sup>).

Zur latenten Infektion bei Ratten können wir nachstehenden Beitrag liefern:

Am 5. II. 1920 wurde Ratte II mit 1,0 ccm einer Gehirnemulsion  $\frac{1}{15}$  von dem fiebernden, mit Fleckfiebervirus infizierten Meerschweinchen 3303 zugleich mit 2 Meerschweinchen (Nr. 3309 u. 3310) intraperitoneal geimpft. Während die beiden Meerschweinchen nach 8- bzw. 9-tägiger Inkubation mit typischem Fieber erkrankten, blieb die Ratte II ohne Erscheinungen. Sie wurde am 11. Tage nach der Infektion (als beide Meerschweinchen hohes Fieber zeigten), getötet. Von ihr wurden weiter infiziert:

Meerschweinchen 3315 mit 1,0 ccm defibr. Blut; erkrankte am 11. Tage mit Fieber; wurde am nächsten Tage getötet und weiter verimpft auf: Meerschweinchen 3331, Meerschweinchen 3332 und Meerschweinchen III 283 (letzteres hatte bereits einige Wochen vorher eine Fleckfieberinfektion mit typischem Fieber überstanden). (Jedes Tier erhielt 1,0 ccm Gehirnemulsion  $\frac{1}{15}$  ip.)

Meerschweinchen 3316 mit 1,5 ccm Gehirnemulsion  $\frac{1}{8}$ ; erkrankte am 15. Tage nach der Infektion mit typischem Fieber, das 10 Tage anhielt.

Ratte IV mit 1,5 ccm Gehirnemulsion  $\frac{1}{8}$ ; zeigte keine Erscheinungen.

Während Meerschweinchen 3331 und 3332 nach 9-tägiger Inkubation mit typischem Fieber erkrankten, blieb das Immuntier III 283 ohne Fieber.

\*) Wir haben dabei, einem Vorschlage von Dr. Gins folgend, die Schnitte nach der Differenzierung mit Aceton-Xylol 5—10 Minuten mit absolutem Alkohol, dem einige Tropfen gesättigter alkoholischer Eosinlösung zugesetzt war, nachbehandelt. Darauf folgte Einbringen in Xylol.

Meerschweinchen 3332 wurde am 12. Tage nach der Infektion (4. Fieberstag) getötet und mit 1 ccm seines Gehirns (Emulsion 1 : 15) 2 Meerschweinchen ip. infiziert:

Meerschweinchen 3341      Meerschweinchen 3342.

Beide Tiere erkrankten am 7. bzw. 8. Tage nach der Infektion mit typischem Fieber.

Aus den Versuchen geht einwandfrei hervor, daß das Gehirn und das Blut der Ratte II virulentes Fleckfiebertivirus enthielten. Es lag also hier eine „infektion inapparante“ vor. Von einigen anderen in gleicher Weise infizierten Ratten und Kaninchen gelang uns eine Weiterimpfung des Virus auf Meerschweinchen nicht.

Bemerkenswert ist in den oben angeführten positiven Versuchen, daß die Inkubationszeit des Virus nach einer Rattenpassage für die Meerschweinchen von 8—9 auf 11 bzw. 15 Tagen stieg. In der 2. Meerschweinchenpassage sank die Inkubationszeit wieder auf 9, in der 3. betrug sie 7 bzw. 8 Tage.

#### Kaninchenversuche.

Weil und Felix<sup>9)</sup> haben gefunden, daß das Serum der mit Gehirn fleckfieberinfizierter Meerschweinchen vorbehandelten Kaninchen den x19-Bacillus agglutiniert, einen Befund, den Kuczynski und Wolff<sup>10)</sup> an einem kleinen Material — wenn auch mit quantitativen Abweichungen — bestätigt haben. Da Doerr und Pick<sup>11)</sup> sich von dem Auftreten höherer Agglutinationswerte gegen die x19-Bacillen bei fleckfieberinfizierten Kaninchen nicht überzeugen konnten\*), schien uns eine Nachprüfung dieser Versuche angebracht.

Zunächst haben wir festgestellt, daß durch die einmalige (0,5 g) und mehrmalige (0,3 g 1. Tag + 0,5 g 2. bzw. 3. Tag) Vorbehandlung mit normalem Gehirn bei Kaninchen eine nennenswerte Steigerung des Titers für x 19-Bacillen nicht erzielt wurde. Alsdann haben wir 7 Kaninchen im Gewicht von 1900—2300 g mit Gehirnemulsion von fiebernden, fleckfieberinfizierten Meerschweinchen intraperitoneal behandelt. Die Titerbestimmung der Sera erfolgte jedesmal nach 2 stündigem Aufenthalt im Brutschrank von 37° C.

#### 1. Kaninchen 70.

x 19 = Titer vor der Behandlung: 1 : 5 +; 1 : 10 ±/+; 1 : 20 ±; 1 : 40 ±; 1 : 80 —.

Behandlung am 4. VIII. 1920: 1,5 ccm Gehirnemulsion  $\frac{1}{15}$  (= 0,3 g) von Meerschweinchen R. 3437 ip. Am 6. VIII. 1920: 2,5 ccm Gehirnemulsion  $\frac{1}{15}$  (= 0,5 g) von Meerschweinchen R. 3409 ip. Sa. 0,8 g.

Titer: Am 23. VIII. 1920: 1 : 5 +; 1 : 10 +; 1 : 20 ±; 1 : 40 ±; 1 : 80 —.  
Ergebnis: keine Steigerung.

\*) Auch Russ und Kirschner<sup>12)</sup> gelangten zu völlig negativen Resultaten.

2. Kaninchen 71.

x 19 = Titer vor der Behandlung: 1 : 5 +; 1 : 10 ±; 1 : 20 ±; 1 : 40 —.  
Behandlung am 4. VIII. 1920 und am 6. VIII. 1920 wie oben bei Kaninchen 70.  
Titer am 23. VIII. 1920: 1 : 5 +; 1 : 10 ±; 1 : 20 —.  
Ergebnis: keine Steigerung.

3. Kaninchen 76.

x 19 = Titer vor der Behandlung: 1 : 5 +; 1 : 10 ±; 1 : 20 —.  
Behandlung am  
21. X. 1920: 2,5 Gehirnemulsion  $\frac{1}{12}$  (0,625 g) von Meerschweinchen Sa II 3468  
22. X. 1920: 2,5 Gehirnemulsion  $\frac{1}{12}$  (0,625 g) von Meerschweinchen Sa I 3465.  
Sa. 1,25 g  
Titer am 1. XI. 1920: 1 : 5 +; 1 : 10 ±; 1 : 20 ±?; 1 : 40 —. Am 6. XI.  
1920: 1 : 5 +/+/+; 1 : 10 ±/±; 1 : 20 ±?; 1 : 40 —. Am 16. XI. 1920: 1 : 5 +;  
1 : 10 +; 1 : 20 ±; 1 : 40 ±?; 1 : 80 —. Am 23. XI. 1920: 1 : 5 +; 1 : 10 ±;  
1 : 20 ±; 1 : 40 —; 1 : 80 —.  
Ergebnis: schwache Steigerung.

4. Kaninchen 77.

x 19 = Titer vor der Behandlung: 1 : 5 ±; 1 : 10 —.  
Behandlung am  
22. X. 1920: 2,5 Gehirnemulsion  $\frac{1}{12}$  (= 0,625 g) von Meersch. Sa I 3465.  
23. X. 1920: 2,5 Gehirnemulsion  $\frac{1}{12}$  (= 0,625 g) von Meersch. Sa I 3466  
Sa. = 1,25 g  
Titer am 27. X. 1920: 1 : 5 ±; 1 : 10 —. Am 1. XI. 1920: 1 : 5 ±; 1 : 10 ±;  
1 : 20 —. Am 6. XI. 1920: 1 : 5 ++; 1 : 10 +/+/+; 1 : 20 ±; 1 : 40 —. Am  
16. XI. 1920: 1 : 5 +; 1 : 10 +/+/+; 1 : 20 +; 1 : 40 ±; 1 : 80 —?; 1 : 160 —.  
Am 23. XI. 1920: 1 : 5 ±; 1 : 10 —?; 1 : 20 —.  
Ergebnis: deutliche Steigerung.

5. Kaninchen 47.

x 19 = Titer vor der Behandlung: 1 : 5 —.  
Behandlung am  
1. XI. 1920 = 2,5 ccm Gehirnemulsion  $\frac{1}{12}$  (= 0,625 g) von Meersch. Sa I 3476 ip.  
2. XI. 1920 = 2,5 ccm Gehirnemulsion  $\frac{1}{12}$  (= 0,625 g) von Meersch. Sa II 3478 ip.  
Sa: 1,25 g  
Titer am 6. XI. 1920: 1 : 5 ±; 1 : 10 —; 1 : 20 —. Am 12. XI. 1920: 1 : 5 +;  
1 : 10 +; 1 : 20 +; 1 : 40 ±; 1 : 80 ±?; 1 : 160 —. Am 17. XI. 1920: 1 : 5 +;  
1 : 10 +; 1 : 20 ±; 1 : 40 ±?; 1 : 80 —?; 1 : 160 —. Am 24. XI. 1920: 1 : 5 +;  
1 : 10 +; 1 : 20 +; 1 : 40 ±; 1 : 80 ±; 1 : 160 —. Am 5. XII. 1920: 1 : 5 +;  
1 : 10 ±; 1 : 20 —. Am 20. XII. 1920: 1 : 5 ±; 1 : 10 —.  
Ergebnis: deutliche Steigerung.

6. Kaninchen 48.

x 19 = Titer vor der Behandlung: 1 : 5 +; 1 : 10 ±; 1 : 20 —.  
Behandlung 1. XI. 1920 und 2. XI. 1920 wie bei Kaninchen 47.  
Titer am 6. XI. 1920: 1 : 5 ±; 1 : 10 —; 1 : 20 —. Am 12. XI. 1920: 1 : 5 ±/±/±,  
1 : 10 ±; 1 : 20 —?; 1 : 40 —. Am 17. XI. 1920: 1 : 5 ++; 1 : 10 +/+/+;  
1 : 20 +/+/+; 1 : 40 +; 1 : 80 +; 1 : 160 —?. Am 24. XI. 1920: 1 : 5 +; 1 : 10 ±;  
1 : 20 ±; 1 : 40 ±?; 1 : 80 —. Am 5. XII. 1920: 1 : 5 ±; 1 : 10 —.  
Ergebnis: deutliche Steigerung.

## 7. Kaninchen 172.

x 19 = Titer vor der Behandlung: 1 : 5 +; 1 : 10  $\pm$ ; 1 : 20 —?; 1 : 40 —.  
Behandlung am

29. XI. 1920: 1,5 ccm Gehirnemulsion  $\frac{1}{15}$  (= 0,3 g) von Meersch. R. 3503

30. XI. 1920: 2,5 ccm Gehirnemulsion  $\frac{1}{15}$  (= 0,5 g) von Meersch. R. 3504.

Sa. 0,8 g.

Titer am 4. XII. 1920: 1 : 5 +; 1 : 10  $\pm$ ; 1 : 20 —; 1 : 40 —. Am 9. XII. 1920: 1 : 5 +; 1 : 10  $\pm$ ; 1 : 20 —; 1 : 40 —. Am 14. XII. 1920: 1 : 5 +; 1 : 10  $\pm$ ; 1 : 20  $\pm$ ?; 1 : 40 —?; 1 : 80 —. Am 20. XII. 1920: 1 : 5  $\pm$ ; 1 : 10 —; 1 : 20 —.

Ergebnis: Keine nennenswerte Steigerung.

Von 7 Kaninchen zeigten also 3, von denen eins bereits von vornherein einen höheren Normaltiter für x 19-Bacillen hatte, keine nennenswerte, 1 eine schwache und 3 eine deutliche Steigerung des Titers für x 19-Bacillen (bis zum Titer von 1 : 40 bzw. 1 : 80). Da sich zunächst ergab, daß die „positiven“ Tiere größere Mengen Gehirn erhalten hatten, als die „negativen“, so haben wir aus diesem Grunde erneut 2 Kaninchen mit größeren Dosen normalen Gehirns behandelt:

Kaninchen 802. Titer f. x 19 = Bacillen am 2. III. 1921. 1 : 5  $\pm$ ; 1 : 10 —?; 1 : 20 = —.

Behandlung: 2. III. 2,5 ccm normalen Meersch.-Gehirn (1:12) (= 0,625 g)

3. III. 3,0 ccm normalen Meersch.-Gehirn (1:12) (= 0,75 g)

Sa. 1,375 g.

Titer für x 19 = Bacillen: am 7. III. 1 : 5  $\pm$ ; 1 : 10 —; 1 : 20 —. Am 14. III.: 1 : 5  $\pm$ ; 1 : 10 —; 1 : 20 —. Am 17. III. 1 : 5  $\pm$ ; 1 : 10 —; 1 : 20 —. Am 21. III.: 1 : 5  $\pm$ ?; 1 : 10 —; 1 : 20 —.

Ergebnis: keine Steigerung.

Kaninchen 808. Titer f. x 19 = Bacillen. Am 2. III. 1921: 1 : 5  $\pm$ ?; 1 : 10 —.

Behandlung am 2. III.: 2,5 ccm normal. Meersch.-Gehirn 1:12 (= 0,625 g)

am 3. III.: 3,0 ccm normal. Meersch.-Gehirn 1:12 (= 0,75 g)

Sa. 1,375 g

Titer für x 19 Bacillen. Am 7. III.: 1 : 5  $\pm$ ?; 1 : 10 —; 1 : 20 —. Am 14. III.: 1 : 5 +; 1 : 10  $\pm$ ; 1 : 20 —. Am 17. III.: 1 : 5  $\pm$ ; 1 : 10  $\pm$ ; 1 : 20  $\pm$ ?; 1 : 40 —. Am 21. III.: 1 : 5  $\pm$ ; 1 : 10  $\pm$ ; 1 : 20  $\pm$ ?; 1 : 40 —.

Ergebnis: geringe Steigerung.

Die Behandlung der Kaninchen mit größeren Dosen normaler Gehirnemulsion ergab demnach in einem Falle ein geringes Steigen des Titers, in dem anderen hatte sie ein völlig negatives Ergebnis. Von der Menge des injizierten Gehirns konnte also die nach Verimpfung virulenten Gehirns beobachtete deutliche Titersteigerung nicht abhängen. Dafür spricht auch der Umstand, daß Ruß und Kirschner negative Resultate bei der Verimpfung virulenten Materials trotz hoher Dosen (0,3 g + 0,6 g + 0,9 g = 1,8 g) erhalten haben, während wir — wie aus den späteren Versuchen hervorgeht (siehe S. 5 u. 6) auch bei einmaliger Injektion von 0,5 bzw. 0,6 g Gehirns schon positive Befunde erzielt haben.



Wir müssen demnach annehmen, daß (im Gegensatz zur Behandlung mit normalem Gehirn) die Injektion von virulentem Gehirn eine Titersteigerung für x 19-Bacillen hervorrufen kann. Es war nun noch die Frage zu klären, weshalb sie bei einem Teile der Tiere ausblieb.

Wir haben nun zunächst diejenigen Tiere, welche auf die erste Behandlung mit virulentem Material keine Titersteigerung zeigten, nochmals mit einer größeren Dosis virulenten Gehirns nachbehandelt, um zu prüfen, ob vielleicht bei der ersten Behandlung der Anstieg infolge zu geringer Infektionsdosis ausgeblieben war.

Kaninchen 70 und 71 erhielten nochmals 0,6 g virulentes Gehirn von Meerschweinchen R. 3442 ip.

Eine Titersteigerung trat nicht ein. Die Tiere wurden dann an zwei aufeinander folgenden Tagen zum drittenmal mit 0,3 + 0,5 (= 0,8 g) Gehirn behandelt, worauf bei einem der Titer zwar gering anstieg, aber nicht oder nur unwesentlich den Anfangstiter überschritt.

Kaninchen 70. Titer am 23. VIII.: 1 : 5 +; 1 : 10 +; 1 : 20 ±; 1 : 40 ±; 1 : 80 —.

2. Behandlung am 23. VIII.

Titer am 7. IX.: 1 : 1 +; 5 : 10 +; 1 : 20 ±/+; 1 : 40 ±?. Am 1. X.: 1 : 5 +; 1 : 10 ±; 1 : 20 —; 1 : 40 —.

3. Behandlung: 2. X. und 4. X. mit Gehirn von Meerschw. R. 3460 + R. 3459.

Titer am 18. X.: 1 : 5 +; 1 : 10 +; 1 : 20 +; 1 : 40 ±; 1 : 80 —. Am 5. XI.: (krank?) 1 : 5 ±; 1 : 10 —?; 1 : 20 —; 1 : 40 —; 1 : 80 —.

Kaninchen 71. Titer am 23. VIII.: 1 : 5 +; 1 : 10 ±; 1 : 20 ±; 1 : 40 —.

2. Behandlung am 23. VIII.

Titer am 7. IX.: 1 : 5 +; 1 : 10 +; 1 : 20 ±?; 1 : 40 —. Am 1. X.: 1 : 5 +; 1 : 10 ±; 1 : 20 —; 1 : 40 —.

3. Behandlung am 2. X. und 4. X. mit Gehirn von Meerschw. R. 3460 u. R. 3459.

Titer am 16. X.: 1 : 5 +; 1 : 10 ±/+; 1 : 20 ±; 1 : 40 ±; 1 : 80 —.

20. X. †.

Beide Tiere vertrugen übrigens die 3. Behandlung schlecht. Das eine ging ein, das andere machte längere Zeit einen sichtlich kranken Eindruck. Eine Nachbehandlung mit den Salzwedeler Stämmen, wie sie auf Grund der gleich zu erwähnenden Ergebnisse angebracht gewesen wäre, konnte daher nicht stattfinden.

Bei der weiteren Nachprüfung der oben erwähnten Frage hat sich nämlich die interessante Tatsache ergeben, daß diejenigen Kaninchen, welche eine Titersteigerung zeigten, mit unseren frisch aus dem Menschen isolierten Stämmen Salzwedel I und Salzwedel II infiziert waren, während zur Injektion bei den „negativen“ Kaninchen unser alter Stamm Reinickendorf, der bereits seit Jahren nur durch Meerschweinchen gegangen ist, benutzt wurde. Dieses Virus scheint sich also so an das Meerschweinchen angepaßt zu haben, daß es bei

Kaninchen nicht mehr antigen wirkt. Aus der eingangs erwähnten Tatsache, daß die 3 Stämme gegeneinander immunisierten, geht aber hervor, daß es für Meerschweinchen noch genügend pathogen ist. Die negativen Befunde von Doerr und Pick, sowie von Russ und Kirschner erklären sich also vielleicht dadurch, daß diesen Autoren alte Meerschweinchenpassagestämmen zur Verfügung standen.

Die Tatsache, daß die Injektion von genügend virulentem Gehirn bei Kaninchen eine Titersteigerung hervorruft, wird man auf eine latent bleibende Infektion zurückführen müssen. Trifft diese Annahme zu, so wird sie mit der Beobachtung von Otto und Dietrich<sup>4)</sup> in Zusammenhang zu bringen sein, die auch bei einem (von 3) Kaninchen nach Vorbehandlung mit der *Rickettsia Prowazeki* einen Titeranstieg auf 1 : 50 ± für x 19-Bacillen feststellen konnten.\*)

Nachdem wir somit eine Erklärung für die voneinander abweichenden Befunde der einzelnen Autoren gegeben haben, möchten wir noch über eine Reihe weiterer Versuche an Kaninchen kurz berichten.

Zunächst prüften wir, ob ein Kaninchen, welches positiv reagiert hatte, nach längerer Zeit auf die wiederholte Injektion von wirksamem Virus erneut mit Agglutininbildung antwortet.

Kaninchen 48. Erste Infektion 1. XI. 1920 (siehe oben). Titer am 2. II. 1921 (ist abgesunken auf): 1 : 5 ±; 1 : 10 —.

2. Behandlung 2. II. 1921: 0,5 g Gehirn von Meerschweinchen 3584 (Sa II).

Titer am 7. II. 1921: 1 : 10 ±; 1 : 20 ±; 1 : 40 —. Am 12. II. 1921: 1 : 10 +; 1 : 20 ±; 1 : 40 —. Am 17. II. 1921: 1 : 10 +; 1 : 20 ±; 1 : 40 —. Am 22. II. 1921: 1 : 10 ±; 1 : 20 —.

Ergebnis: Schwache, aber deutliche erneute Steigerung des Titers.

Eine wesentlich stärkere Steigerung des Titers gegenüber x 19-Bacillen trat dagegen ein, als wir ein Kaninchen, das früher auf die Injektion von normalem Gehirn, wenn auch nur wenig reagiert hatte, später mit virulentem Gehirn nachbehandelten (siehe folgendes Protokoll).

Kaninchen 174. Titer gegen x 19 = Bacillen; 1 : 5 —.

a) 6. I. 1921: Behandlung mit normalem Gehirn (0,5 g) intraperitoneal.

Titer am 11. I. 1 : 5 —. Am 17. I. 1 : 5 —. Am 23. I. 1 : 5 ±; 1 : 10 ±?; 1 : 20 —. Am 2. II. 1 : 5 —.

b) 2. II. 1921. Behandlung mit virulentem Gehirn (0,5 g) von Meersch. Sa II 3584 ip.

Titer am 7. II.: 1 : 5 —; 1 : 10 —. Am 12. II.: 1 : 20 +; 1 : 40 ±; 1 : 80 —. Am 17. II.: 1 : 20 ±; 1 : 40 ±?; 1 : 80 —. Am 22. II.: 1 : 20 ±; 1 : 40 —; 1 : 80 —. Am 28. II.: 1 : 5 +; 1 : 10 ±?; 1 : 20 —. Am 10. III.: 1 : 5 ±; 1 : 10 —?; 1 : 20 —.

\*) Unsere damaligen Titrationen begannen wir mit den Serumverdünnungen 1 : 50. Nach unseren jetzigen Erfahrungen können uns also bei den beiden anderen Kaninchen geringe Titersteigerungen entgangen sein. Weitere Versuche mit der *Rickettsia Prowazeki* an Kaninchen erscheinen uns dringend erforderlich.

Weitere Versuche richteten sich dann auf das Verhalten der Kaninchen, die auf die Injektion mit virulenter Gehirnemulsion reagiert hatten, gegenüber der späteren Behandlung mit x 19-Bacillen.

**Kaninchen 77.** Titer am 4. II. 1921: 1 : 5 — (früher, 16. XI. 1920, 1 : 80  $\pm$ ). Am 5. II.  $\frac{1}{100}$  Öse Prot. x 19 ip.

Titer am 10. II.: 1 : 40 +; 1 : 80  $\pm$ ; 1 : 160  $\pm$ ?; 1 : 320 —. Am 16. II.: 1 : 40 +++; 1 : 80 ++; 1 : 160  $\pm$ ; 1 : 320  $\pm$ ; 1 : 640 —. Am 21. II.: 1 : 40 +++; 1 : 80 +++; 1 : 160 ++; 1 : 320  $\pm$ . Am 28. II.: 1 : 40 +++; 1 : 80 +++; 1 : 160 +; 1 : 320  $\pm$ . Am 10. III.: 1 : 40 +; 1 : 80  $\pm$ ; 1 : 160 —?; 1 : 320 —.

Ähnlich verlief die Agglutinationskurve bei Kaninchen 47 (früher ebenfalls (s. oben) mit Fleckfiebergehirn vorbehandelt) und bei den beiden normalen Kaninchen 79 und 173. Bei dem Kaninchen 47 stieg der inzwischen abgeklungene Titer von 1 : 5 — auf 1 : 160 ++; 1 : 320  $\pm$ , beim Kaninchen 79 von 1 : 10  $\pm$  auf 1 : 160 ++ 1 : 320  $\pm$ ; und beim Kaninchen 173 von 1 : 5  $\pm$  auf 1 : 160 +; 1 : 320 +; 1 : 640  $\pm$ . Es reagierten also normale und mit Fleckfiebertier vorbehandelte Tiere gleich stark auf die spätere Injektion von Proteus x-Bacillen.

Andererseits reagierten Kaninchen, die bereits mit x-Bacillen vorbehandelt waren, später auf die Injektion mit Fleckfiebertier ebenso stark wie normale Tiere, wie das folgende Beispiel zeigt:

**Kaninchen 79** (siehe oben): Titer am 23. X. 1920: 1 : 10  $\pm$ .

a) Behandlung mit Proteus x 19-Bacillen; am 23. X. 1920:  $\frac{1}{100}$  Öse ip; Titer am 8. XI. 1920: 1 : 320  $\pm$ . Am 2. II. 1921: 1 : 5 —?.

b) Nachbehandlung mit Fleckfiebertier Sa II. Am 2. II. 1921: 0,6 g virulentes Gehirn von Meerschw. 3584 (Sa II) ip.

Titer am 7. II.: 1 : 20 +; 1 : 40  $\pm$ ; 1 : 80 —. Am 12. II.: 1 : 20 +; 1 : 40  $\pm$ ; 1 : 80  $\pm$ ?; 1 : 160 —. Am 17. II.: 1 : 20 +; 1 : 40  $\pm$ ; 1 : 80 —. Am 22. II.: 1 : 20  $\pm$ ; 1 : 40  $\pm$ ; 1 : 80 —. Am 28. II.: 1 : 20  $\pm$ ; 1 : 40 —; 1 : 80 —.

Der Agglutinationstiter stieg also trotz der früheren Behandlung mit x-Bacillen in gleicher Weise wie bei den normalen Tieren. Es geht aus diesem Versuch und den Protokollen der Kaninchen 47 und 77 hervor, daß die Agglutininbildung nach der Behandlung mit Fleckfiebertier nichts mit der nach x 19-Bacilleninjektion zu tun hat.

Konnten wir also die Beobachtungen von Weil und Felix in gewissem Sinne bestätigen, so zeigten uns weitere Untersuchungen, daß auch Doerr & Pick insofern Recht haben, als die Titersteigerung der behandelten Kaninchen sich bei einigen Seris nicht allein auf eine solche für die x-Bacillen beschränkte. Wir müssen es uns versagen, alle Protokolle in extenso hier wiederzugeben und beschränken uns darauf, die Hauptresultate, welche bei der Agglutination mit 2 unspezifischen Proteusstämmen (Nr. 9 und 38 903), ferner

mit Vibrio X, Typhus-, Coli- und Shiga-Bacillen, sowie mit Staphylokokken erzielt wurden, kurz wiederzugeben.

Die Austitrierung der Sera vorbehandelter Kaninchen gegenüber Staphylokokken und Shiga-Bacillen ergab im allgemeinen keinen Unterschied zwischen den Tieren, die mit normalem, und denen, die mit virulentem Gehirn behandelt waren. Eine nennenswerte Steigerung des Titers trat bei keinem Tier ein.

Auch bei der Titerbestimmung gegenüber Typhusbacillen ergab sich im allgemeinen kein Titeranstieg; indessen reagierten 2 Kaninchen (76 und 48), von denen eins von vornherein einen höheren Titer für Typhusbacillen besaß, auf die Injektion von Fleckfiebergehirn mit einer deutlichen Titersteigerung. Bei Kaninchen 76 hob sich der Titer von 1 : 10 — auf 1 : 40  $\pm$  und beim Kaninchen 48 von 1 : 320  $\pm$  auf 1 : 1280  $\pm$ . Kaninchen 76 war mit Virus Salzwedel I und II, Kaninchen 48 mit Virus Salzwedel I behandelt. Ersteres hatte gegenüber x 19-Bacillen schwache, letzteres deutliche Agglutinine gebildet.

Agglutinine gegenüber Coli-Bacillen traten in keinem Falle auf.

Eine auffallende Titersteigerung gegenüber Vibrionen zeigten schon die Sera der mit normalem Gehirn behandelten Kaninchen. So stieg z. B. bei den Kaninchen 174 und 807 der Titer von 1 : 10 + auf 40 +. Daß auch bei den Kaninchen, die Injektionen von Fleckfiebergehirn erhalten hatten, ein Anstieg des Titers für Vibrionen eintrat, kann daher nicht überraschen. Als Beispiel einer solchen Titersteigerung für den Vibrio X sei das Protokoll des Kaninchens 79 angeführt.

23. X. 1920. Titer für Proteus x 19: 1 : 10  $\pm$ ; für Vibrio X: 1 : 10 +; 1 : 20  $\pm$ ; 1 : 40  $\pm$ ; 1 : 80 —.

Frühere Behandlung: 23. X. 1920. Injektion von  $\frac{1}{100}$  Öse Proteus ip.

8. XI. 1920. Titer für Proteus x 19: 1 : 160  $\pm$ ; 1 : 320  $\pm$ ; für Vibrio X: 1 : 20  $\pm$ ; 1 : 40 —.

[NB. Von 5 mit Proteus x 19 behandelten Tieren reagierten im übrigen 3 später auch gegen Vibrio X (bis 1 : 40 bzw. 1 : 80 +)].

2. II. 1921: Titer für Proteus x 19: 1 : 5 —?; für Vibrio X: 1 : 5  $\pm$ ; 1 : 10  $\pm$ ; 1 : 20 —. Am gleichen Tage:

Injektion von 0,5 ccm virulentem Gehirn von Meerschw. 3584 ip.

7. II. 1921: Titer für Proteus x 19: 1 : 20 +; 1 : 40  $\pm$ ; 1 : 80 —. für Vibrio X: 1 : 20 +; 1 : 40 +; 1 : 80  $\pm$ ?; 1 : 160 —.

12. II. 1921: Titer für Proteus x 19: 1 : 20 +; 1 : 40  $\pm$ ; 1 : 80  $\pm$ ?; 1 : 160 —; für Vibrio X: 1 : 20 ++; 1 : 40 ++; 1 : 80 +; 1 : 160  $\pm$ ; 1 : 320 —.

17. II. 1921: Titer für Proteus x 19: 1 : 20 +; 1 : 40  $\pm$ ; 1 : 80 —; für Vibrio X: 1 : 20 +; 1 : 40 +; 1 : 80  $\pm$ ; 1 : 160 —.

22. II. 1921: Titer für Proteus x 19: 1 : 20  $\pm$ ; 1 : 40  $\pm$ ; 1 : 80 —; für Vibrio X: 1 : 20 +; 1 : 40  $\pm$ ; 1 : 80 —.

Mit besonderem Interesse haben wir das Verhalten der unspezifischen Proteusstämmen gegenüber den Kaninchenseris verfolgt. Wir verwandten zu diesen Untersuchungen die Proteusstämmen 38 903 und 9, welche von einem x 19-Immunsrum fast bis zur Titergrenze mit

agglutiniert wurden und also zur Gruppe II von Braun-Salomon gehörten. Stamm 38903 war uns seinerzeit von Herrn Prof. Braun-Frankfurt freundlichst überlassen worden. Stamm 9 wurde aus einer angeblichen „Mäusetyphuskultur“ gezüchtet, die dem Institut zur Prüfung übersandt war. Beide Kulturen wurden von Fleckfieberkrankenserum nicht wesentlich beeinflußt.

Die Prüfung beider Stämme mit den Kaninchenseren ergab nun folgendes. Die Sera der mit normalem Gehirn vorbehandelten Kaninchen agglutinierten die Stämme gar nicht oder höchstens geringgradig. Nur in einem Falle (Kaninchen 808) steigerte sich der Titer deutlicher, und zwar für 38903 von 1 : 5 +; 1 : 10 – auf 1 : 10 +; 1 : 20 +; 1 : 40 – und für Proteus 9 von 1 : 5 – auf 1 : 10 +; 1 : 20 ±; 1 : 40 –.

Es ist bemerkenswert, daß in diesem Falle der Titer außerdem noch für Vibrio X und auch für x 19-Bacillen gering gesteigert war (s. oben S. 4).

Die Sera derjenigen mit Fleckfiebergehirn vorbehandelten Kaninchen, welche eine mehr oder weniger deutliche Steigerung für x 19-Bacillen aufwiesen, verhielten sich zu den unspezifischen Stämmen folgendermaßen:

Serum Kan. 48 zeigte einen geringen Titeranstieg nur für Proteusstamm 9 von 1 : 10 – auf 1 : 40 ±;

Serum Kan. 47, 76, 77 und 174 zeigten für beide Stämme eine geringe Steigerung, und zwar für Stamm 38903 von 1 : 10 ± auf 1 : 20 ± bzw. 1 : 40 ± und für Stamm Proteus 9 von 1 : 10 – (bzw. 1 : 10 +) auf 1 : 40 ±? bzw. 1 : 40 ±.

Es fand sich also bei fast allen „positiven“ Kaninchen auch eine leichte Steigerung gegenüber den unspezifischen Proteusstämmen. Sie stand aber in keinem direkten Zusammenhang mit der Agglutininbildung für die x 19-Bacillen, denn gerade die Sera 47 und 48, welche einen relativ hohen Titer für die x 19-Stämme zeigten, wiesen keine entsprechend hohe Steigerung für die unspezifischen Proteusarten auf.

Bezüglich des teilweise beobachteten Titeranstieges gegenüber unspezifischen Proteus- und anderen Bakterienstämmen konnten wir also einen ausschließlichen Zusammenhang mit der Behandlung der Kaninchen mit Fleckfiebervirus nicht feststellen, immerhin ist es bemerkenswert, daß gerade gegenüber den beiden unspezifischen Proteusstämmen der Gruppe II von Braun und Salomon geringfügige Titeranstiege fast regelmäßig eintraten.

Erwähnen möchten wir zum Schlusse noch, daß wir auch Austitrierungen der Sera gegenüber einer uns als „O-Form“ von Herrn Dr. Lewy-Berlin (Charité) freundlichst überlassenen x 19-Kultur vorgenommen haben. Mit dieser erhielten wir im Vergleich zu unserem x 19-Stamm bei den Seris der mit virushaltigem Gehirn behandelten Kaninchen

anfangs etwas höhere Agglutinationswerte; später zeigte sich kein Unterschied. Es ergab sich aber gleichzeitig, daß die Kultur bei uns schon nach dem ersten Überimpfen teilweise als H-Form wuchs\*).

#### D. Rickettsienzüchtungsversuche.

Kuczynski hat vor Jahresfrist<sup>13)</sup> berichtet, daß es ihm gelungen sei, die Rickettsia Prowazecki, deren Bedeutung als Erreger des Fleckfiebers in neuerer Zeit durch die Untersuchungen von Weigl (Ref. bei Oppenheimer-Rona<sup>14)</sup>) in weiterem Maße gesichert erscheinen muß\*\*), aus dem Gehirn fleckfieberinfizierter Meerschweinchen in Meerschweinchen- bzw. Menschenplasma, das mit Amidbouillon versetzt war („lymphadaptiertes Plasma“) zu züchten. Die Züchtung geschah unter Anlehnung an die bekannte Kollodiumsackmethode von Metschnikoff und die Versuchstechnik von Schmitz<sup>15)</sup> in Glasröhrchen, die auf dem einen (stumpfen) Ende mit Collodium verschlossen, auf der anderen Seite zu einer feinen Spitze ausgezogen sind. Zur Beimpfung und Füllung der sterilisierten Röhrchen bricht man von ihrem spitzen Ende ein Stückchen ab und führt durch die Öffnung die feine Kanüle einer 2 ccm-Pravazspritze ein. In diese Spritze hat man vorher 1,8 ccm Nährlösung (bestehend aus einem 20% Amidbouillon †) haltenden Plasma) + 0,2–0,3 ccm einer infektiösen Gehirnemulsion (1 : 12 bzw. 1 : 15) eingezogen und durch vorsichtiges Schwenken der Spritze gut gemischt. Mit dieser Mischung ††) werden die Röhrchen gefüllt. Nachdem die

\*) Nachtrag. Neuerdings haben auch Friedberger und Schiff (Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 13) berichtet, daß sie nach Verimpfen von Passagevirus von Meerschweinchen regelmäßig bei Kaninchen eine nicht unbeträchtliche Titersteigerung für die O-Form des x 19-Bacillus, nicht für andere Bakterien beobachtet haben. Auch sie erhielten gegenüber dem gewöhnlichen x 19-Stamme geringere Wirkung. Wir sahen auffallend hohe Titer nur gegenüber unserem x 19-Carbolstamm. Wir haben diese Titer aber nicht hier angeführt, da sich zeigte, daß manchmal auch schon normale Kaninchensera diese Kultur, die zur Spontanagglutination neigte, stark beeinflussten und daß andererseits auch nach Behandlung mit normalem Gehirn verhältnismäßig hohe Agglutinationswerte für diese Form des x 19-Bacillus auftreten können. Überhaupt wird ja die Agglutinierbarkeit der x-Bakterien durch den Carbolgehalt der Nährböden stark beeinflusst. (Vgl. Börnstein, diese Zeitschr., 92, Heft 3, 1921).

\*\*) Weigl ist es bekanntlich gelungen, Läuse von der Analöffnung aus mit der Rickettsia Prowazecki zu infizieren. Während er in völlig flecktyphusfreier Gegend seine Züchtungsversuche (Passagen von Laus zu Laus) fortsetzte, verletzte er sich mit einer Nadel, die die 6. Passage der Rickettsia Prow. enthielt und erkrankte nach 18 Tagen an Fleckfieber. Gesunde Läuse, die mit seinem Blut gefüttert wurden, bekamen die Rickettsia Prow. im Darm.

†) Herr Dr. Kuczynski hatte die Freundlichkeit, uns Proben seiner Amidbouillon zur Verfügung zu stellen.

††) Bei einem Teil unserer Versuche verwandten wir nach den ersten negativen Ergebnissen statt Amidbouillon auf Vorschlag von Dr. Kuczynski auch Ringerlösung.

der Meerschweinchen, Ratten und Kaninchen, sowie zur Rickettsienfrage. 15

feine Öffnung am spitzen Ende mit Siegelack verschlossen ist, werden sie in die Bauchhöhle eines laparotomierten Meerschweinchens versenkt.

Kuczynski gelang in dieser Weise die Züchtung der Rickettsia fast regelmäßig nach 3—10 tägigem Verweilen der Röhrrchen in abdomine. Jedenfalls traten in der Nährflüssigkeit Körperchen auf, die Kuczynski auf Grund ihres Aussehens und von Tierversuchen als Rickettsien angesprochen hat. Allerdings hat der eine von uns (Otto) in der Diskussion zu dem Vortrage Kuczynskis (am 1. 4. 20 in der Berliner Pathologischen Gesellschaft) bereits hervorgehoben, daß sich die demonstrierten Gebilde in den Kulturen wegen ihres abweichenden Aussehens nicht so ohne weiteres als Rickettsien ansprechen lassen und daß — wie dies auch Kuczynski selbst andeutete — die Tierversuche noch nicht als abgeschlossen gelten konnten.

Wir haben Züchtungsversuche in der beschriebenen Form in der Zeit von April 1920 bis zum Januar 1921 im ganzen 15 mal angestellt, und zwar mit den obengenannten Virusstämmen Reinickendorf (11 mal), Salzwedel I und II (je 2 mal). Teilweise führten wir bei demselben „Ammentier“ auch Kontrollröhrrchen mit ein. Diese Kontrollröhrrchen enthielten die gleiche Nährflüssigkeit, aber statt des Fleckfiebergehirns:

2 mal normale Gehirnemulsion,

2 mal inaktiviertes Virus (auf 100° erhitzte infektiöse Gehirnemulsion) und

1 mal Bakterien (Proteus x-Bacillen).

In 4 weiteren Versuchsreihen haben wir den „Ammentieren“ ausschließlich 2—3 Kontrollröhrrchen mit Nährflüssigkeit und normalem Gehirn (statt des infektiösen Gehirns) einverleibt.

In allen Fällen, in denen zur Züchtung infektiöses Gehirn verwandt ist, wurden mit derselben Gehirnemulsion 2, im Versuch XV 4 Meerschweinchen intraperitoneal infiziert. Mit einer Ausnahme zeigten diese 32 Meerschweinchen typischen Fiebertverlauf. Sie sind teilweise auch zu Passageversuchen bzw. Immunitätsprüfungen, die alle positiv ausfielen, verwandt worden. Nur in dem einen Falle (Versuch R III vom 20. 4. 20) ist das eine Tier ausgefallen (Tod an interkurrenter Krankheit), während das zweite typisch erkrankte. Es kann also keinem Zweifel unterliegen, daß wir in allen 15 Versuchen virulentes Gehirn zu den Züchtungsversuchen benutzt haben.

Mit Ausnahme des Versuches R XI (vom 18. 1. 21), auf den wir später noch zurückkommen, wurden die Ammentiere am 6.—10. Tage getötet und der Inhalt der Röhrrchen in der Regel wie folgt verarbeitet: Nach vorsichtigem Durchstechen der Membran am Ende der Röhrrchen, die dem frisch getöteten „Ammentier“ entnommen waren, wurde ihr Inhalt in eine 2 ccm-Spritze aufgesaugt. Es wurden sodann

1. ein Dunkelfeldpräparat und

Generated on 2019-08-03 13:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uc1.b3788974  
Public Domain in the United States; Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access\_use#pd-us-google

2. ein Giemsapräparat angelegt. Ferner wurde

3. 0,2 ccm in ein bereit gehaltenes Röhrchen mit 1,8 ccm Nährflüssigkeit gespritzt und bei einem neuen Ammentier eingebracht, schließlich wurde

4. ein Tropfen auf Agar und in Bouillon ausgesät.

Der Restinhalt der Röhrchen wurde vereinigt und je nach der Menge 1–2 Meerschweinchen intraperitoneal eingespritzt (0,5 bzw. 1,0 ccm).

In dem Dunkelfeld fanden wir niemals Rickettsien.

In den gefärbten Präparaten sahen wir „Körperchen“, die den von Kuczynski demonstrierten Gebilden sehr ähnlich sahen. Daß es sich bei unsern „Körperchen“ nicht um Rickettsien handelte, ging daraus hervor, daß wir sie in keinem Falle umfärben konnten und daß wir sie — wenn meist auch weniger deutlich — auch in den Kontrollröhrchen (mit normalem Gehirn usw.) fanden\*).

In den neu beimpften Röhrchen traten die Gebilde, die wir als Niederschläge im Plasma ansprechen, gleichfalls auf. Sie zeigten das gleiche Verhalten wie in den primären.

Die Tierversuche verliefen (mit einer Ausnahme) sämtlich negativ. Wohl zeigten die Tiere ab und zu Temperatursteigerungen, doch waren diese stets unregelmäßig und atypisch. In keinem Falle erwies sich ein injiziertes Tier (auch wenn es ein unregelmäßiges Fieber gezeigt hatte) immun gegen die spätere Infektion mit Fleckfiebertivirus.

Die Temperatursteigerungen traten übrigens vereinzelt auch bei den Kontrollversuchen, wo nur normales Gehirn verimpft war, ein. Wie wir feststellen konnten, beruhten sie größtenteils auf einer latenten Seuche der Versuchstiere, in seltenen Fällen vielleicht auf einer bakteriellen Verunreinigung. Wir möchten bei der Gelegenheit noch bemerken, daß von uns eine experimentelle Übertragung der Meerschweinchenseuche bei der Verimpfung des Gehirns seuchenkranker Tiere niemals beobachtet ist.

Der Versuch XI verdient insofern besondere Besprechung, als in diesem Falle ein Tier, das mit Röhrcheninhalt geimpft ist, tatsächlich an einer Fleckfieberinfektion erkrankte. Dieser Versuch war in der Weise angestellt worden, daß wir für jedes Röhrchen ein besonderes Ammentier gewählt hatten.

Ammentier I wurde am 1., Ammentier II am 2., Ammentier III am 3., Ammentier IV am 4. Tage nach der Einbringung der Röhrchen in die Bauchhöhle getötet. Während die mit dem Röhrcheninhalt von

\*) Inwieweit die Gebilde den Kultur-Rickettsien bei *R. melophag.* (Jungmann<sup>16</sup>), deren Züchtung bekanntlich Nöller zuerst gelang bzw. bei *R. wolhynica* (Werner, Benzler u. Wiese<sup>17</sup>) glichen, vermögen wir mangels von Kontrollpräparaten nicht zu sagen.



den Meerschweinchen II—IV geimpften Tiere keine Erscheinungen zeigten, erkrankte Tier I nach einer Inkubation von 8 Tagen. Es wurde am 5. Fiebertage getötet. In seinem Gehirn fanden sich die charakteristischen Herde.

Die Sterilitätsproben zeigten in einzelnen Fällen bakterielles Wachstum, und zwar meist dann Strepto- oder Diplokokken. Wo in diesen Fällen auch die mit dem Inhalt der Röhrchen geimpften Meerschweinchen Fiebertemperaturen zeigten, dürften die Bakterien wohl als die Ursache desselben anzusprechen sein.

Wir müssen auf Grund unserer bisherigen Versuche annehmen, daß das Fleckfiebevirus sich zwar 24 Stunden lang in der von Kuczynski angegebenen Nährflüssigkeit in abdomine halten kann, gleichzeitig geht aber aus ihnen hervor, daß uns nach dem Verfahren von Kuczynski eine „Züchtung“ der Rickettsia Prowazeki nicht gelungen ist.

Zum Schlusse möchten wir noch hinzufügen, daß wir auch eine Reihe anderer Züchtungsmethoden ohne Erfolg versucht haben. So gelang uns die Züchtung nicht in dem Nährboden von Marchoux<sup>18)</sup>, in Serumnährböden, mit und ohne Paraffinabschluß, und in Leukocyten nach Prowazek<sup>19)</sup>. Die Versuche wurden bei 20—25—30 und 37° angestellt.

---

#### Literaturverzeichnis.

1) Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk., Orig., **84**, 1920. 2) Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk., Orig., **82**, 1918. 3) Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 18. 4) Deutsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 19. 5) Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1916. 6) Med. Klin. 1918, Nr. 21. 7) Arbeiten a. d. Reichsgesundheitsamt **52**, 1920. 8) Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **85**, 1921, Beiheft. 9) Wien. klin. Wochenschr. 1920. 10) Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **85**, 1921, Beiheft. 11) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **89**, 1920. 12) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **92**, 1921. 13) Med. Klin. 1920, Nr. 27—29. 14) Berichte über die ges. Physiol. u. exp. Pharmak., **5**, Heft 1/2, 1921. 15) Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **77**, 1916. 16) Jungmann, Wolhyn. Fieber 1918 (zitiert nach Kuczynski). 17) Münch. med. Wochenschr. **38**, 1916. 18) Journ. exp. med. **29** u. **30**. 19) Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. **4**, 1914.

# Die Agglutininbildung nach intravenöser Injektion des Impfstoffes und die Beeinflussung des Agglutinititers durch unspezifische Proteinkörper.

Von

**Dr. Anton Hofmann.**

Leiter des bakteriologischen Laboratoriums Duisburg.

Mit 4 Textabbildungen.

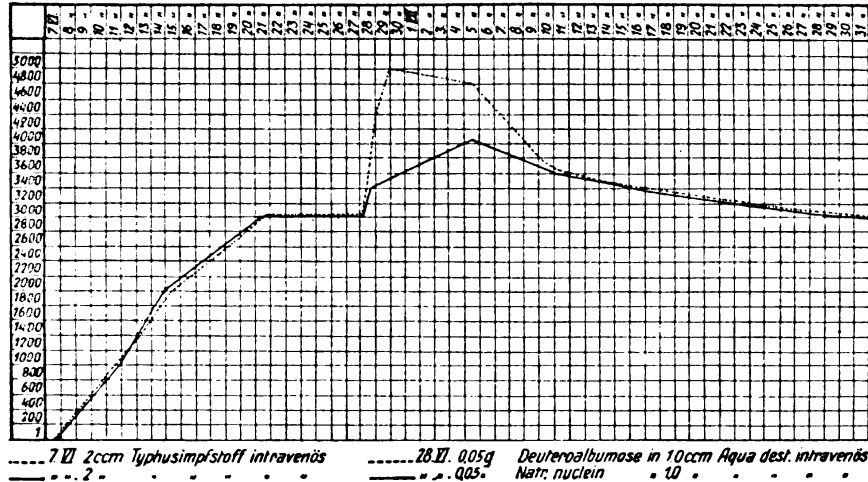
In neuerer Zeit sind mehrere Arbeiten bekannt geworden<sup>1)</sup>, welche sich mit der Beeinflussung des spezifischen Agglutinationstiters durch unspezifische Proteinkörper beschäftigen. In diesen Arbeiten wurde durch subkutane und intravenöse Injektionen von Deuteroalbumose, Natrium nucleinicum und einigen Milchpräparaten entweder eine Steigerung des bereits vorhandenen Agglutinationstiters bei Kaninchen oder eine erhöhte und raschere Agglutininbildung im Tierkörper festgestellt. Diesen Befunden kommt in doppelter Hinsicht eine die Allgemeinheit interessierende Bedeutung zu: einmal scheint hierdurch die strenge Spezifität eines Immunisierungsvorganges durchbrochen zu werden und dann boten diese Versuche eine Erklärungsmöglichkeit für die Wirkung der modernen Proteinkörpertherapie. Während der Kliniker bei der Bewertung dieser Therapie allzusehr von subjektiven Eindrücken abhängig ist, konnten hier anscheinend sogar quantitativ an dem Steigen des Agglutinationstiters die einzelnen Proteinkörperpräparate ausgewertet werden. Die festgestellte Vermehrung dieser Immunkörper wurde als ein leicht meßbares Zeichen einer allgemeinen Beeinflussung des so behandelten Körpers angesehen. Namentlich gewann die Arbeit Weichardts und Schraders, die hierbei von einem „gesetzmäßigen Verhalten“ sprachen, einen großen Einfluß und wird in der Literatur über Proteinkörpertherapie häufig als Stütze für solche Ansichten angeführt.

Nun sind jedoch die so erzielten Steigerungen des Agglutinationstiters auch in den Arbeiten der genannten Autoren sehr geringfügig. Bei genauem Zusehen wird man finden, daß sie fast noch innerhalb der Fehlerquellen und Fehlergrenzen liegen, die mit dem üblichen Ansetzen und Ablesen von Agglutinationen verknüpft sind und ferner, daß die

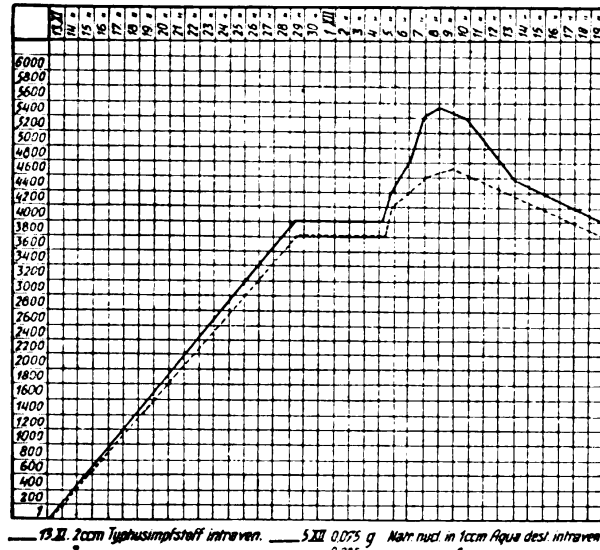
<sup>1)</sup> Parlavecchio, Arch. f. klin. Chir. **90**; Flechseder, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 21; Weichardt und Schrader, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 11; Fürst, Arch. f. Hyg. 1920, H. 4.

Vorgänge beim natürlichen Anstieg des Agglutinationstiter nach intravenösen Injektionen des Impfmaterials nicht genügend Beachtung fanden.

Zur raschen Orientierung des Lesers gebe ich hier zwei dieser Kurven aus der Arbeit Weichardts und Schraders wieder:



Kurve 1.



Kurve 2.

Die beiden Autoren stellten nach diesen Kurven noch bei Verdünnungen von über  $\frac{1}{5000}$  Schwankungen des Titer um nur 100 Verdünnungseinheiten fest (Kurve 5, 7., 8., 10. XII.). Nun würde man aber schon besonderer Präzisionspipetten bedürfen, um bei den geringen zur Verfügung stehenden Serummengen, Verdünnungen, die  $\frac{1}{5000}$  über-

schreiten, auf 100 Einheiten genau anzusetzen. Denn die üblichen käuflichen Pipetten sind zwar für die gewöhnlichen diagnostischen Zwecke hinreichend genau, sie weichen aber um 0,01—0,03 ccm von dem aufgeschriebenen Volumen ab. Verwendet man daher solche Pipetten, so muß man, von allen übrigen Fehlerquellen abgesehen, von vornherein mit einem Schwanken von 100—200 Verdünnungseinheiten rechnen, falls man die Verdünnungen bis gegen 5000 vornimmt.

Aber selbst dann, wenn man sich die Verdünnungen absolut richtig herstellen würde, ist es nach meinen Erfahrungen nicht möglich, den Endtiter eines Serums bei solchen Verdünnungen auf 100 Verdünnungseinheiten genau festzulegen, falls man sich nicht besonderer, mir bis jetzt nicht bekannt gewordener Methoden bedient. Denn das Ablesen jenes Flockungszustandes, der in seinem Dispersitätsgrade an der Grenze einer normalen Bakteriensuspension steht, kann mittels des Agglutinoskops doch nur in relativ recht roher Form abgeschätzt werden. Man kann bei Verdünnungen über  $\frac{1}{5000}$  recht oft im Zweifel sein, ob man nun hier oder nicht erst bei  $\frac{1}{10000}$  den Endtiter des betreffenden Serums annehmen will. Nur deutliche Differenzen innerhalb großer Intervalle können hier mit einiger Sicherheit verwertet werden, wie dies ja auch bisher bei fast allen Arbeiten mittels dieser Methode geschehen ist.

Werden vollends die einzelnen Agglutinationen, welche den Kurvenverlauf bedingen, immer an verschiedenen Tagen und unabhängig von den vorausgehenden und nachfolgenden Serumproben desselben Tieres, zu denen sie doch in den Kurven in Beziehung gesetzt werden, ausgeführt und abgelesen, werden hierzu immer wieder frischgewachsene Stämme verwendet, so sieht man auch beim peinlichsten Gleichhalten der übrigen Versuchsbedingungen auch dann recht beträchtliche Differenzen in der Titerhöhe an den einzelnen Tagen auftreten, wenn der Titer eines Tieres bereits stabil geworden ist und das Tier keinerlei Injektionen erhalten hat.

Um stets die gleichen, miteinander übereinstimmenden Verdünnungswerte zu erhalten, benutzte ich bei meinen sämtlichen Versuchen stets die gleichen Pipetten. Erhielt ich auf diese Weise auch keine absolut richtigen Verdünnungswerte, so doch solche, die in sich, wenigstens bei demselben Verdünnungsgrade, den gleichen Fehler aufwiesen und daher gut miteinander verglichen werden konnten. Ferner setzte ich die Serumproben eines Tieres, die hinsichtlich ihres Agglutinin-gehaltes miteinander verglichen werden sollten, nicht unabhängig voneinander an, sondern ließ, dem Vorgange Axel Jörgensens folgend (Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 38, 1. Abt.) alle diese Proben zusammenkommen, setzte bei der ganzen Serie gleichzeitig die Agglutinationen mit demselben Stamm an und hielt sie bis zur Ablesung unter identischen Bedingungen. Nun konnte ich auch im Agglutinoskop die

einzelnen Röhrechen der verschiedenen Serumproben nebeneinanderlegen und zu genauen Vergleichsergebnissen gelangen.

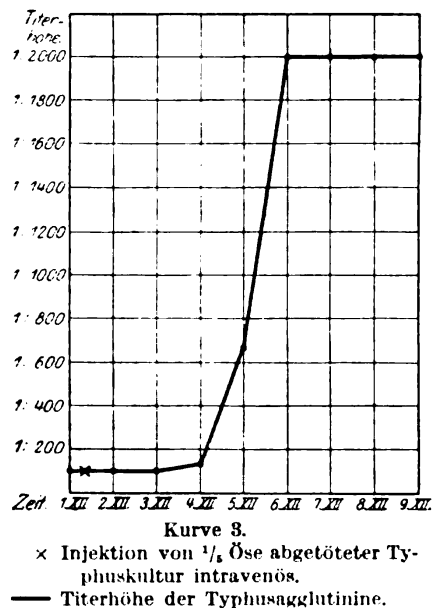
Abweichend von bisherigen Ergebnissen steigt in den Diagrammen Weichardts und Schraders der Agglutinintiter sofort nach der intravenösen Injektion des Typhusimpfstoffes an, in ihrer Kurve 5 und 6 erfolgt der Anstieg in Form einer ungebrochenen Linie, also mit gleichförmiger Beschleunigung, Kurve 1, 2 und 3 lassen an späteren Tagen eine Verlangsamung des Auftretens der Agglutinine im Blutserum erkennen. Darnach könnte man die Beziehung zwischen der seit der Immunisierung verstrichenen Zeit und der bei der Bildung der Agglutinine erreichten Titerhöhe durch eine lineare Gleichung ausdrücken.

Da ich in der Literatur exakt gewonnene Kurven über den Anstieg der Agglutinine nach intravenösen Injektionen des Impfmateri als nicht finden konnte, gebe ich hier eines meiner Diagramme über diese Verhältnisse wieder, das ich mit meiner Methode gewonnen habe:

Genau das gleiche Bild, auch in den Zeitintervallen gut übereinstimmend, erhielt ich bei 8 Versuchstieren. Auch intravenöse Injektionen abgetöteter Coli- und Paratyphus-B-Bakterien lieferten dieselbe Kurve. Nur hinsichtlich der erreichten Titerhöhe wichen die Tiere etwas voneinander ab, was jedoch nicht durch verschiedene Mengen des Impfmateri als, sondern durch die verschiedene Reaktionsweise der einzelnen Tiere bedingt wurde.

Man sieht hieraus, daß auch bei intravenöser Injektion der abgetöteten Bakterien eine Latenzzeit von 2 Tagen vergeht, bis sich die spezifischen Agglutinine mit den jetzigen Methoden nachweisen lassen. Diese Latenzzeit ist ja auch der Grund, weshalb die Gruber-Widalsche Reaktion beim Beginne der Typhuserkrankungen im Stiche läßt. Daß sie auch hier bei Verwendung abgetöteter Kulturen auftritt, beweist, daß sie durch die besondere Reaktionsweise des infizierten Organismus mitbedingt ist und nicht etwa nur, wie man meinen könnte, dadurch zustande kommt, daß sich die Erreger erst im befallenen Körper ausbreiten müssen. Es sieht so aus, als ob erst bestimmte Hemmungen überwunden werden müßten.

Sind diese aber beseitigt, dann setzt am 4. Tage eine geradezu explosionsartige Ausschwemmung der Agglutinine in das Blutserum ein, die



in späteren Zeiten fast bis zuletzt nicht nur keine Verlangsamung, sondern sogar eine Beschleunigung erfährt. Der bleibende Endtiter wird im wesentlichen innerhalb von 2 Tagen erreicht. Wenn es hier überhaupt statthaft ist, diese „Kurve“ mathematisch zu definieren, so handelt es sich hierbei nicht um das Bild einer linearen Gleichung, sondern um eine Exponentialkurve. Der höchste Wert des erreichten Endtiters blieb bei den von mir verwendeten Versuchstieren geraume Zeit unverändert bestehen und zeigte erst im Laufe von Wochen und Monaten eine nachweisbare Abnahme der Werte.

Der Verlauf meiner Kurven stimmt mit früheren Befunden bei intraperitonealen und subkutanen Injektionen gut überein und weicht nur in einigen nebensächlichen Punkten davon ab (Literatur in Kollé-Wassermanns Handbuch, 2, 525f.).

Diese Verhältnisse muß man im Auge behalten, wenn man die Einwirkung irgendwelcher Stoffe auf die Bildung von Agglutininen studieren will. Es ist hierbei zu beachten, daß zwei verschiedene Tiere auch bei Injektion genau derselben Menge Impfmateriale beträchtliche Differenzen in den erreichten Endtitern aufweisen können. Vergleicht man aber vollends Serumproben miteinander (Fürst), die am 4. oder 5. Tage nach der Injektion entnommen sind und daher in die Phase des explosionsartigen Auftretens der Agglutinine im Blutserum fallen, so können sich gerade hier, auch wenn man peinlichst genau die Zeitintervalle beachten würde, die größten individuellen Schwankungen geltend machen, ohne daß man diese Schwankungen auf die Wirkung irgendeiner eingespritzten Substanz zurückzuführen braucht. Will man zu exakten Resultaten kommen, so dürfen bei dieser Methode nur Tiere desselben Wurfs, derselben Größe und desselben Ernährungszustandes zu solchen Versuchen benutzt werden, man kann erst die erreichten Endtiter, also Serumproben, die am 6. Tage entnommen sind, miteinander vergleichen und muß stets mehrere Kontrolltiere neben den eigentlichen Versuchstieren bereithalten.

Aus Mangel an geeignetem Tiermaterial war ich bisher nicht in der Lage, die Wirkung von Proteinkörpern auf die Bildung der Agglutinine in der beschriebenen Weise zu untersuchen. Ich beschränkte mich darauf, mit meiner Methode festzustellen, ob der spezifische, stabil gewordene Agglutinationstiter durch solche Präparate beeinflusst wird. Ich benutzte zu meinen Versuchen Deuteroalbumose (Merk), Natrium nucleinicum und einige Milchpräparate, die jetzt in der Proteinkörpertherapie Verwendung finden. Ich verfüge im ganzen über 23 derartige Versuche. Ich habe die Kaninchen sowohl bald nach Erreichung des Endtiters als auch in späteren Stadien der Immunisierung mit diesen Präparaten gespritzt, die Menge der eingespritzten Dosen in der mannigfachsten Weise variiert und bin auch so vorgegangen, daß ich den Tieren

und die Beeinflussung des Agglutinititers durch unspezifische Proteinkörper. 23

an mehreren Tagen hintereinander die gleiche Dosis einspritzte. Eine Erhöhung der spezifischen Agglutinationstiter habe ich bei der von mir gebrauchten Technik nicht ein einziges Mal gesehen. Dabei handelte es sich um völlig gesunde, gutgenährte Tiere, die wochenlang unter den gleichen Ernährungsverhältnissen gestanden hatten. Man hat ja auch ein sehr feines Mittel, um festzustellen, ob man bei der verwendeten Menge des zu prüfenden Präparats (Deuteroalbumose und Natrium nucleinicum 0,02—0,1 pro kg Tier) unter der noch wirksamen Dosis zurückgeblieben ist oder sich schon innerhalb der „lähmenden“ Dosis befindet, und das ist die genaue Beobachtung der Körpertemperatur. Bei allen meinen Versuchen reagierten die Tiere prompt nach der Injektion mit einem Temperaturanstieg von 1,5—2,0°, Collapserscheinungen, Temperaturabfall trat nie ein. Ich gebe aus meinen Versuchsergebnissen hier nur zwei wieder. Die römischen Ziffern bedeuten die Blutentnahmen nach je 24 Stunden an aufeinanderfolgenden Tagen. Zwischen I und II liegen die Injektionen des betreffenden Mittels. Zur Agglutination wurden die Sera zuerst im Meßkölbchen auf  $\frac{1}{100}$  verdünnt. Davon kamen zur genauen Auswertung fallende Mengen in je ein Röhrchen, das mit Kochsalzlösung auf 1 ccm überall aufgefüllt wurde. Jedem Röhrchen wurde 0,1 ccm einer dichten Abschwemmung derselben frischgewaschenen, 16 Stunden alten Typhuskultur zugesetzt. Die Resultate wurden nach 2stündigem Aufenthalt der Röhrchen im Brutschrank abgelesen.

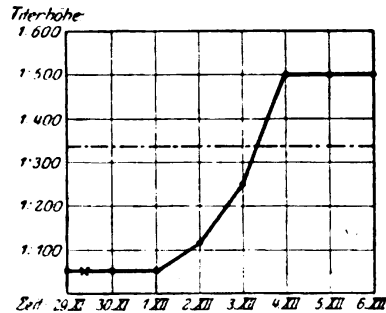
Verwendete Serummengen	Agglutinationstiter von Serumproben			Verwendete Serummengen	Agglutinationstiter von Serumprobe			
	I	II	III		I	II	III	IV
0,3 (1:100)	+	+	+	0,8 (1:100)	+	+	+	+
0,25 (1:100)	+	+	+	0,7 (1:100)	+	+	+	+
0,2 (1:100)	+	+	+	0,6 (1:100)	+	+	+	+
0,15 (1:100)	+	+	+	0,5 (1:100)	+	+	+	+
0,1 (1:100)	+	+	+	0,4 (1:100)	+	+	+	+
0,09 (1:1000)	+	+	+	0,3 (1:100)	—	—	—	—
0,8 (1:1000)	—	—	—					

Nach diesen Ergebnissen glaube ich sagen zu müssen, daß von einem gesetzmäßigen Ansteigen des stabilen Agglutinationstiters nach solchen Injektionen keine Rede sein kann.

Ich habe ferner die Wirkung solcher Präparate auf den Amboceptorentiter von Kaninchen geprüft, die mit Hammelblut vorbehandelt waren. Auch hier mußte ich jede Beeinflussung des erreichten Endtiters mittels dieser Proteinkörperpräparate vermissen.

Wie streng spezifisch überhaupt diese Immunreaktion ist, dafür liefert folgendes Diagramm einen Beweis. Ein Kaninchen, das mit Typhusimpfstoff immunisiert und dessen Agglutinationstiter im Ab-

nehmen begriffen war, erhielt eine  $\frac{1}{10}$  Öse abgetöteter Paratyphus-B-Kultur intravenös, also eines Bakteriums, das im System dem Typhus nahesteht. Der Verlauf der beiden Kurven zeigt nun aber, daß hierbei die Titerhöhe der Typhusagglutinine unbeeinflusst blieb, während die Bildung der Paratyphus-B-Agglutinine in der üblichen Weise vor sich ging. Die gleichen Ergebnisse erhielt ich bei nachträglichen Injektionen von *Bacterium coli* und Paratyphus A.



Kurve 4.  
 × Injektion von  $\frac{1}{10}$  Öse Paratyphus-B-Kultur.  
 — Titerhöhe der Paratyphus-B-Agglutinine.  
 --- Titerhöhe d. Typhusagglutinine.

Es liegt mir fern, aus diesen Versuchsergebnissen weitergehende Schlußfolgerungen auf die Wirkungsweise von Proteinkörperpräparaten überhaupt ziehen zu wollen. Zahlreiche Kliniker haben unabhängig voneinander gute Wirkungen solcher Präparate bei allen möglichen Affektionen gesehen, und meine Ergebnisse sollen daran gewiß nicht rütteln. Sollen aber weitere Fortschritte auf diesem Gebiete erzielt werden, so muß das Streben meines Erachtens in erster Linie darauf gerichtet werden, aus diesen Gemischen von allen möglichen Eiweißkörpern, Fetten

und Kohlehydraten, die jetzt injiziert werden, jene Stoffe zu isolieren, denen diese günstige Wirkung zuzuschreiben ist. Wie bei allen pharmakologischen Präparaten sollte auch hier mit möglichst reinen Stoffen gearbeitet werden. Bis jetzt aber fehlt hierzu noch die exakte Methode, um schon außerhalb des Krankenbettes die Wirksamkeit solcher Stoffe festzustellen. Ob die Beeinflussung der Immunkörper durch diese Präparate hierzu herangezogen werden kann, möchte ich nach meinen bisherigen Versuchen bezweifeln.

#### Zusammenfassung.

1. Es werden die Fehlerquellen erörtert, die beim Vergleichen verschiedener Agglutinationstiter miteinander zu beachten sind. Auf eine Methode, wie man diese Fehlerquellen möglichst ausschalten kann, wird hingewiesen.
2. Der Verlauf der Agglutininbildung nach intravenösen Injektionen des Impfstoffes wird dargelegt.
3. Eine Beeinflussung des stabilen Agglutinationstiters durch unspezifische Proteinkörper konnte nicht festgestellt werden.



(Aus der Serologischen Abteilung des Institutes „Robert Koch“. [Abteilungsdirektor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. R. Otto.]

## Über die Abspaltung von Antikörpern bei agglutininbeladenen Bakterien.

Von  
Dr. Hans Munter,  
Assistent am Institut.

In einer Arbeit über den Bau des Receptorenapparates der par-agglutinierenden Bakterien, speziell über den der Proteus-x-Bacillen, hatte Börnstein<sup>1,2)</sup> beobachtet, daß mit Agglutininen beladene Bakterien nach Einbringen in Verdünnungen eines anderen Serums den Agglutinationstiter dieses Serums unter Umständen nicht nur nicht verminderten, sondern ihn manchmal auch erhöhten. Börnstein hatte die Erscheinung u. a. damit zu erklären versucht, daß die beladenen Bakterien Agglutinine an das Immun- bzw. Normalserum abgaben, da ja aus den Versuchen von Hahn u. Trommsdorf, Landsteiner, Joos, Eisenberg und Volk und anderen bekannt war, daß die Bindung des Agglutinins an die Bakterien in gewissem Grade reversibel ist.

Wenngleich die Menge des abgesprengten Agglutinins in manchen Versuchen von Börnstein im Vergleich zu der bei den Versuchen der obengenannten Autoren eine auffallend große war, so schien die erwähnte Erklärung für die beobachtete Titersteigerung die einfachste zu sein. Die Möglichkeit einer rein mechanischen Übertragung von Serumresten und die dadurch vorgetäuschte Agglutininübertragung konnte deshalb als ausgeschlossen gelten, weil Börnstein den Übergang von Agglutininen in die betreffenden Seren auch dann fand, wenn er die Bakterien vor der Digerierung mit den Seris gewaschen hatte. Aus diesem Grunde war die Annahme einer Reversibilität des Agglutinins als das Wahrscheinlichste anzusehen. Immerhin schien es uns auf Grund der älteren Versuche von Bordet, Bail, Ehrlich, Malkoff, Landsteiner und ihren Mitarbeitern interessant, einer näheren Analyse des Phänomens nachzugehen. Auf Veranlassung von Herrn Geheimrat Otto habe ich daher geprüft, inwieweit neben der Übertragung und Abspaltung spezifischer hierbei auch die unspezifischer Agglutinine eine Rolle spielt.

Wie im Castell anischen Versuch, so war auch hier zu erwarten, daß aus einem Mischserum\*), welches Agglutinine für verschiedene Bakterien enthielt, nur spezifische Agglutinine gebunden und übertragen würden. Es schien aber nicht ausgeschlossen, daß von den Bakterien durch chemisch-physikalische Adsorption von Serumeiweiß mit den Serumteilchen auch unspezifische Agglutinine für andere Bakterien übertragen werden könnten.

Wir stellten daher an Kaninchen durch gleichzeitige Vorbehandlung mit gewöhnlichen Proteustacillen (*Proteus* 38 903, zur Gruppe II nach Braun-Salomon gehörend) und mit einem Vibrionenstamm (Nr. X der Sammlung des Instituts) ein „polyagglutinatorisches“ Immuns serum her.

Kaninchen Nr. 813, Gewicht 2000 g.

28. XII. 1920.  $\frac{1}{20}$  Öse Pr. 38 903 +  $\frac{1}{20}$  Öse *Vibrio* X subcutan.

31. XII. 1920.  $\frac{1}{20}$  Öse Pr. 38 903 +  $\frac{1}{20}$  Öse *Vibrio* X intravenös.

6. I. 1921.  $\frac{1}{10}$  Öse Pr. 38 903 +  $\frac{1}{10}$  Öse *Vibrio* X intravenös.

12. I. 1921. Probeblutentnahme und Titerbestimmung am

13. I. 1921: f. Pr. 38 903 1 : 1600 +; 1 : 3200 ±; f. V. X 1 : 1600 +; 1 : 3200 ±.

14. I. 1921. Kaninchen wird entblutet.

15. I. 1921. Genaue Austitrierung des Serums ergibt denselben Titer wie am 13. I. 1921.

Zweitens benutzten wir zu unseren Versuchen ein künstlich hergestelltes „polyagglutinatorisches“ Serum.

Dieses wurde durch Mischen gleicher Teile eines *Vibrio*-X-Immun-S. vom Kan. A (mit dem Titer 1 : 1600 +; 1 : 3200 ±) und eines Pr.-x-19-(H.-Form)-S. vom Kan. B (mit dem Titer 1 : 1600 +; 1 : 3200 ±) gewonnen und zeigte folgenden Titer: für *Vibrio* X 1 : 1600 ±; 1 : 3200 ±?; für Prot.-x-19 1 : 1600 ±; 1 : 3200 ±?

Mit diesem letztgenannten Serum haben wir zunächst folgenden Grundversuch angestellt:

30. XII. 1920. Eine 24<sup>h</sup> alte Schrägagarkultur von *Vibrio* X wird mit 2,5 ccm phys. NaCl-Lösung abgeschwemmt, zentrifugiert und der Bakterienbodensatz nach Abgießen der überstehenden NaCl-Flüssigkeit 4 mal mit je 2,5 ccm künstl. Mischserum, Verd. 1 : 5, bei + 8° beladen. Nach jeder Beladung scharfes Zentrifugieren und gründliche Entfernung der überstehenden Flüssigkeit durch Abgießen bzw. Absaugen. Beim Zugießen der neuen Serumverdünnung wird jedesmal sorgfältig der Bakterienbodensatz in der Serumverdünnung gleichmäßig verteilt.

Dauer der 1. Beladung: 1 $\frac{1}{2}$ <sup>h</sup> bei + 8°

Dauer der 2. Beladung: 1 $\frac{1}{2}$ <sup>h</sup> bei + 8°

Dauer der 3. Beladung: 20<sup>h</sup> bei + 8°

Dauer der 4. Beladung: 1 $\frac{1}{2}$ <sup>h</sup> bei + 8°

Daran anschließend: Waschen der abzentrifugierten Bakterien mit je 2,5 ccm phys. NaCl-Lösung, erneutes Zentrifugieren und schließlich Digerieren der be-

\*) Mit einem derartigen Mischserum hat seinerzeit auch Landsteiner<sup>3)</sup> gearbeitet.

ladenen Bakterien 2 mal mit je 2,5 ccm Normal-Kaninchenserum, Verd. 1 : 5, (Lösung I und II). Nach dem Digerieren Abzentrifugieren und Durchmischen wie oben.

Dauer der 1. Digerierung: 20<sup>h</sup> bei + 8° C,

Dauer der 2. Digerierung: 24<sup>h</sup> bei + 8° C.

A. Titer des unvorbehandelten Norm.-Kan.-S. für Vibrio X: 1 : 10 +; 1 : 20 ±. Titer des Serums nach der Digerierung mit den „beladenen“ Vibrionen:

Verdünnung:						
S.-Lösung Nr.	1:5	10	20	40	80	160
I.	++	++	+	±	-	-
II.	++	+	±	±	-	-

B. Titer des unvorbehandelten Norm.-Kan.-S. f. Pr. X 19: 1 : 5 ± ?; 1 : 10 —. Titer des Serums nach Digerierung mit den „beladenen“ Vibrionen:

Verdünnung:						
S.-Lösung Nr.	1:5	10	20	40	80	160
I.	±	±	±	±	-	-
II.	±	±	±	-	-	-

Wie aus dem Versuchsprotokoll hervorgeht, hatte die Digerierung mit beladenen Vibrionen bei dem Normalserum, in ähnlicher Weise, wie es Börnstein beobachtet hatte, eine Titersteigerung hervorgerufen. Es zeigte sich aber, daß diese nicht allein für Vibrionen von 1 : 20 ± auf 1 : 40 ±, sondern gleichzeitig auch für Pr. X 19 von 1 : 5 ± ? auf 1 : 40 ± eingetreten war.

Dieses Versuchsergebnis steht in Übereinstimmung mit den Versuchsergebnissen von Schiff und Nathorff<sup>4)</sup>. Diese haben festgestellt, daß durch die mit Fleckfieber-Krankenserum beladenen X 19-Bacillen nicht nur Agglutinine für X 19, sondern auch (differente) für X 2 übertragen werden.

Ehe wir auf die Erklärung dieser Erscheinung eingehen, wollen wir im folgenden zunächst über Versuche berichten, die einige Unterfragen klären sollten. Natürlich konnten dabei nicht alle Faktoren (Zeit, Temperatur, Konzentration usw.), welche bei der Bindung und Abspaltung eine Rolle spielen, nochmals eingehend studiert werden.

I. Geben die Bakterien nach einmaliger oder mehrfacher Beladung mehr Agglutinine ab?

2. II. 1921. Je 2 Schrägagarröhrchen Proteus 9 (= P<sub>9</sub>) werden mit je 2,5 ccm phys. NaCl-Lösung abgeschwemmt, zentrifugiert und der Bodensatz des einen

Röhrchens (A) 1 mal, der des anderen (B) 4 mal mit einem Proteus-9-Serum (Titer 1 : 6400 +), und zwar mit je 2,5 ccm, Verd. 1 : 10 bei + 8° (je 15 Minuten) beladen.

Titer des Serums nach den einzelnen „Beladungen“.

	1:200	400	800	1600	3200	6400	12800
Tit. d. P <sub>9</sub> -S.	+	+	+	+	+	+	—
I. Belad. A	+	+	+	+	—	—	—
I. „ { B	+	+	+	±	—	—	—
IV. „ { B	+	+	+	+	+	±	—

Bei der 1. Beladung haben die Bakterienmassen also gleiche Mengen Agglutinin gebunden. Nach der 4. „Beladung“ entzieht die Bakterienmasse B dem Serum kein Agglutinin mehr, ist also völlig abgesättigt.

Nunmehr werden die Bakterien 2 mal mit je 2,5 ccm phys. NaCl-Lösung gewaschen (W I = Waschwasser I; W II = Waschwasser II), zentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit gegen P<sub>9</sub> ausagglutiniert.

Titer der Waschflüssigkeiten:

	1:5	10	20	40	80	160
W. I. A	+	+	+	±	—	—
W. I. B	+	+	+	+	±	—
W. II. A	±	±	±?	—	—	—
W. II. B	+	+	+	±	—	—

Kontrolle:  
NaCl-Lösung: 0.

Die 4 mal beladenen Bakterien (B) gaben also — in Übereinstimmung mit älteren Befunden von Landsteiner und Jagic — entsprechend ihrer stärkeren Beladung auch mehr Agglutinine ab als die nur 1 mal beladenen. Wir sehen aber zugleich, daß in der Waschflüssigkeit erhebliche Mengen Agglutinine bei jeder Waschung nachweisbar sind (bis 1 : 20 + und 1 : 80 ±).

II. Welche Flüssigkeiten eignen sich am besten zum Waschen der beladenen Bakterien, um ihnen die Agglutinine zu entziehen?

Geprüft wurden unter Bezugnahme auf die Arbeiten von Huntoon<sup>5</sup>) („Antibodies in solutions free from serum proteids“) und von Hruska und Pfenniger<sup>6</sup>) (Peut-on séparer les anticorps de leurs antigènes?):

- phys. NaCl-Lösung
- 1,5 proz. NaCl-Lösung
- 2,0 proz. NaCl-Lösung
- 10 proz. NaCl-Lösung
- Aqua destillata
- 10 proz. Saccharoselösung
- 10 proz. Lävuloselösung.

Auch die verschiedenen Serumverdünnungen (von 1 : 5 bis 1 : 1000) haben wir auf ihre abspaltende Wirkung geprüft. Hinsichtlich letzterer stellte sich heraus, daß ein wesentlicher Unterschied nicht

bestand. Kontrolliert muß natürlich werden, daß die Serumverdünung nicht selbst schon eine Agglutinationswirkung ausübt.

Es ergab sich, daß das destillierte Wasser bei weitem am kräftigsten wirkte, analog den Ablösungsversuchen Hattorys am Reispapiermodell [Bechhold<sup>7</sup>]. Dieser Befund steht auch im Einklang zu den Befunden Huntoons, der angibt, daß man durch Behandeln mit dest. Wasser 10 mal so viel Agglutinine zurückerhält wie durch Behandeln mit Kochsalzlösung. Alle übrigen Flüssigkeiten, die von uns geprüft wurden, ergaben, im Vergleich zur physiologischen Kochsalzlösung, keine bemerkenswerten Unterschiede.

III. Welchen Einfluß übt die Temperatur auf die Abspaltung der „gebundenen“ Agglutinine aus?

Ältere Versuche haben schon gelehrt, daß das Gleichgewicht zwischen Agglutininen und Bakterien von der Konzentration und der Temperatur abhängt. Bei Erhöhung der Temperatur geht die Bindung immer zurück, die Dissoziation überwiegt [vgl. Eisenberg und Volk<sup>8</sup>].

Auf Grund der neueren Arbeit von Huntoon haben wir speziell die Temperaturen von  $+ 8^{\circ}$  und  $+ 60^{\circ}$  auf ihren Einfluß hin geprüft. Wir konnten im Gegensatz zu H. keinen wesentlichen Unterschied in der Abspaltung bei diesen Temperaturen feststellen. Worauf diese Differenz beruht, haben wir noch nicht ermitteln können, da in H.'s Arbeit nähere Protokolle fehlen. Vielleicht ist sie einmal dadurch bedingt, daß wir „Mischsera“ benutzten, und andererseits darauf zurückzuführen, daß H. mit anderen Bakterienarten (Meningokokken, Pneumokokken und Dysenteriebacillen) gearbeitet hat.

IV. Wie oft können beladene Bakterien gewaschen bzw. digeriert werden, bis sie keine Agglutinine an das Waschwasser mehr abgeben?

Ergebnis: Bei der Waschung bzw. Digestion mit physiologischer NaCl-Lösung war meistarst das 5. bis 6. Waschwasser, bei Waschung mit destilliertem Wasser oft erst das 8. Waschwasser frei von Agglutininen. Dazu möchten wir bemerken, daß häufig die 2. resp. 3. Waschung (Digestion) mit Aqua dest. mehr Agglutinine absprenge als die erste und die nachfolgenden, wie dies auch aus den Versuchen von Landsteiner mit den normalen Hämagglutininen hervorging\*).

Beispiel: 17. II. 1921. Ein Schrägagarröhrchen  $P_9$  wird mit 2,5 ccm phys. NaCl-Lösung abgeschwemmt, zentrifugiert und in der oben angegebenen Art 4 mal mit je 2,5 ccm  $P_9$ -S., Verd. 1 : 10, 15 Minuten bei  $+ 8^{\circ}$  beladen. Sodann wird

\*) Nach mündlicher Mitteilung von Herrn Dr. Wreschner, der im Laboratorium von Reg.-Rat Ungermann ähnliche Versuche mit Typhusbacillen ausgeführt hat, gelang es ihm, noch nach 13maligem Waschen der „beladenen“ Typhusbacillen Agglutinine im Waschwasser nachzuweisen.

der Bakterienbodensatz 8 mal mit Aqua destillata gewaschen. Die Waschwässer ( $W_1$ — $W_8$ ) werden gegen  $P_9$  ausagglutiniert.

	1:1	5	10	20	40	80	
$W_1$	++	++	+	+	—	—?	nicht weiter austitriert
$W_2$	+++	++	++	+	+	+	
$W_3$	++	++	++	+	+	—?	
$W_4$	ausgelaufen						
$W_5$	+	+	+	—	—	—	
$W_6$	+	+	—	—	—?	—	
$W_7$	+	—	—?	—	—	—	
$W_8$	0—?	—	—	—	—	—	

Bei der Gelegenheit möchten wir auf einen Fehler aufmerksam machen, der leicht bei derartigen Versuchen unterlaufen kann. Wäscht man z. B. mit Krankenserum beladene  $X_{19}$ -Bacillen mit der Verdünnung eines  $X_2$ -Immunsersums 1 : 100, so wird man die Waschflüssigkeit mehrmals verdünnen können und immer noch Agglutinine erhalten. Es wird in diesen Fällen, wenn z. B. die Verdünnungen 1 : 100, 1 : 250 und 1 : 500 Agglutination zeigen, aber nicht richtig sein, von einem Agglutinationstiter des Serums von 1 : 500 zu sprechen. Denn hätte man zum Waschen die Serumverdünnung 1 : 1000 gewählt, so würde man ebenso gut bei 1 : 5000 noch Agglutination gefunden haben, wie in dem ersten Falle bei 1 : 500.

Nach diesen Vorbemerkungen geben wir im folgenden das Protokoll eines Gesamtversuches ausführlich wieder; es läßt die oben erwähnten Ergebnisse deutlich erkennen.

25. I. 1921. Je ein Schrägagarröhrchen Vibrio X. und Pr. 38 903 werden mit je 2,5 ccm phys. NaCl-Lösung abgeschwemmt, zentrifugiert und der Bakterienbodensatz (wie oben angegeben) 4 mal bis zur völligen Beladung bei + 8° C je 15 Minuten mit Immuns Serum vom Kan. 813 (2,5 ccm, Verd. 1 : 10) beladen. Sodann werden die durch Zentrifugieren erhaltenen Bakterienbodensätze 3 mal mit phys. NaCl-Lösung je 15 Minuten gewaschen. Nunmehr werden die Bakterienbodensätze erneut zum 5. und 6. Mal mit Immuns Serum 813 (wie vordem) beladen, um zu prüfen, ob die gewaschenen Bakterien wieder Agglutinine aufnehmen.

Nach jedem Beladen und Waschen erfolgt scharfes Zentrifugieren (10 Minuten lang bei 2000 Umdrehungen in der Minute). Die überstehenden klaren Flüssigkeiten werden durch Abgießen von dem zusammengeklumpten Bodensatz getrennt.

In dem folgenden Protokoll sind die einzelnen Immuns Serumflüssigkeiten, in denen die Beladung der Vibrionen erfolgt ist, als  $IS_1$  VX bis  $IS_6$  VX, die Waschflüssigkeiten als  $W_1$  VX bis  $W_3$  VX bezeichnet. Diejenigen Serumverdünnungen, in denen die Beladung von Pr.-38903-Bacillen erfolgte, sind als  $IS_1$  38 903 bis  $IS_6$  38 903, die Wasch- bzw. Digestionsflüssigkeiten als  $W_1$  38 903 bis  $W_3$  38 903 aufgeführt.

Der Titer des IS 813, am gleichen Tage und mit den gleichen Kulturabschwemmungen wie die nun folgenden Ausagglutinationen festgestellt,

betrug für Vibrio X und Pr. 38903: 1:1600 ±; für Prodigiosus 1:20 ±; für Staphylokokk.: 1:10 ±?; für Y-Bacillen: 1:10 ±?. In Kochsalzkontrollen zeigte keine der Kulturen spontane Zusammenballung.

I. Versuche mit Vibrio X.

1. Titer der Serumverdünnungen nach Entfernung der Vibrionen:

	a) gegen Vibrio.						b) gegen Pr. 38 903.						
	1:200	400	800	1600	3200	6400	200	400	800	1600	3200	6400	
IS <sub>1</sub> VX	+	-	-	-	-	-	IS <sub>1</sub> VX	+	+	+	±	-	-
IS <sub>2</sub> VX	+	+	±?	-	-	-	IS <sub>2</sub> VX	+	+	+	±	-	-
IS <sub>3</sub> VX	+	+	±?	-	-	-	IS <sub>3</sub> VX	+	+	+	±	-	-
IS <sub>4</sub> VX	+	+	+	±	-	-	IS <sub>4</sub> VX	+	+	+	±	-	-

2. Titer der Waschflüssigkeiten:

	a) gegen Vibrio.						b) gegen Pr. 38 903.						
	1:5	10	20	40	80	160	5	10	20	40	80	160	
W <sub>1</sub> VX	+	+	+	-	-	-	W <sub>1</sub> VX	+	+	+	-	-	-
W <sub>2</sub> VX	+	+	±?	-	-	-	W <sub>2</sub> VX	+	+	-	-	-	-
W <sub>3</sub> VX	+	±	-	-	-	-	W <sub>3</sub> VX	+	+	-	-	-	-

3. Titer der Serumverdünnungen nach der Digerierung mit „gewaschenen Vibrionen“:

	a) gegen Vibrio.						b) gegen Pr. 38 903.						
	1:200	400	800	1600	3200	6400	200	400	800	1600	3200	6400	
IS <sub>5</sub> VX	+	+	±	-	-	-	IS <sub>5</sub> VX	+	+	+	±	-	-
IS <sub>6</sub> VX	+	+	+	±	-	-	IS <sub>6</sub> VX	+	+	+	±	-	-

II. Versuche mit Proteus 38 903.

1. Titer der Serumverdünnungen nach der Entfernung der Proteusbacillen:

	a) gegen Vibrio.						b) gegen Pr. 38 903.						
	1:200	400	800	1600	3200	6400	200	400	800	1600	3200	6400	
IS <sub>1</sub> 38903	+	+	±?	-	-	-	IS <sub>1</sub> 38903	+	-	-	-	-	-
IS <sub>2</sub>	+	+	±	-	-	-	IS <sub>2</sub>	+	+	-	-	-	-
IS <sub>3</sub>	+	+	±	-	-	-	IS <sub>3</sub>	+	+	+	±	-	-
IS <sub>4</sub>	+	+	+	±	-	-	IS <sub>4</sub>	+	+	+	±	±?	-

2. Titer der Waschflüssigkeiten:

	a) gegen Vibrio.						b) gegen Pr. 83 903.						
	1:5	10	20	40	80	160	5	10	20	40	80	160	
W <sub>1</sub> 38903	+	+	±	-	-	-	W <sub>1</sub> 38903	+	+	±	-	-	-
W <sub>2</sub>	+	±	-	-	-	-	W <sub>2</sub>	+	+	±	-	-	-
W <sub>3</sub>	+	±	-	-	-	-	W <sub>3</sub>	+	+	+	±	-	-

3. Titer der Serumverdünnungen nach Digerierung mit „gewaschenen“ Proteusbacillen:

	a) gegen Vibrio.						b) gegen Pr. 38 903.						
	1:200	400	800	1600	3200	6400		200	400	800	1600	3200	6400
IS <sub>5</sub> 38903	+	+	+	+	-	-	IS <sub>5</sub> 38903	+	+	±?	-	-	-
IS <sub>6</sub>	+	+	+	+	-	-	IS <sub>6</sub>	+	+	+	±?	-	-

III. Agglutination der Waschwässer mit Prodigiosusbacillen, Staphylokokken und Y-Bacillen:

1. Titer gegen Prodigiosus.

	a) Vibrionenwaschwasser.						b) Proteuswaschwasser.						
	1:5	10	20	40	80	160		5	10	20	40	80	160
W <sub>1</sub>	-	-	-	-	-	-	W <sub>1</sub>	-	-	-	-	-	-
W <sub>2</sub>	+	-	-	-	-	-	W <sub>2</sub>	+	-	-	-	-	-
W <sub>3</sub>	+	+	-	-	-	-	W <sub>3</sub>	+	±	-	-	-	-

2. Titer gegen Staphylokokkus.

	a) Vibrionenwaschwasser.						b) Proteuswaschwasser.						
	1:5	10	20	40	80	160		5	10	20	40	80	160
W <sub>1</sub>	-	-	-	-	-	-	W <sub>1</sub>	-	-	-	-	-	-
W <sub>2</sub>	+	-	-	-	-	-	W <sub>2</sub>	+	+	-	±?	-	-
W <sub>3</sub>	+	-	-	-	-	-	W <sub>3</sub>	+	-	-	-	-	-

3. Titer gegen Bac. Y.

	a) Vibrionenwaschwasser.						b) Proteuswaschwasser.						
	1:5	10	20	40	80	160		5	10	20	40	80	160
W <sub>1</sub>	-	-	-	-	-	-	W <sub>1</sub>	-	-	-	-	-	-
W <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	W <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-
W <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	-	W <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	-

Austitrierung der gekochten Waschwässer ergab völlige Vernichtung der Agglutinine.

Der Versuch ist in ähnlicher Weise mehrfach wiederholt und gab mit Regelmäßigkeit die folgenden, im Prinzip übereinstimmenden Resultate:

A. Vibrionen und Proteusbacillen banden unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen in erster Linie ihre spezifischen Antikörper ab. Die heterologen Agglutinine wurden in geringem, manchmal nicht nachweisbarem Grade gebunden.

Nach 3 maliger Digerierung mit Immuns serum (Verdünnung 1 : 10) entzogen Vibrionen und Proteusbacillen in der Regel der nächsten Immuns serumverdünnung keine Agglutinine mehr. Einzelne Serumverdünnungen im vorliegenden Protokoll, z. B. die vierte, zeigten vielmehr mitunter Andeutung einer Titersteigerung (vergl. Tab. II 1 b).



B. Die Waschflüssigkeiten zeigten noch nach mehrmaligem Wechsel deutliches Agglutinationsvermögen, auch für die heterologen Bakterien. Erhitzen des Waschwassers auf 100° vernichtete seine Agglutinationskraft.

C. Die Waschwässer zeigten auch Agglutination mit Bakterien, für die in dem Immuneserum nur normale Antikörper vorhanden waren. Dabei übertrugen, wie weitere Versuche zeigten, die Bakterien in erster Linie die homologen Normalagglutinine.

D. Die gewaschenen Bakterien entzogen dem Serum wieder ihre spezifischen Agglutinine, aber nicht oder nur in geringem Grade die heterologen.

Diese Versuchsergebnisse bestätigen zunächst die bekannte Tatsache, daß beim Digerieren von Bakterien mit ihren homologen Immuneseris die spezifischen Agglutinine abgebunden werden. Sie lassen ferner erkennen, daß diese Bindung der Agglutinine zum Teil reversibel ist. Neben den spezifischen, homologen Antikörpern ließ sich bei Verwendung von natürlich gewonnenen und künstlich hergestellten Mischimmuneseris im Waschwasser bzw. der Digestionsflüssigkeit auch die Übertragung von heterologen und normalen Agglutininen nachweisen. Bei dieser letzteren handelt es sich vielleicht um eine von der Bindung und Übertragung der spezifischen Antikörper abzutrennende, unspezifische Adsorption und Loswaschung kleinster Mengen von Serumteilchen, die Träger der Agglutinine sind.

Die Abgabe der „gebundenen“ Agglutinine erfolgt gradatim. In wieweit dabei die bekannten Verteilungsgesetze zutreffen, haben wir nicht näher geprüft. Um alle reversiblen Agglutinine bzw. adsorbierten Serumteilchen frei zu bekommen, ist mehrmaliges Waschen erforderlich.

Die die Agglutination des Waschwassers bedingenden Serummengen müssen außerordentlich gering sein, da uns der Nachweis von Eiweiß (und Peptonen) im Waschwasser oft nicht oder nur in minimalsten Spuren gelang.

Aus der Tatsache, daß die Menge der in der Digestionsflüssigkeit bzw. im Waschwasser nachweisbaren spezifischen Agglutinine häufig kaum größer war als die der heterologen, ist zu folgern, daß die Agglutinationswirkung der Waschwässer zum großen Teil auf dem zweiten Modus der oben erwähnten Übertragungsformen, einer unspezifischen Serumadsorption, beruht. Die „spezifisch“ gebundenen Agglutinine werden jedenfalls viel fester verankert als die „heterologen“ und die „normalen“ Agglutinine\*).

\*) Unsere Versuchsergebnisse führen also zu einem ähnlichen Resultate, wie es Landsteiner und Reich<sup>9)</sup>, sowie Eisenberg<sup>10)</sup> u. a. erhalten haben, als sie feststellten, daß in der Bindung zwischen normalen und durch Immunisierung entstandenen Stoffen Unterschiede bestehen.

Man könnte daran denken, daß vielleicht die sensibilisierten Bakterien neue, bisher unbekannte Körper abspalten und an die Waschflüssigkeit abgeben und daß diese lediglich die Suspensionsstabilität der Bakterienemulsionen in unspezifischer Weise stören. Hiergegen sprach aber bei unsern (hier nicht näher angeführten) Versuchen die Beobachtung, daß die Bakterien ihre spezifischen Antikörper, also z. B. die Y-Bacillen aus den heterologen Seris in der Hauptsache ihre spezifischen (normalen) Y-Agglutinine banden und übertragen.

Die Agglutination in den Digestionsflüssigkeiten bzw. Waschwässern war stets feinflockig.

#### Zusammenfassung.

1. Mit Agglutinin beladene Bakterien geben — wie dies bereits früher von einer Anzahl Autoren nachgewiesen ist — bei der Waschung bzw. der Digestion mit Kochsalzlösung und anderen Flüssigkeiten Antikörper ab. Das gleiche geschieht beim Digerieren der beladenen Bakterien mit Serum, wie dies bei dem „umgekehrten Castellanischn Versuch“ der Fall ist.

2. Bei Verwendung natürlich gewonnener oder künstlich hergestellter (polyagglutinatorischer) Mischsera werden neben den spezifischen (hologen) auch heterologe und normale Agglutinine übertragen.

3. Beim Digerieren bzw. Waschen beladener Bakterien (in physiologischer Kochsalzlösung) zeigen nicht nur die erste Waschflüssigkeit, sondern auch die weiteren oft beträchtliche Agglutinationswerte.

4. Das Auftreten der Agglutinine in der Digestionsflüssigkeit beim sog. „umgekehrten Castellanischn Versuch“ beruht neben der Dissoziation reversibler gebundener spezifischer Agglutinine auf der Loswaschung adsorbierter Serumteilchen, die Träger der unspezifischen und Normalagglutinine sind

#### Literaturverzeichnis.

- <sup>1)</sup> Börnstein, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 9. — <sup>2)</sup> Börnstein, Zeitschr. f. Hyg. **90**. 1920. — <sup>3)</sup> Landsteiner, Münch. med. Wochenschr. **1902**, Nr. 46. — <sup>4)</sup> Schiff und Nathorff, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Originale, **30**, Heft 5/6. — <sup>5)</sup> Huntoon, Proc. of the patholog. soc. of Philadelphia **40**. 1920. — <sup>6)</sup> Hruska und Pfenniger, Compt. rend. d. séances de la soc. de biol. **83**. 1920. — <sup>7)</sup> Bechhold, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 5. — <sup>8)</sup> Eisenberg und Volk, Zeitschr. f. Hyg. **40**, 155. — <sup>9)</sup> Landsteiner und Reich, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **39**, 712. 1905. — <sup>10)</sup> Landsteiner und Jagic, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 765. — <sup>11)</sup> Eisenberg, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **41**, 883.

(Aus dem Untersuchungsamt [Abteilungsleiter: Reg.-Rat Dr. E. Ungermann †]  
des Instituts für Infektionskrankheiten „Robert Koch“.)

## **Über Mißstände und Gefahren bei dem Verkehr mit bakteriellen Ratten- und Mäusevertilgungsmitteln.**

Von  
**Dr. Hans Wreschner,**  
Assistent am Institut.

Auf Veranlassung des Polizeipräsidiums Berlin-Schöneberg wurden im hiesigen Institut im Oktober und November 1920 verschiedene Mäuse- und Rattenvertilgungsmittel untersucht, die aus hiesigen Geschäften entnommen waren und uns in den handelsüblichen Packungen geliefert wurden.

Im ganzen wurden 51 Proben von 17 verschiedenen Präparaten untersucht. Die Präparate kommen entweder als Bakterienaufschwemmungen (Millimors und Ratin), in einer Gallerte in zugelöteten Blechbüchsen (Maurabacillin), als eine torfähnliche Masse, die wahrscheinlich mit einer Bacillenemulsion begossen und dann getrocknet ist (Rattapan, Delicia Rattenkuchen) oder in Schrägagarkulturen, die bei einigen Präparaten oben luftdicht paraffiniert sind, in den Handel. Die Gebrauchsanweisung bei Maurabacillin, Rattapan und Delicia Rattenkuchen besagt, daß die Masse direkt in geliefertem Zustande ausgelegt werden solle, die übrigen Präparate sollen, soweit nicht flüssig, mit Wasser abgeschwemmt und dann diese Aufschwemmung auf auszuliegende Brotstückchen gegossen oder unter Kartoffelbrei usw. gemischt werden.

Von jeder Probe machten wir, bei den festen Präparaten nach Anreicherung in Bouillon, Ausstriche über mehrere Drigalski-Platten (ohne Kristallviolett) und impften eine große Anzahl von Einzelkolonien ab.

Es mag gleich hier erwähnt werden, daß in einigen Schrägagarröhrchen der Agar zu einer steinharten Kruste eingetrocknet war, so daß es erst nach 24stündiger Bebrütung in Bouillon gelang, ein Bakterienwachstum in den Ausstrichen zu erzielen. Für eine Verwendung in der Praxis fielen diese Röhrchen natürlich ohne weiteres aus.

Auf Seite 36 gebe ich eine Tabelle der untersuchten Präparate und der Untersuchungsergebnisse.

Laufende Nr.	Name der Präparate	Anzahl der			Art der gefundenen spezifischen Keime
		unter- suchten	posi- tiven	nega- tiven	
1.	Millimors. . . . .	3	1	2	Enteritis
2.	Rattapan gegen Mäuse . . . .	9	—	9	
3.	Rattapan gegen Ratten . . . .	1	—	1	
4.	Maurabacillin . . . . .	2	1	1	Enteritis
5.	Todin . . . . .	1	1	—	Enteritis
6.	Delicia Rattenkuchen . . . .	1	1	—	Paratyphus B.
7.	Rattenfort . . . . .	7	4	3	Paratyphus B.
8.	Mäusefort . . . . .	6	—	6	
9.	Mäusetyphus Löffler . . . . .	1	—	1	
10.	Rattenbacillus Danysz . . . .	1	1	—	Paratyphus B.
11.	Pestigen gegen Mäuse . . . .	2	—	2	
12.	Pestigen gegen Ratten . . . .	4	—	4	
13.	Terror gegen Mäuse . . . . .	6	—	6	
14.	Terror gegen Ratten . . . . .	5	—	5	
15.	Mäusetyphus (Hageda) . . . .	1	—	1	
16.	Rattenpestbacillus (Hageda) .	1	—	1	
17.	Ratin . . . . .	1	1	—	Enteritis
	Summe	52	10	42	4 mal Enteritis, 6 mal Paratyphus B.

Berücksichtigt man zunächst nur, ob sich überhaupt Keime aus der Paratyphus-Gärtnergruppe nachweisen ließen oder nicht, so kommen wir schon zu einem recht kläglichen Ergebnis. Nur in 10 von 52 untersuchten Proben (oder in 7 von 17 untersuchten verschiedenen Präparaten) waren solche Bacillen vorhanden und zwar 6 mal Paratyphus- und 4 mal Gärtnerbacillen. Dabei waren diese aber in der Mehrzahl der Fälle noch stark mit andersartigen Keimen verunreinigt. Nur bei 4 Proben wurde eine Reinkultur gefunden und zwar bei Nr. 5 und 17 von Enteritis Gärtner, bei Nr. 6 und 10 von Paratyphus B. Präparat 10 enthält also trotz der ausdrücklichen Angabe keinen Bacillus Danysz, sondern, wie die ebenfalls als Mittel gegen Ratten bezeichneten Nr. 6 und 7, Erreger der Paratyphus- bzw. Mäusetyphusgruppe.

In den 6 anderen Proben, in denen die gesuchten Keime gefunden wurden, machten sie nur bei 3 mehr als ein Drittel der Gesamtzahl der vorhandenen Keime aus (bei Nr. 4 und 2 mal bei Nr. 7), während ihr Anteil bei den anderen Mitteln (Nr. 1 und 2 mal bei Nr. 7) unter 10% blieb. Sie waren hier mit denselben Keimen vermischt, die sich bei den anderen Präparaten, die keine Mäuse- und Rattentyphusbacillen enthielten, allein vorfanden. Es wurden unter anderem nachgewiesen:

Bact. faecale alcaligenes und andere Blaubildner bei Nr. 2, 3, 4, 7, 9 (bei Nr. 9 in Reinkultur), 12—16.

Proteus bei 2, 7, 8 und fast ausschließlich bei 13 und 14.

Coli bei 1, 2, 4, 7, 12.

Sporenbildner (Kartoffelbacillen und ähnliche) besonders bei 7 und 8.

*Bac. cremoides* bei 2, 3, 12.

*Bac. fluorescens* bei 13.

*Coli mutabile* bei Nr. 2.

Kokken und Sarcinen bei 1, 2, 13.

Wie man sieht, handelt es sich bei den neben den gesuchten Keimen oder häufiger für sich allein gefundenen Bakterien zum größten Teil um saprophytische Darmbewohner, ferner um Kartoffel- und Fäulnisbacillen.

Einige der Blaubildner, so bei Nr. 7, 8, 11, 12 und 16 waren zunächst der Zugehörigkeit zur Paratyphus-Gärtnergruppe verdächtig, indem sie sich chemisch-biologisch wie die Bakterien dieser Gruppe verhielten. Auch eine geringe Paragglutination zeigte sich bei manchen dieser verdächtigen Keime, wobei freilich der Titer mit Paratyphus- bzw. Enteritisserum nie über 1 : 50 bis 1 : 100 stieg. Schon nach wenigen Überimpfungen verschwand jedoch diese Agglutinabilität völlig. Bei einem Keime, der biologisch in die *Alcaligenes*-Gruppe gehörte, wurde ein Titer von 1600 mit einem hochwertigen Typhusserum (Titer : 50 000) gefunden, der ebenfalls schnell verschwand. Ferner sei das Verhalten eines *Coli*-Stammes erwähnt, der einige Zeit einen Titer von 800 für Paratyphus B, 200 für Paratyphus A und 400 für Typhus und Enteritis Gärtner beibehielt.

Auffällig ist nun die Art der Verunreinigungen. Luftkeime, die doch vor allem bei unsachgemäßer Weiterzucht dafür in Betracht kämen, fanden wir so gut wie überhaupt nicht vor, dagegen treten die Bakterien der *Alcaligenes*-Gruppe in den Vordergrund, demnächst *Coli* und *Proteus*. Das spricht dafür, daß diese Kulturen aus einer Tierpassage gezüchtet wurden; hierbei wurden dann Verunreinigungen mitgefaßt und weitergeimpft. Vielleicht spricht auch die oben erwähnte Beobachtung, daß die Keime dieser Gruppen gelegentlich eine geringe Paragglutination für Paratyphus B oder Enteritis Gärtner zeigten, dafür, daß sie einmal Bewohner eines hieran erkrankten Tieres waren.

Uhlenhuth (Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 85. Bd., Hft. 3) hat im Jahre 1919 Untersuchungen über die Mittel „Mäusefort“ und „Rattenfort“ angestellt. Bei 7 Proben der ersteren Art gelang es ihm in 4, Kulturen von Bakterien, die zur Paratyphus B-Gruppe gehörten, zu erhalten, während wir bei 6 Mäusefortproben durchweg negative Ergebnisse erzielten. Sämtliche Proben, ebenso wie 7 von Rattenfort, aus denen er im Gegensatz zu uns keine spezifischen Erreger erhalten konnte, waren stark mit Kokken, Blaubildnern, *Proteus*-Bacillen und Sporenbildnern verunreinigt. Fütterungsversuche mit Rattenfort zeigten ein völlig negatives Ergebnis, während von 16 Mäusen, die mit Mäusefort ge-

füttert wurden, 13 Tiere mit sicherem Befund von Mäusetyphusbacillen zu Grunde gingen. In Übereinstimmung mit uns fand er ebenfalls 2 mal paratyphusähnliche Bakterien, die jedoch keine Agglutination zeigten.

Später hat Uhlenhuth eine zweite Versuchsreihe angestellt und zwar mit je zwei Röhren „Mäusefort“ und „Rattenfort“, die er vom Hersteller selbst erhalten hatte. Die Mäusefortproben erwiesen sich hierbei als Reinkulturen der Mäusetyphusbacillen, während die Plattenaussaat der Rattenfortproben eine Mehrheit von Kolonien der Paratyphusgruppe ergab, die gemäß ihrer Agglutination als echte Danysz-Bacillen angesprochen werden konnten. (Wir konnten in den von uns untersuchten Rattenfortpräparaten nur Keime der Paratyphus B-Gruppe nachweisen). Uhlenhuth hebt aber hervor, daß diese von ihm nachgewiesenen Danysz-Bacillen eine äußerst geringe Virulenz für Ratten hatten, indem von 7 gefütterten Tieren nur eins sicher der Infektion erlag.

Wir sehen also, zu welchen argen Mißständen der freie Verkehr mit Mäuse- und Rattenvertilgungsmitteln geführt hat. Hier erscheint eine gesetzliche Regelung erforderlich, die verhütet, daß die Allgemeinheit durch Verkauf völlig wirkungsloser Präparate ausgebeutet wird.

Eine weitere Frage ist nun, inwieweit diese Erreger für den Menschen pathogen sind und ob nicht auch aus diesen Gründen eine strengere Kontrolle und Überwachung der Herstellung und des Vertriebes der Präparate notwendig wäre.

Bekanntlich hat man lange Zeit hindurch den Löfflerschen Mäusetyphusbacillus auf Grund jahrelanger praktischer Erfahrungen und gelegentlicher Selbstversuche als durchaus unschädlich für den Menschen angesehen, und noch kürzlich berichtet Uhlenhuth, daß er im Jahre 1918 in Elsaß-Lothringen viele tausend Liter von Mäusetyphusbacillen zur Bekämpfung der Mäuseplage an die Landwirte verteilt habe; dabei sei kein Krankheitsfall bekannt geworden, trotzdem mit den Kulturen nicht immer genügend vorsichtig umgegangen wurde und genaue Nachforschungen nach den Ergebnissen angestellt wurden.

Ähnliches behauptet Danysz für seinen Bacillus. Dennoch haben beide Bakterienarten gelegentlich zweifellos zu Erkrankungen und sogar zu Todesfällen Veranlassung gegeben. Solche Fälle sind von Uhlenhuth und Hübener (Kolle-Wassermann III, S. 1089ff. und 1118ff.) zusammengestellt. Danach haben Tromsdorf, Mayer, Shibayama, Fleischhanderl, Ungar und Babes und Busila über Erkrankungsfälle mit Mäusetyphusbacillen, Gaffky, Handsom, Williams & Klein und Steffenhagen über Danysz-Viruserkrankungen berichtet.

Schon aus diesen Berichten geht wohl hervor, daß die Danysz-Bacillen, die lange nicht soviel verwendet worden sind wie die Löffler-

schen Bacillen, im Vergleich mit diesen relativ häufig und zwar oft schwere Erkrankungen hervorgerufen haben.

Ich bin in der Lage, hier drei weitere bisher unveröffentlichte Beobachtungen über Erkrankungen und Todesfälle durch „Ratin“ und „Rattentyphus“ mitzuteilen.

In einem Kriegsgefangenenlager in der Nähe von Berlin wurden gefangene Russen beauftragt, Ratin, das mit Kartoffeln verrührt war, auszulegen. Hiervon haben trotz des Verbotes zwei Gefangene große Mengen gegessen. Kurze Zeit danach erkrankten sie schwer an Brechdurchfall und starben akut. Aus den Leichenteilen wurden die Ratinbacillen gezüchtet. In diesem Falle ist gewiß die Quantität des eingebrachten Virus an dem schweren Verlaufe mit Schuld.

Dasselbe trifft wohl für einen kürzlich aus Basel mitgeteilten Fall zu, wo eine Person nach Genuß von Kartoffeln, die mit Mäusetyphusbacillen versetzt waren, ebenfalls akut starb (H. Staub, Schweizer med. Wochenschr. 1920, S. 114).

Ein zweiter Fall wurde dem Institut gelegentlich eines Gutachtens bekannt. Die Infektion kam im März 1918 in einer Stadt in Thüringen in einer Konditorei vor. Zwei junge Leute, die von einer Torte gegessen hatten, erkrankten in der folgenden Nacht mit Fieber, Leibschmerzen, Erbrechen und Durchfällen, einer davon starb innerhalb 48 Stunden. Die weiteren Ermittlungen ergaben noch etwa 35–40 Erkrankungen, die auf die gleiche Torte zurückgeführt werden konnten, darunter noch einen zweiten Todesfall. Aus den Organen eines der Gestorbenen wurden die Ratinbacillen herausgezüchtet. Anscheinend war das Ratin von einem Knaben absichtlich der Tortenmasse zugesetzt worden, es wurde aber auch angegeben, daß die Ratinköder auf dem gleichen Tische neben einer Schüssel mit dem Kuchenteig angerührt wurden.

Die dritte Massenerkrankung ereignete sich im Mai 1920 in der Provinzialerziehungsanstalt in St. Hier wurden zwei Flaschen „Rattentyphus“, (wie die spätere Untersuchung ergab, Bakterien der Gärtnergruppe) auf dem Küchentisch aufgeschlagen, außerdem wurden die Köder auf demselben zubereitet und in Küche und Speisekammer ausgelegt. So ist es nicht verwunderlich, daß die Keime in Nahrungsmittel, hier wahrscheinlich in eine Tunke, mit der Quetschkartoffeln angerichtet wurden, hineingelangten, wo sie sich wahrscheinlich vermehrt haben. Es folgten 75 Erkrankungen. Die Epidemie wird in einer besonderen Mitteilung beschrieben.

Was nun die Verhütung solcher Vorkommnisse anbetrifft, so hat die Gesetzgebung sich schon wiederholt damit beschäftigt. Bereits im Jahre 1905 wurden in einem preußischen Ministerialerlaß vom 4. April (Minist.-Blatt für Med. Angelegenheiten 1905 S. 197) im Anschluß an einige Krankheitsfälle, die durch Löfflersche Bacillen hervorgerufen

waren, Verhaltensmaßregeln bei der Verwendung derselben bekanntgegeben. Diese sollten stets jeder Probe beigelegt werden.

Später wurden dann auch zur Rattenbekämpfung Bakterienkulturen (Danysz-Bacillen, Liverpool-Virus, Ratin) benutzt. Da in der Folgezeit Erkrankungen und einige Todesfälle durch Anwendung dieser Rattenvertilgungsmittel beobachtet wurden, wurde in einem Ministerialerlaß vom 14. Februar 1917 ausdrücklich vor der Benutzung derartiger Mittel gewarnt.

Inzwischen hatte sich auch das Reichsgesundheitsamt mit dieser Frage beschäftigt und die alten (preußischen) Verhaltensmaßregeln vom April 1905 umgearbeitet und auf die Rattenvertilgungsmittel ausgedehnt. Diese Zusammenstellung erschien als eine Schrift „Die Rattenvertilgung“ im Verlage von Springer.

Durch Erlaß des preuß. Ministers des Innern vom 4. Juni 1917 (Min.-Bl. f. Med. Ang. 1917, S. 227) wurden diese Vorschläge übernommen und als Verordnung bekannt gegeben. Es wird besonders vor der Zubereitung der Köder durch Kinder und solche Personen, die leicht an Verdauungsstörungen leiden, gewarnt, ferner werden Vorschriften über Vorsichtsmaßregeln betreffend Reinigung der Hände, des Gesichts, der Gefäße usw. nach Verwendung derartiger Mittel gegeben.

In den erlassenen Verhaltensmaßregeln käme zunächst die Abänderung einiger Einzelheiten in Frage. So ist die in Ziffer 2 des letzt-erwähnten Erlasses erwähnte erhöhte Empfänglichkeit der Kinder für derartige Infektionen unseres Wissens nicht erwiesen. Für den Typhus wissen wir im Gegenteil, daß er bei jugendlichen Individuen im allgemeinen in einer recht leichten Form zu verlaufen pflegt.

Ferner bedürfte Ziffer 8 einer Ergänzung. Hier wird verboten, derartige Präparate in Küchen usw. zu verwenden, aber nicht, sie dort zuzubereiten. In den beiden soeben mitgeteilten Fällen von Massenerkrankungen wurden aber die Köder auf demselben Tisch mit Nahrungsmitteln zubereitet. Und gerade das Herumhantieren auf dem Küchentisch erscheint ganz besonders gefährlich. Eine entsprechende ausdrückliche Bestimmung wäre schon deswegen am Platze, weil aus Bequemlichkeit oder aus Mangel an anderen geeigneten Räumen zur Zubereitung sonst meist die Küche gewählt werden wird.

Man darf aber wohl bezweifeln, ob derartige Warnungen und Verhaltensmaßregeln überhaupt genügen und ob nicht vielmehr andere wirksamere Maßnahmen am Platze sein würden. Die chemischen Gifte, die zur Ratten- und Mäusevertilgung benutzt werden, sind durch die Gesetzgebung dem freien Verkehr entzogen. Es muß daher die Frage aufgeworfen werden, ob ähnliche Einschränkungen nicht auch bei den bakteriellen Mitteln geboten sind. Sie sind allerdings nicht, wie die chemischen Gifte, in jedem Falle in bestimmter Dosis für den Menschen



schädlich, dafür bieten sie andererseits, wie die eben mitgeteilten Beobachtungen zeigen, die große Gefahr einer Masseninfektion.

Ich möchte daher hier im Anschluß an ein Gutachten, das Herr Geheimrat Neufeld aus Anlaß der letzterwähnten Epidemie in St. erstattet hat, die Frage besprechen, welche gesetzlichen Maßregeln etwa in Betracht kommen würden.

Man könnte daran denken, in Zukunft diejenigen Mittel, die wie Ratin und andere Rattenvertilgungsmittel aus Gärtnerbacillen bestehen, anders zu behandeln als die Präparate, die den zur Gruppe des Paratyphus B gehörigen Löfflerschen Mäusetyphusbacillus enthalten, der, wie oben erwähnt, im Vergleich zu seiner viel ausgedehnteren und sich über eine viel größere Reihe von Jahren erstreckenden Verwendung relativ viel seltener und im Durchschnitt nicht so schwere Krankheitsfälle hervorgerufen hat wie jener. In der Praxis würde sich aber eine solche Unterscheidung kaum durchführen lassen. Hat sich doch bei unseren Untersuchungen ergeben, daß beide Erreger in den betreffenden Laboratorien oder Ausgabestellen nicht selten verwechselt werden. Ferner haben wir gesehen, daß in den allermeisten Fällen die Präparate überhaupt keine der beiden Bakterienarten enthielten; und bei den positiven Befunden waren meist Verunreinigungen dabei. Schließlich sind die abgegebenen Erreger anscheinend häufig nicht genügend virulent für Mäuse und Ratten (Uhlenhuth).

Aus allen diesen Gründen ergibt sich die Notwendigkeit einer allgemeinen umfassenden Neuregelung. Im freien Verkehr diese Mißstände durch Kontrollmaßnahmen zu beseitigen, dürfte kaum möglich sein. Die Herstellung virulenter Kulturen kann eben nur in einem durch Sachverständige geleiteten bakteriologischen Laboratorium geschehen.

Es bleibt daher kaum etwas anderes übrig, als den öffentlichen Vertrieb aller bakterienhaltiger Mittel zur Vertilgung von Ratten und Mäusen zu verbieten und ihre Abgabe nur durch geeignete Zentralstellen, etwa die Laboratorien der Landwirtschaftskammern, zuzulassen.

Die Verwendung der ratten- und mäusetötenden Kulturen in der Landwirtschaft (hauptsächlich zur Bekämpfung der Feldmäuse) wird von sehr vielen Seiten für recht erfolgreich gehalten, muß jedoch, um erfolgreich zu sein, in sachgemäßer Weise, zu ganz bestimmten Jahreszeiten usw. und zweckmäßig überhaupt sogleich in größerem Maßstabe geschehen. Hier ließe sich auch am ehesten die Durchführung der notwendigen Vorsichtsmaßregeln kontrollieren.

Ursprünglich sind ja auch die bakteriellen Mittel nur für die Anwendung in der Landwirtschaft empfohlen worden und man kann wohl bezweifeln, ob ihre Anwendung in Wohnungen überhaupt notwendig ist. Bejaht man diese Frage, so wäre der beste Weg wohl der, die Mittel nicht dem Publikum zu überlassen, sondern nur sachverständigen Personen,

die die Kulturen dann direkt von den genannten Zentralstellen beziehen könnten. Es ist ja neuerdings mehrfach eine bessere Ausbildung und behördliche Prüfung der Kammerjäger angeregt worden. Diese wären dann wohl die geeigneten Personen. Verneint man aber die Frage und hält die Nachteile und Gefahren solcher Kulturen in Wohnungen für größer als ihre Vorteile, so ist der einfachste und zweckmäßigste Weg entschieden der, den öffentlichen Vertrieb aller bakterienhaltiger Mittel zur Vertilgung von Ratten und Mäusen sowie ihre Anwendung innerhalb von Wohnungen und Gebäuden, in denen Nahrungsmittel aufbewahrt oder zubereitet werden (z. B. Mühlen, Getreidespeicher), grundsätzlich zu verbieten.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität in Berlin. [Direktor: Geh. Med.-  
Rat Prof. C. Flügge].)

## **Weitere Untersuchungen über einige den Tuberkelbacillen ver- wandte säurefeste Saprophyten\*).**

Von  
**Dr. Bruno Lange,**  
ehem. Assistenten am Institut.

In einer kürzlich in den Veröffentlichungen der Robert Koch-Stiftung (Bd. II, H. 3, 1921) wiedergegebenen Arbeit konnte ich einen Beitrag liefern zur Kenntnis einiger den Tuberkelbacillen verwandter säurefester Saprophyten.

Meine Untersuchungen hatten ergeben, daß die Trompetenbacillen zu der Art der sog. Kaltblütertuberkelbacillen gehören, unter welchem Namen bisher alle bei niederen Temperaturen wachsenden aus Kaltblütern gezüchteten säurefesten Stämme zusammengefaßt wurden.

Im Sinne der Untersuchungen von Weber und Taute<sup>1)</sup> konnte ich feststellen, daß die sog. Kaltblütertuberkelbazillen [Ktb.\*\*] weit verbreitete, in Wasser und Erde häufig anzutreffende säurefeste Saprophyten sind, die gar nicht so selten auch in Organen gesunder in der natürlichen Umgebung lebender Kaltblüter z. B. Frösche und Eidechsen vorkommen.

Die einzelnen von mir untersuchten Stämme der Ktb.-Art, nämlich Trompetenbacillen, Schildkröten-, Blindschleichen-, Frosch-Tuberkelbacillen, säurefeste Wasser- und Erdbakterien verhalten sich morphologisch, biologisch und im Tierversuch gleich. Kleine Differenzen der Eigentümlichkeiten frisch gezüchteter Stämme konnten bei geeignetem Züchtungsverfahren zum Verschwinden gebracht werden. Ein gleiches gilt von Laboratoriumstämmen, die lange Zeit unter verschiedenen Bedingungen fortgezüchtet waren; auch kleine Unterschiede solcher Kulturen erwiesen sich mir nicht als konstant.

\*) Die Arbeit ist mit Mitteln der Robert Koch-Stiftung ausgeführt worden.

\*\*\*) Im folgenden werden folgende Abkürzungen für säurefeste Stämme der Kaltblütertuberkelbacillenart gebraucht: Tp. = Trompetenbacillen, Schkr. = Schildkrötentuberkelbacillen, Bl. = Blindschleichen-tuberkelbacillen, F = Frosch-, W = Wasser-, E = Erdbacillen.

Der immer wieder als etwas ganz besonderes angepriesene Friedmannsche Schildkrötentuberkelbacillus ist wie der Blindschleichen- und Frosch-Tuberkelbacillus ein typischer Repräsentant der Kaltblütertuberkelbacillenart.

Die Saprophyten der Ktb.-Art unterscheiden sich vom echten Tuberkelbacillus nicht unerheblich. Ich weise besonders hin auf ihr ubiquitäres Vorkommen, ihre Neigung in Kulturen und in natürlichen Medien rel. oft Fäden, Verzweigungen und kolbige Anschwellungen zu bilden, ihren ausgesprochenen Pleomorphismus, ihre hohe Anpassungsfähigkeit an wechselnde äußere Bedingungen.

Was das Temperaturoptimum und die Temperaturgrenzen der Ktb. im Vergleich zu den echten Tuberkelbacillen (hum. und bov.) anbetrifft, so haben Schlossberger und Pfannenstiel<sup>2)</sup> in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit den Versuch gemacht, durch Feststellung der thermischen Bedingungen für das Wachstum eine Differenzierung der einzelnen Säurefesten einschl. der Ktb. zu erhalten. Soweit die Ergebnisse beider Autoren zu denen meiner Untersuchungen im Widerspruch stehen, muß ich auf dieselben näher eingehen.

Gegen die von S. und P. angewandte Methode der Differenzierung kann ein prinzipielles Bedenken erhoben werden. Wachstumstemperaturoptimum und Temperaturgrenzen sind nicht konstante Eigenschaften der Säurefesten. Im besonderen die säurefesten Saprophyten der Ktb.-Art, mit denen ich mich genauer beschäftigt habe, zeigen in dieser Hinsicht ein recht variables Verhalten.

Unter einer größeren Reihe von frisch gezüchteten säurefesten Stämmen der Art fand ich allerdings zunächst in der Wachstumstemperatur gewisse Unterschiede. Nur zwei Stämme ( $F_3$  und  $W_2$ ) kamen sogleich gut fort bei  $37^\circ$  und  $28^\circ$ , die übrigen zeigten bei  $37^\circ$  kein Wachstum ( $F_1$ ,  $F_2$ ,  $F_4 - F_{11}$ ,  $E_1 - E_4$ ,  $W_1$  u.  $W_3$ ). Bei allmählicher Gewöhnung jedoch an höhere Temperaturen wuchsen schließlich auch diese Stämme mehr oder weniger üppig bei  $37^\circ$  in Form tuberkelbacillenähnlicher trockner, bröcklicher Kolonien. Es gelang mir auch, die zwei mir zur Verfügung stehenden Blindschleichtuberkelbacillen-Stämme an die Temperatur von  $37^\circ$  zu gewöhnen. Gelegentlich eines Vortrags in der Mikrobiologischen Gesellschaft am 7. VI. 20 konnte ich eine Reihe solcher  $37^\circ$ -Kulturen von Ktb.-Stämmen demonstrieren. Je nach der Art der Züchtung bei  $37^\circ$  oder bei Zimmertemperatur werden die Temperaturgrenzen nach oben oder nach unten verschoben.

Es ist also nicht richtig, daß die Bacillen der Ktb.-Art sich bei  $37^\circ$  nicht vermehren.

Damit ist auch die Behauptung Schloßbergers und Pfannenstiels hinfällig, die Schildkrötenbacillen Friedmanns und Piorkowskis seien wegen ihres Wachstums bei  $37^\circ$  den Ktb. nicht zuzurechnen.

Eine Differenzierung nach dem thermischen Verhalten versagt ganz gegenüber den Trompetenbacillen. Sie verhalten sich nach den Feststellungen Schloßbergers wie echte Tuberkelbacillen. Und doch welch durchgreifender Unterschied zwischen beiden Säurefesten nach ihrem biologischen und antigenen Verhalten!

Will man die Temperaturgrenzen zur Differenzierung der Säurefesten heranziehen, so verdienen vor allem die unteren Temperaturgrenzen Beachtung.

Wie alle säurefesten Saprophyten der Ktb.-Art wachsen die Trompetenbacillen noch bei wenigen Graden über 0°, echte Tuberkelbacillen dagegen niemals.

Als ein weiterer wichtiger Unterschied zwischen Säurefesten der Ktb.-Art und Tuberkelbacillen ist die Tatsache zu nennen, daß eine Verimpfung von Trompetenbacillen, Schildkröten-, Blindschleichen-Tuberkelbacillen usw. auf Meerschweinchen niemals eine fortschreitende, generalisierte Tuberkulose erzeugt, wie sie durch echte Tuberkelbacillen hervorgerufen wird.

Die Ergebnisse meiner ersten Arbeit finden eine Bestätigung und Ergänzung durch weitere Untersuchungen, welche ich im hygienischen Institut während der Sommermonate 1920 ausgeführt habe. Über diese Untersuchungen will ich im folgenden berichten.

#### **Untersuchungen, betr. die Wachstumsbedingungen Säurefester in Metallinstrumenten, Wasserhähnen, Gummischläuchen.**

Wie ist die Anreicherung von Säurefesten in Hohlräumen der genannten Art zu erklären?

In bezug auf das Vorkommen der sog. Trompetenbacillen (Tp.) in den Blasinstrumenten habe ich an anderen Orten die Ansicht ausgesprochen, daß durch die Wasserspülung oder auf anderem Wege vereinzelte säurefeste Saprophyten in die Instrumente hincingelangen und in denselben günstige Bedingungen zu langsamer Wucherung finden.

Der sich in schlecht zu reinigenden Nischen und Winkeln der Blasinstrumente anhäufende stark mit Speichel vermengte Schmutz bietet den gen. Bakterien einen guten Nährboden. Daß in Metallinstrumenten, auch in Wasserhähnen sich oft geradezu Reinkulturen von säurefesten Stäbchen finden, erkläre ich mir aus einer entwicklungshemmenden Wirkung, die das Metall auf die nichtsäurefesten Bakterien ausübt.

An künstlich mit Kulturgemischen säurefester und nichtsäurefester Bakterien infizierten öfter mit sterilem Speichel befeuchteten Metallhülsen konnte ich zeigen, wie stark das Metall die Entwicklung nichtsäurefester Keime stört, während es das Wachstum der säurefesten durchaus nicht beeinträchtigt. Ein solches Kulturgemisch in ein Kölbchen mit Glycerinbouillon verbracht, dem auf 100 cem wenige Tropfen

konzentrierter Malachitgrünlösung zugesetzt waren, entwickelte sich in gleicher Weise. Wenn die Zahl der Nichtsäurefesten ein gewisses Maximum nicht überschritt, so war — zuweilen schon nach wenigen Wochen — stets nach Monaten eine starke Vermehrung der Säurefesten nachweisbar, während die übrigen Bakterien nur in geringer Zahl vorhanden waren.

Beimpft man mit demselben Kulturgemisch nicht mit entwicklungs-hemmenden Zusätzen versehene Glycerinbouillon, so findet sehr bald eine völlige Überwucherung der Säurefesten durch die übrigen Bakterien statt.

An den Innenwandungen alter an die Wasserleitung angeschlossener Gummischläuche, die meist stark aufgefasert und brüchig sind, wirkt die Rauigkeit als Filter und fängt die vorbeiströmenden Bakterien, darunter auch einzelne säurefeste ab. Wenn in solchen Schläuchen auch stets zahlreiche nichtsäurefeste Bakterien zu finden sind, so ist die Zahl der ersteren im Verhältnis doch außerordentlich groß. Wahrscheinlich ist diese Tatsache gleichfalls auf entwicklungs-hemmende Stoffe des Nährsubstrats zurückzuführen.

Im Experiment läßt sich leicht nachweisen, daß die Säurefesten in den Gummischläuchen aus dem Leitungswasser stammen. So fand ich in sterilisierten alten Gummischläuchen, durch die ich monatelang das Wasser der Leitung hindurchtropfen ließ, regelmäßig eine starke Vermehrung säurefester Keime.

#### **Zur Biologie der Trompetenbacillen und anderer Ktb.-Stämme.**

Die Untersuchungen über das biologische Verhalten der Tp. und anderer Ktb.-Stämme wurden ergänzt durch solche betr. die Säurebildung, ferner durch Prüfung der Lebensdauer der säurefesten Saprophyten in Kulturen wie auch im Körper des Warmblüters, endlich der Hitze- und Antiforminresistenz einzelner Stämme der Ktb.-Art.

Die Säurebildung der Tp. usw. hatte ich durch Züchtung auf China-blauglycerinagar gut veranschaulichen können. Die Blaufärbung des gen. Nährbodens ist um so intensiver und erfolgt um so schneller, je schneller und üppiger der untersuchte Stamm wächst. Sie nimmt während der ersten zwei Monate ständig zu, um dann ganz allmählich bis zur völligen Farblosigkeit des Nährbodens wieder zurückzugehen.

Ein qualitativer Unterschied in der Säurebildung war zwischen den einzelnen Stämmen der Ktb. (Tp., Bl., Schkr., W., F., E.) nicht nachweisbar. Auf gewisse quantitative Unterschiede möchte ich kein Gewicht legen, da solche Unterschiede auch bei ein und demselben Stamm je nach seiner Wachstumsenergie vorhanden sind.

Eine genauere quantitative Säurebestimmung nahm ich in mehreren Versuchsreihen an verschiedenen Tp.-Stämmen und dem mir

zur Verfügung stehenden Friedmannschen Schildkrötentuberkelbacillensamm (Schkr.) vor.

Zu jedem Versuch wurde eine größere Zahl von Glycerinbouillonröhrchen à 5 ccm beimpft und von Zeit zu Zeit durch Titration der Verbrauch an  $\frac{N}{10}$  NaOH der beimpften und einiger nicht beimpfter Kontrollröhrchen bestimmt. Die erhaltenen Werte stimmen ungefähr mit den von Schmitz<sup>3)</sup> wiedergegebenen überein. So fand ich in nicht mit Paraffin verschlossenen Bouillonröhrchen für Tp. auf der Höhe der Säurebildung nach 7 Wochen entsprechend 5 ccm einen Mehrverbrauch an  $\frac{N}{10}$  NaOH gegenüber den Kontrollen von 0,2 ccm, in einem zweiten Versuch 0,3, in einem dritten betrug die Säuremenge nur 0,08. Für Schkr. fand ich im Durchschnitt einen Mehrverbrauch pro 5 ccm von 0,45  $\frac{N}{10}$  NaOH. In paraffinierten Röhrchen werden wesentlich höhere Werte erhalten, weil die produzierte Säure — wie ich nachweisen konnte, hauptsächlich gasförmige CO<sub>2</sub> — am Entweichen verhindert wird. Stellt man Versuche mit paraffinverschlossenen Röhrchen an, so ist darauf zu achten, daß die Kontrollröhrchen vor dem Verschluß für kurze Zeit geöffnet werden, sonst kann durch stärkere Säureanhäufung in denselben die Beurteilung des Versuches erschwert, ja unter Umständen unmöglich gemacht werden.

Einen Umschlag der Reaktion konnte ich auch nach vielen Monaten nicht regelmäßig beobachten. Unter mehreren nach etwa 5 Monaten geprüften Ktb.-Glycerinbouillonkulturen fand ich immer noch in einzelnen deutlich saure Reaktion, während die übrigen mehr weniger stark alkalisch reagierten.

Was die Lebensdauer der Bakterien vom Ktb.-Typus in Kulturen angeht, so konnte ich — wenigstens in gut gewachsenen bei Zimmertemperatur gehaltenen Kulturen — noch nach zwei bis drei Jahren Lebensfähigkeit der Bakterien feststellen. Sobald die Kulturen austrocknen, erlischt die Lebensfähigkeit und zwar in rel. kurzer Zeit.

Diffuses Tageslicht hat nur geringe abschwächende Wirkung auf die Entwicklung der Bakterien, Sonnenlicht eine stärkere; doch sind die Saprophyten lange nicht so empfindlich gegen Belichtung wie echte Tuberkelbacillen.

Von großer Wichtigkeit, im besonderen für die Verwendung einiger Ktb.-Stämme zur Behandlung des Menschen, schienen mir nun Untersuchungen über die Lebensdauer der Ktb. im Warmblüterorganismus. Nach einer Beobachtung von Orth<sup>4)</sup> muß mit einer sehr langen Lebensdauer der Bakterien im Warmblüter gerechnet werden.

Zum mikroskopischen Nachweis wurde die Färbung von Ziehl-Neelsen, zur Züchtung teilweise Antiforminbehandlung des Materials und Kultur auf Lubenau-Röhrchen teilweise Anreicherung im Malachitgrünglycerinbouillon angewandt. Der Untersuchung dienten hauptsächlich eine größere Zahl von Meerschweinchen, die in verschiedener Weise mit Trompetenbacillen (Tp.) und Schildkröten- und Blindschleiehtuberkelbacillen (Schkr. und Bl.) vorbehandelt waren.

Die Ergebnisse sind in der Tab. I zusammengestellt.

Tabelle I.

Lfde. Nr.	Bezeichnung des Tieres	Art und Zeit der Impfung mit Ktb.	Wieviel Wochen nach d. letzten Impfung fand die Untersuchung statt.	Untersuchungsmaterial	Nachweis	
					mikr.	kult.
1	M <sub>54</sub>	Tp. 1 mg iv. 18. IX. 19 20 " sc. 11. X. 19	2	Impfabsceßleiter	+	+
2	M <sub>92</sub>	Tp. 40 " sc. 18. IX. 19 20 " ip. 11. X. 19 30 " ip. 30. X. 19	2	Peritonealexsudat	+	+
3	M <sub>88</sub>	Schkr. 10 " ip. 18. IX. 19. 20 " sc. 11. X. 19 20 " ip. 30. X. 19	2	Impfabsceßleiter	+	+
4	M <sub>83</sub>	Schkr. 20 " sc. 18. IX. 19 20 " ip. 11. X. 19 40 " sc. 30. X. 19	2	"	0	+
5	M <sub>100</sub>	Bl 20 " sc. 18. IX. 19 40 " ip. 11. X. 19 60 " sc. 30. X. 19	2	"	0	+
6	M <sub>16</sub>	Tp. 2,5 " iv. 14. V. 19	3	Lunge und Milz	+	0
7	M <sub>93</sub>	Tp. 40 " sc. 18. X. 19 40 " ip. 11. X. 19 60 " ip. 30. X. 19	3	Peritonealexsudat	(Splitter) +	+
8	M <sub>170</sub>	Schkr. 20 " iv. 12. V. 20	3	Lunge und Milz	0	+
9	M <sub>175</sub>	Tp. 20 " iv. 9. VI. 20	3	Lunge	+	+
10	M <sub>4</sub>	Schkr. 6 " sc. 19. II. 19 20 " sc. 11. X. 19 40 " ip. 30. X. 19	3	Impfabsceßleiter	0	+
11	M <sub>98</sub>	Bl. 20 " sc. 18. IX. 19 20 " ip. 11. X. 19 40 " sc. 30. X. 19	3	"	+	+
12	M <sub>63</sub>	Bl. 1 " iv. 18. IX. 19 20 " sc. 11. X. 19	3	"	0	+
13	M <sub>35</sub>	Tp. 1 " iv. 18. IX. 19 20 " sc. 11. X. 19 20 " ip. 30. X. 19	4	Kniefaltendrüse	+	+
14	M <sub>71</sub>	Tp. 20 " sc. 18. IX. 19 40 " sc. 30. X. 19	4	Impfabsceßleiter	+	+
15	M <sub>62</sub>	Bl. 1 " iv. 18. IX. 19 20 " sc. 11. X. 19	4	"	0	+
16	M <sub>72</sub>	Tp. 20 " sc. 18. IX. 19 40 " sc. 30. X. 19	5	"	+	+
17	M <sub>86</sub>	Schkr. 10 " ip. 18. IX. 19 40 " sc. 30. X. 19	5	"	0	0
18	M <sub>113</sub>	Schkr. 100 " sc. 11. X. 19	6	"	+	+
19	Kan. <sub>2</sub>	Schkr. 40 " iv. 12. V. 20	8	Lunge und Milz	0	0
20	M <sub>115</sub>	Tp. 100 " sc. 20. X. 19	8	"	+	+
21	M <sub>117</sub>	Schkr. 200 " sc. 20. X. 19	8	"	+	+
22	M <sub>116</sub>	Tp. 100 " ip. 20. X. 19	8	Peritonealexsudat	+	+



Tabelle I (Fortsetzung).

Lfd. Nr.	Bezeichnung des Tieres	Art und Zeit der Impfung mit Ktb.	Wieviel Wochen nach d. letzten Impfung fand die Untersuchung statt	Untersuchungsmaterial	Nachweis	
					mkr.	kult.
23	M <sub>100</sub>	Tp. 20 mg iv. 1. VII. 20	13	Lunge und Milz	0	0
24	M <sub>114</sub>	Tp. 60 „ sc. 11. X. 19	15	Axillardrüse	+	+
25	M <sub>112</sub>	Schkr. 100 „ sc. 11. X. 19	15	Milz	0	0
26	M <sub>111</sub>	Bl. 60 „ sc. 11. X. 19	15	Lymphdrüsen u. Milz	0	0
27	M <sub>73</sub>	Tp. 20 „ sc. 18. IX. 19 20 „ ip. 11. X. 19 40 „ sc. 30. X. 19	18	Milz	0	+
28	M <sub>33</sub>	Tp. 10 „ sc. 28. IV. 19 20 „ ip. 14. X. 19 60 „ ip. 30. X. 19	20	Bauchdeckenabsceß-eiter	+	+
29	M <sub>52</sub>	Tp. 1 „ iv. 18. IX. 19 20 „ sc. 11. X. 19 20 „ ip. 30. X. 19	24	Milz	0	0
30	M <sub>63</sub>	Tp. 1 „ iv. 18. IX. 19	30	Lunge und Milz	0	0
31	M <sub>86</sub>	Schkr. 20 „ sc. 18. IX. 19 40 „ ip. 11. X. 19 40 „ ip. 30. X. 19	32 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	Eiter vom Absceß im gr. Netz	+	+
32	M <sub>68</sub>	Tp. 1 „ iv. 18. IX. 19 20 „ ip. 30. X. 19	38	Milz	0	0
33	M <sub>31</sub>	Tp. 10 „ ip. 28. IV. 19 20 „ sc. 14. X. 19 40 „ ip. 30. X. 19	40	Impfabscßeiter	+	0
34	M <sub>97</sub>	Schkr. 10 „ ip. 18. IX. 19 20 „ sc. 11. X. 19 20 „ ip. 30. X. 19	40	Milz	0	0
35	M <sub>63</sub>	Bl. 1 „ iv. 18. IX. 19 20 „ sc. 11. X. 19	43	„	0	0
36	M <sub>24</sub>	Schkr. 10 „ ip. 29. III. 19	44	Eiter von Absceß im großen Netz	+	0
37	M <sub>68</sub>	Tp. 10 „ sc. 18. IX. 19	45	Milz	0	0

Die Untersuchungen haben folgendes ergeben: 1. Schon nach 14 Tagen können die geprüften Säurefesten mikroskopisch in den Impfabscessen vermißt werden, doch gelingt der mikroskopische Nachweis zuweilen noch 44 Wochen nach der Impfung.

2. Kulturell sind die eingepfchten Bakterien bei allen sk. und ip. ausgeführten Impfungen in jedem Fall bis zu 4 Wochen nach der Impfung nachweisbar, in der Zeit von 4 Wochen bis 15 Wochen noch sehr häufig, von 15 bis etwa 32 Wochen nur mehr in etwa 50% der Fälle; nach dieser Zeit ist mir der kulturelle Nachweis nicht mehr gelungen.

3. Je größer die Impfdosis und je öfter die Impfung stattfand, um so länger bleiben lebensfähige Bakterien im Warmblüterkörper.

4. Der Versuch Nr. 24 und 27 zeigt, daß die Bakterien nicht nur in lokalen Krankheitsherden, sondern auch in Lymphdrüsen und in der Milz viele Wochen lebensfähig bleiben.

5. Bei iv.-Impfung scheinen sowohl nach mikroskopischem wie nach kulturellem Befund die Säurefesten relativ schnell im Warmblüterkörper zerstört zu werden.

6. Ein Unterschied in der Lebensdauer zwischen Tp. und Schkr. ist nicht nachweisbar; über die Bl. kann wegen der zu geringen Zahl der Versuche mit diesem Ktb.-Stamm ein endgültiges Urteil nicht abgegeben werden, es scheint aber nach dem Vorliegenden ein durchgreifender Unterschied zwischen ihnen und den Tp. und Schkr. nicht zu bestehen. Ein Einfluß der Züchtungstemperatur der untersuchten Stämme (22° oder 37°) auf das Ergebnis war nicht nachweisbar.

7. Eine Vermehrung der Bacillen im Warmblüter habe ich mit Sicherheit in keinem Falle feststellen können.

Die Resistenz gegen Erhitzung prüfte ich an Tp. und Schkr. Eine Emulsion der gen. Säurefesten in Kochsalzlösung wurde verschieden lange Zeit im Wasserbade bei 50° und 60° gehalten. Nachkultur auf Glycerinagar und Glycerinbouillon bei 28°. Die Versuche fielen nicht ganz gleichmäßig aus. Während ich in zwei Versuchen noch ein Wachstum der Tp. in der Nachkultur erhielt nach 15' dauernder Einwirkung von 60°, erst bei 20' Einwirkung nicht mehr, waren in zwei anderen Versuchen die Tp. bereits nach 5' bei 60° abgestorben. Die Toleranz einer Temperatur von 50° schwankte zwischen 30' und 50'. Die Schkr. waren in drei Versuchen bereits nach 5' Einwirkung von 60° abgestorben, die Temperatur von 50° ertrugen sie bis zu 30'.

Die Resistenz frisch bezogener Antiforminlösung gegenüber war für Tp., Schkr., Bl. und verschiedene aus Wasser und Erde gezüchtete säurefeste Stämme annähernd die gleiche. Die gen. Ktb.-Stämme wurden in dünner gleichmäßiger Emulsion durch eine 15proz. Verdünnung des gebräuchlichen Antiformins in 1/2 Stunde, durch 10% Antiformin in 1—2 Stunden abgetötet.

#### **Verimpfung einiger Ktb.-Stämme auf Meerschweinchen, Kaninchen, weiße Mäuse.**

In meiner ersten Veröffentlichung hatte ich hervorgehoben, daß die Säurefesten vom Ktb.-Typus (Tp., Schkr., Bl. usw.) für Warmblüter auch in großen Dosen in der Regel unschädlich sind, daß aber nicht immer ein lokalbleibender Krankheitsprozeß entsteht, vielmehr bei Meerschweinchen und Mäusen auch Metastasen in den inneren Organen, Schwellung der großen Lymphdrüsen und der Milz, beobachtet werden konnten.

Im April 1920 gelegentlich eines Fortbildungskursus für Militärärzte und im Juni 1920 vor der Mikrobiologischen Gesellschaft konnte ich pathologisch-anatomische Präparate von Organveränderungen bei Meerschweinchen und Mäusen demonstrieren, die durch Verimpfung von Trompeten und Schildkrötentuberkelbacillen hervorgerufen waren. Die Herde erwiesen sich nach dem mikroskopischen Bild überwiegend als Abscesse, teils aber auch als tuberkelähnliche Granulome mit zahlreichen säurefesten Bacillen.

In Ergänzung der bereits mitgeteilten Versuche wurde noch geprüft: Der Einfluß großer Impfdosen bei iv. Applikation, die Bedeutung wiederholter Verimpfung kleiner Kulturmengen. Pathogenität bei verschiedenen Temperaturen (28° und 37°) gezüchteter Stämme, Pathogenität nach Tierpassagen, endlich die Wirkung einiger Stämme säurefester Wasserbakterien der Ktb.-Art.

1. Intravenöse Impfungen. Am 1. VII. 20 erhielt ein Meerschweinchen (M<sub>178</sub>) iv. 10 mg Tp., ein zweites und drittes (M<sub>179</sub> und M<sub>180</sub>) je 20 mg, ferner ein Kaninchen (K<sub>3</sub>) 40 mg Tp. iv. Die Tiere blieben nach den Injektionen völlig munter, nahmen an Körpergewicht zu. Am 20. IX. 20 wurden sämtliche Tiere getötet. Der Sektionsbefund ergab bei keinem der getöteten Tiere von einer mäßigen Milzschwellung und kleinen atelektatischen Bezirken in den Lungen abgesehen irgendwelche krankhafte Veränderungen, im besonderen wurden tuberkulosenähnliche Knötchen weder in den Lungen noch auch in Milz und Leber und den übrigen Organen makroskopisch und mikroskopisch nachgewiesen. Tp. konnten weder mikroskopisch in Organausstrichen gefunden noch aus der Lunge und Milz gezüchtet werden.

Zum Vergleich der Wirkung von Tp. und Schkr. wurden zwei Meerschweinchen (M<sub>174</sub> und M<sub>175</sub>) mit je 20 mg Tp., zwei weitere (M<sub>169</sub> und M<sub>170</sub>) mit je 20 mg Schkr. iv. geimpft. Die Tiere überstanden sämtlich den Eingriff gut, blieben völlig gesund. Die vier Tiere wurden 3 Wochen nach der Impfung getötet, so früh deshalb, weil nach meinen Erfahrungen die durch Ktb.-Stämme in Warmblüter gesetzten Veränderungen in der Regel sich bald zurückbilden (unter Umständen schon nach wenigen Wochen). Nur größere abscedierende und verkäsende Herde können viele Monate persistieren. Die Sektion der Tiere ergab:

M<sub>174</sub>. Mäßig geschwollene Cervicaldrüsen in der Umgebung der Impfwunde. Impfwunde selbst ist geheilt. Trachealdrüsen etwas über linsengroß. In beiden Lungen hanfkorngroße dunkelrote Herde (mikroskopisch kollabierte Lungenteile). Geringe Milzschwellung. Leber und Milz sonst frei von Veränderungen. In Lungenausstrichen, auch in der Milz mikroskopisch vereinzelt Tp.

M<sub>175</sub>. Impfwunde verheilt. Trachealdrüsen linsengroß. In beiden Lungen kleine atelektatische Partien. Milz o. V. In der Leber zwei über hirsekorngroße harte Knötchen. Tp. in diesen Knötchen nicht nachweisbar. Lungenausstrich:

4\*

Tp. +. Milzausstrich: Tp. —. Durch Kultur werden Tp. in Lungen und Milz nachgewiesen.

**M<sub>169</sub>.** Impfwunde verheilt. Trachealdrüsen fast erbsengroß. Bronchopneumonische Herde des rechten Lungenmittellappens. Atelektatische Herde im linken und rechten Oberlappen. Milz und Leber o. V. In Lungenausstrichen Schkr. nicht nachweisbar.

**M<sub>170</sub>.** Impfwunde verheilt. Submaxillar- und Cervicaldrüsen geschwollen; linke Axillardrüse fast erbsengroß. Trachealdrüsen etwas über linsengroß. Beide Lungen frei von Krankheitserscheinungen. Milz auf das Doppelte ihres Volumens geschwollen. In der Leber hanfkorngroßer gelblichgrauer Herd, in dem vereinzelt Schkr. nachzuweisen sind.

Auffallend war bei allen vier Tieren der geringe Befund von Säurefesten in den Organen. Auch der Leberherd des **M<sub>170</sub>** zeigte nur ganz vereinzelte Bacillen.

Was die pathologisch-anatomische Struktur der beobachteten, makroskopisch Tuberkeln ähnlichen Herde angeht (Leberherde **M<sub>175</sub>** und **M<sub>170</sub>**), so bestanden die Knötchen aus einer mehr oder weniger entwickelten Bindegewebskapsel und einem Zentrum von Leberzellen, Lymphocyten und polynukleären Leukocyten, zeigten also einen Typus, wie er besonders häufig nach Verimpfung von Ktb. auf Warmblüter beobachtet werden konnte. Riesenzellen und beginnende Verkäsung habe ich in diesen Herden nicht gesehen. Bezüglich der Veränderungen an Lymphdrüsen und Milz sei auf das früher Gesagte verwiesen.

2. Daß wiederholte Impfungen mit größeren Dosen von Meerschweinchen schlecht vertragen werden, habe ich bereits an anderer Stelle hervorgehoben. Wiederholte Impfung mit kleinen Dosen Tp. und Schkr. (1 mg) hat bei Meerschweinchen keinen besonderen Effekt.

Je 4 sc. mit dieser Menge in Abständen von wenigen Tagen i. g. 10 mal geimpfte Tiere blieben gesund, abgesehen von geringer Körpergewichtsabnahme während der Impfung und zeigten bei der 2 Monate nach der letzten Impfung vorgenommenen Tötung und Sektion nur eine mehr oder weniger ausgesprochene Milzschwellung, in den inneren Organen keinerlei krankhafte Veränderungen. Auch zwei 5 mal mit je 5 mg Schkr. sc. behandelte Meerschweinchen bekamen nur die üblichen Infiltrate an der Impfstelle. Die 2 Monate nach der letzten Impfung ausgeführte Sektion ergab bei beiden Tieren geringe Milzschwellung; keine tuberkelähnlichen Herde in den Organen.

Ein Kaninchen **K<sub>1</sub>** (vgl. Tabelle III der ersten Arbeit) wurde mit Tp. wiederholt geimpft, und zwar am 14. V. 1919 mit 5 mg intravenös, am 2. II. 1920 mit 20 mg subcutan, am 7. II. 1920 mit 10 mg intraperitoneal, am 24. II. 1920 wiederum mit 10 mg intraperitoneal. Das Tier vertrug die Impfungen ohne Störung des Allgemeinbefindens, nahm ständig an Körpergewicht zu. Nur im Gefolge der subcutanen Impfung vom 2. II. 1920 entwickelten sich an der Impfstelle unter der Rückenhaut zwei miteinander zusammenhängende fast wallnußgroße Infiltrate. Am 28. IX. 1920, also etwa 7 Monate nach der letzten Impfung, wurde das Kaninchen bei bestem Wohlbefinden getötet. Die Sektion ergab Reste der erwähnten subcutanen Abscesse, ferner einzelne fast linsengroße mit der Milzkapsel zu-

sammenhängende Abscesse, diese offenbar Residuen der intraperitonealen Impfung. Weder im Eiter der subcutanen noch der Milzherde waren mikroskopisch und kulturell Tp. nachweisbar. Sonst zeigten Milz, Leber, Lungen sowie die übrigen Organe nicht die geringsten Veränderungen.

Es hat also die wiederholte Impfung mit Tp. bei einem Kaninchen lediglich lokale Gewebsschädigungen gutartigen Charakters hinterlassen.

Auch die wiederholte Verimpfung kleiner Bacillenmengen der Ktb. auf weiße Mäuse bewirkte keine größere Schädigung als die einmalige Verimpfung der der Summe der kleinen Gaben entsprechenden Menge. In einer Versuchsreihe war der Befund allerdings etwas abweichend.

Am 26. VII. 1920 erhielten 4 Mäuse ( $Ma_{53}$ — $Ma_{56}$ ) je 0,1 mg einer 14tägigen Schkr.-Glycerinagarkultur subcutan, 4 andere Mäuse von der gleichen Kultur 5 mg subcutan. Bei den erstgenannten 4 Mäusen wurde die Impfung mit 0,1 mg subcutan am 29. VII., 2. VIII., 6. VIII., 9. VIII. und 16. VIII. 1920 wiederholt.  $Ma_{53}$  ca. 14 Tage nach der letzten Impfung getötet, zeigte bei der Sektion Milzschwellung und einzelne stecknadelkopfgroße Herde in der Leber, die mikroskopisch zahlreiche Schkr. aufwiesen. Ein gleichzeitig getötetes nur einmal mit 5 mg behandeltes Tier war frei von Veränderungen. Von den übrigen 3 Mäusen, welche 1—2 Monate nach der letzten Impfung getötet bzw. verendet waren, hatten wiederum 2 hirsekorngroße Knötchen in der Leber. Die zu den gleichen Tagen getöteten einmalig vorbehandelten Mäuse erwiesen sich frei von Veränderungen der inneren Organe.

In dieser Versuchsweise hatte also die Verimpfung von 0,5 mg verteilt auf fünf Einzelgaben eine stärkere Wirkung als die einmalige Verabreichung der zehnfach größeren Dosis.

3. Was den Unterschied in der Pathogenität von bei 28° und 37° gezüchteten Ktb.-Kulturen betrifft, so glaubte ich anfangs feststellen zu können, daß die 37° Kulturen eine stärkere Wirkung auf Warmblüter haben als die bei niedriger Temperatur gezüchteten.

Weitere nach dieser Richtung hin ausgeführte Untersuchungen gaben kein eindeutiges Ergebnis.

Die bei höherer und niedriger Temperatur gezüchteten Kulturen sind wegen ihres sehr verschiedenen Feuchtigkeitsgehaltes quantitativ schlecht vergleichbar. Um den gleichen Feuchtigkeitszustand und damit annähernd gleiche Bacillennmengen auf die Gewichtseinheit zu erhalten, mußten die 22° und 28°-Kulturen mindestens  $\frac{1}{2}$  Stunde bei 37° in offener Petrischale getrocknet werden, wodurch nicht selten ein Gewichtsverlust von 50% herbeigeführt wird. Solche Feuchtigkeitsunterschiede bestehen nicht nur bei Glycerinagar-, sondern auch bei Bouillonkulturen.

Unter möglichst sorgfältiger Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse ausgeführte Versuche mit 22° und 37° Kulturen von Tp. und Schkr. an Meerschweinchen und weißen Mäusen ergaben nun häufig

nicht den geringsten Unterschied in der Wirkung gen. Kulturen. Immerhin ist es möglich, daß solche Unterschiede doch hervortreten, wenn jahrelang bei 22° bzw. 37° fortgezüchtete Kulturen miteinander verglichen werden.

4. Virulenzsteigerung durch Tierpassagen. Zur Feststellung, ob und inwieweit durch Tierpassage sich die Virulenz von Ktb.-Stämmen steigern läßt, wurden acht Meerschweinchen mit Ktb.-Kulturen von Tp. und Schkr., die aus Meerschweinchen gezüchtet waren ( $M_{73}$  und  $M_{88}$ ) in Gaben von 20—40 mg vier sc., vier ip. infiziert. Die Tp. aus  $M_{73}$  sind 18 Wochen im Tierkörper gewesen!

Bei keinem der nach 1—3 Monaten getöteten Tiere fanden sich Erscheinungen, die von denjenigen durch Kulturen ohne Tierpassage hervorgerufen irgendwie abwichen. Auch ein mit 2 ccm Impfabscëciter eines mit Tp. infizierten Tieres ( $M_{41}$ ) sc. geimpftes Meerschweinchen ( $M_{50}$ ) bekam nur einen fast haselnußgroßen Abscëß an der Injektionsstelle. Bei der nach 6 Monaten ausgeführten Sektion des Tieres fanden sich in beiden Kniefaltengegenden etwas über linsengroße Lymphdrüsen, sämtliche übrigen Lymphdrüsen und die inneren Organe waren frei von krankhaften Veränderungen. Tp. konnten weder in Drüsen noch Organen mikroskopisch oder kulturell nachgewiesen werden.

In ähnlicher Weise wurden weiße Mäuse mit Kulturen von Schkr. und Tp. infiziert, die aus Meerschweinchen bzw. Mäusen gezüchtet waren. Auch in diesen Versuchen war eine Virulenzsteigerung nicht nachweisbar. Z. B. erkrankten die mit Schkr.-Kultur aus  $M_{88}$  in Gaben von 5—10 mg ip. geimpften neun Mäuse in durchaus gleicher Weise wie die mit Kultur ohne Tierpassage geimpften. Und zwar starb ein Teil der 10 mg Mäuse nach wenigen Tagen (Intoxikation), die überlebenden wiesen bei der nach Monaten stattfindenden Tötung und Sektion z. T. kleine Abscesse in der Leber, auch mäßige Milzschwellung auf. Zu einer tödlich verlaufenden fortschreitenden Erkrankung, der Tuberkulose ähnlich, kam es niemals.

In meiner ersten Veröffentlichung hatte ich die generalisierte pseudotuberkuloseähnliche Erkrankung einer mit 10 mg Tp. geimpften und am 11. XI. 19 verendeten Maus ( $Ma_{18}$ ) erwähnt. Mit Material von zerquetschten Drüsenherden dieses Tieres wurde eine gesunde Maus ip. geimpft. Das Tier blieb völlig munter, starb erst am 4. I. 20 an einer Enteritis. Lymphdrüsen und innere Organe erwiesen sich bei der Sektion als völlig frei von Veränderungen.

Mit 1 ccm Abscëciter eines mit Schkr. vorbehandelten und nach 32 $\frac{1}{2}$  Wochen verendeten Meerschweinchens ( $M_{85}$ ) — im Eiter waren mikroskopisch und kulturell Schkr. noch nachweisbar — wurde am 14. VI. 20 Meerschweinchen 203 sk. geimpft. Das Tier bekam ein etwa

haselnußgroßes Infiltrat an der Injektionsstelle, das allmählich vereiterte. Mit 1 ccm käsiger Masse dieses Infiltrats wurde 14 Tage später ein weiteres Meerschweinchen ( $M_{214}$ ) sc. geimpft. Beide Tiere  $M_{203}$  und  $M_{214}$  wurden am 28. X. 20 bei völligem Wohlbefinden getötet. Sie zeigten bei der Sektion abgesehen von derben Bindegewebschwien an der Impfstelle — auch  $M_{214}$  hatte nach der Impfung einen Absceß bekommen — nicht die geringsten krankhaften Veränderungen der Organe.

Meine Versuche, durch Tierpassage eine Steigerung der Pathogenität von Trompeten- bzw. Schildkrötentuberkelbacillen für Warmblüter herbeizuführen, haben demnach ein durchaus negatives Ergebnis gehabt (siehe auch Nachtrag).

5. Verimpfung säurefester Wasserbakterien des Ktb.-Typus auf Meerschweinchen und weiße Mäuse. Von einigen Stämmen säurefester Wasserbakterien wurden je 20 mg drei Wochen alter Schrägagarkultur auf vier Meerschweinchen (2 sc., 2 ip.) verimpft. Eine Allgemeinerkrankung der Tiere wurde nicht erzielt, vielmehr nur lokale Reaktionserscheinungen, die sich in keiner Weise von denen durch andere Stämme der Ktb.-Art (Tp., Schkr., Bl. usw.) hervorgerufenen unterschieden. Auch bei Verimpfungen an weißen Mäusen ergaben sich keine Unterschiede in der Wirkung der säurefesten Wasserbakterien gegenüber anderen Ktb.-Stämmen.

#### **Die Tuberkulinintracutanreaktion bei Meerschweinchen nach Vorbehandlung mit Trompeten- bzw. Schildkrötentuberkelbacillen.**

Bekanntlich haben die säurefesten Saprophyten mit den echten Tuberkelbacillen, wie wiederholt nachgewiesen ist, eine Reihe von Antikörperreaktionen gemeinsam (z. B. Agglutination, Komplementbindung). Das berechtigt zu dem Schluß, daß zwischen der parasitären und saprophytären Gruppe eine Verwandtschaft besteht.

Nach einigen Autoren sollen auch mit Saprophyten vorbehandelte Warmblüter gegen Kochsches Alt tuberkulin überempfindlich werden. So konnte Leschke<sup>5)</sup> durch Vorbehandlung mit säurefesten Harnbacillen bei Tieren eine Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin erzeugen. Friedmann<sup>6)</sup> behauptet sogar, daß bei Kindern, die mit Schildkrötentuberkelbacillen geimpft sind, bald nach der Impfung ein positiver Pirquet auftritt, der nach Resorption des Impfinfiltrats wieder verschwindet. Dieser eigenartige Befund ist wohl mit Recht von Selter<sup>7)</sup> auf Grund theoretischer Erwägungen und eigener Erfahrungen angezweifelt worden.

Es würde für eine sehr enge verwandtschaftliche Zusammengehörigkeit einer bestimmten säurefesten Bakterienart mit dem Tuberkelbacillus sprechen, wenn es z. B. gelänge, durch Vorbehandlung mit

dieser säurefesten Art Meerschweinchen gegen Kochsches Tuberkulin überempfindlich zu machen, bzw. bei tuberkulösen Meerschweinchen eine Empfindlichkeit gegenüber Tuberkulin von säurefesten Bakterien festzustellen.

Was die Überempfindlichkeit tuberkulöser Meerschweinchen gegen das Tuberkulin säurefester Bakterien angeht, so konnte Selter feststellen, daß schwer tuberkulöse Meerschweinchen, die durch 0,005 g Alttuberkulin innerhalb 10 Std. getötet wurden, nicht einmal der 100fach stärkeren Dosis Friedmannbacillentuberkulins erlagen.

Neuerdings behaupten Uhlenhuth und L. Lange<sup>8)</sup>, eine gewisse Wirkung des Friedmannschen Tuberkulins auf tuberkulöse Meerschweinchen beobachtet zu haben, die Intracutanreaktion fiel jedoch bei Verwendung des Friedmannschen Tuberkulins nicht positiv aus. Dietrich<sup>19)</sup> fand auch positive Tuberkulinintracutanreaktion bei Verwendung von Kaltblütertb.-Tuberkulinen.

Nach Roemer<sup>9)</sup> dürfen wir der Thermoreaktion bei Prüfung der Tuberkulinüberempfindlichkeit bei Meerschweinchen keinen besonderen Wert beimessen. Alle Untersuchungsergebnisse, die sich auf die Thermoreaktion stützen, haben daher nur sehr bedingten Wert.

Die viel zuverlässigere Tuberkulin-Intracutanreaktion ist zur Beurteilung der Tuberkulinempfindlichkeit von mit säurefesten Saprophyten infizierten Warmblütern von Kraus und Volk<sup>10)</sup>, Seligmann und Klopstock<sup>11)</sup>, sowie von Kruse<sup>12)</sup> und Selter<sup>13)</sup> herangezogen worden. Die genannten Arbeiten haben eine Überempfindlichkeit nicht nachweisen können. Im Zusammenhang hiermit sei noch erwähnt, daß nach Fürth<sup>14)</sup> auch bei intravenöser Nachimpfung mit Alttuberkulin oder abgetöteten Tuberkelbacillen eine Sensibilisierung von mit Schildkröten-tuberkelbacillen vorbehandelten Meerschweinchen sich gar nicht oder nur in sehr geringem Grade nachweisen läßt.

Da mir eine größere Zahl von Meerschweinchen zur Verfügung stand, die mit verschiedenen Stämmen der sog. Kaltblütertuberkelbacillen *iv.*, *sc.* und *ip.* geimpft waren, andererseits die Frage nach dem Verhalten derartig infizierter Tiere dem Alttuberkulin gegenüber von großem Interesse ist, nahm ich selbst in mehreren Versuchsreihen bei diesen Meerschweinchen die Intracutanreaktion mit 0,02 ccm Alttuberkulin vor. Das Ergebnis ist in den folgenden Tabellen zusammengestellt. Ich habe absichtlich auch geringe Reizerscheinungen der Haut registriert. Der Bewertung der Reaktion bei den tuberkulösen Kontrolltieren (+, ++ und +++) liegen die Ausführungen Roemers zugrunde.



Tabelle II.

Versuch 1. Intracutanprüfung 5—12 Wochen nach der Impfung.

Lfd. Nr.	Bezeichnung des Tieres	Verimpfter Ktb.-Stamm Art und Zeit der Impfung	Tag der Intracutanprüfung	Ergebnis:
1	M <sub>1</sub>	Tp. 6 mg sc. 8. I. 19	25. III. 19 2. IV. 19	26. u. 27. III. R. = 0. 3. IV. diffuse Rtg., Quaddel 10 mm breit; 4. IV. R. = 0.
2	M <sub>8</sub>	Tp. 6 mg sc. 19. II. 19	25. III. 19 2. IV. 19	26. u. 27. III. R. = 0. 3. IV. keine Rtg., Quaddel 5 mm breit; 4. IV. R. = 0.
3	M <sub>3</sub>	Tp. 6 mg ip. 19. II. 19	25. III. 19 2. IV. 19	26. u. 27. III. R. = 0. 3. IV. keine Rtg., Quaddel 5 mm breit; 4. IV. R. = 0.
4	M <sub>5</sub>	Tp. 6 mg ip. 19. II. 19	25. III. 19 2. IV. 19	26. u. 27. III. R. = 0. 3. u. 4. IV. R. = 0.
5	M <sub>4</sub>	Schkr. 6 mg sc. 19. II. 19	25. III. 19 2. IV. 19	26. u. 27. III. R. = 0. 3. IV. leichte Rtg., Quaddel 5 mm breit; 4. IV. R. = 0.
6	M <sub>6</sub>	Schkr. 6 mg sc. 19. II. 19	25. III. 19 2. IV. 19	26. u. 27. III. R. = 0. 3. IV. geringste Rtg., Quaddel 3 mm breit; 4. IV. R. = 0.
7	M <sub>9</sub>	Schkr. 6 mg ip. 19. II. 19.	25. III. 19 2. IV. 19	26. u. 27. III. R. = 0. 3. IV. geringste Rtg., Quaddel 3 mm breit; 4. IV. R. = 0.
8	M <sub>11</sub>	Tbc. hum. 2 mg sc. 19. II. 19	25. III. 19 2. IV. 19	26. III. starke diffuse Rtg., Quaddel 5 mm breit; 27. III. R. = +. 3. u. 4. IV. R. = + + +.
9	M <sub>7</sub>	nicht geimpft	25. III. 19 2. IV. 19	R. = 0.

Tabelle III.

Versuch 2. Intracutanprüfung 7-16 Tage nach der Impfung.

Lfd. Nr.	Bezeichnung des Tieres	Verimpfter Ktb.-Stamm Art und Zeit der Impfung	Tag der Intracutanprüfung	Ergebnis
1	M <sub>30</sub>	Tp. 10 mg ip. 28. IV. 19	5. V. 19 14. V. 19	6. IV. keine Rtg., Quaddel 3 mm breit; 7. IV. R. = 0. 15. u. 16. V. R. = 0.
2	M <sub>33</sub>	Tp. 10 mg sc. 28. IV. 19	5. V. 19 14. V. 19	6. IV. keine Rtg., Quaddel 3 mm breit; 7. IV. R. = 0. 15. u. 16. V. R. = 0.
3	M <sub>35</sub>	Schkr. 10 mg sc. 28. IV. 19	5. V. 19 14. V. 19	R. = 0.
4	M <sub>12</sub>	Tbc. hum. 2 mg sc. 28. IV. 19	5. V. 19 14. V. 19	6. u. 7. V. R. = 0. 15. u. 16. V. R. = + +.
5	M <sub>17</sub>	nicht geimpft	5. V. 19 14. V. 19	R. = 0.

Tabelle IV.

## Versuch 3. Intracutanprüfung an wiederholt vorbehandelten Tieren.

Lfd. Nr.	Bezeichnung des Tieres	Verimpfter Ktb.-Stamm Art und Zeit der Impfung	Tag der Intracutanprüfung	Ergebnis
1	M <sub>94</sub>	Schr. 40 mg sc. 18. IX. 19	26. XI. 19	R. = 0.
		Schr. 40 mg ip. 11. X. 19	8. XII. 19	9. XII. keine Rtg., Quaddel 5 mm breit; 10. XII. R. = 0.
		Schr. 60 mg sc. 30. X. 19		
2	M <sub>85</sub>	Schr. 20 mg sc. 18. IX. 19	26. XI. 19	R. = 0.
		Schr. 40 mg ip. 11. X. 19	8. XII. 19	9. XII. geringe diffuse Rtg., Quaddel 10 mm breit; 10. XII. R. = 0.
		Schr. 40 mg ip. 30. X. 19		
3	M <sub>33</sub>	Tp. 10 mg sc. 28. IV. 19	26. XI. 19	} R. = 0.
		Tp. 20 mg ip. 14. X. 19	8. XII. 19	
		Tp. 60 mg ip. 30. X. 19		
4	M <sub>77</sub>	Tp. 10 mg ip. 18. IX. 19	26. XI. 19 8. XII. 19	R. = 0. 9. XII. keine Rtg., Quaddel 10 mm breit; 10. XII. R. = 0.
5	M <sub>109</sub>	Tbc. bov. 0,002 mg sc. 7. X. 19	26. XI. 19 8. XII. 19	27. u. 28. XI. R. - +. 9. u. 10. XII. R. = + + +.
6	M <sub>17</sub>	nicht geimpft	26. XI. 19 8. XII. 19	} R. = 0.

Die Versuche zeigen eindeutig, daß die Vorbehandlung von Meerschweinchen mit Ktb. in der verschiedensten Weise unter den wiedergegebenen Versuchsbedingungen niemals eine typische Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin erzeugt.

**Versuch, Meerschweinchen gegen Tuberkulose zu immunisieren durch Vorbehandlung mit Trompetenbacillen, Schildkröten- und Blindschleimchentuberkelbacillen (Tp., Schkr. und Bl.).**

Der Immunisierungsversuch, über dessen Verlauf bis zum 15. VII. 20. ich in meiner ersten Arbeit bereits ausführlich berichtet habe, ist nunmehr abgeschlossen. Neue Gesichtspunkte hat der weitere Verlauf des Versuchs nicht ergeben. Wie die Kontrolltiere sind sämtliche vorbehandelten Meerschweinchen schließlich an fortschreitender generalisierter Tuberkulose erkrankt (Sektionsprotokolle im Anhang).

Wenn wir diejenigen Tiere aus dem Versuch herausnehmen, welche getötet wurden oder interkurrent eingegangen sind, bzw. deren Ende durch äußere Zufälle (Störungen in der Fütterung, accidentelle Krankheit) beschleunigt wurde (M<sub>1</sub>, M<sub>70</sub>, M<sub>76</sub>, M<sub>65</sub>, M<sub>80</sub>, M<sub>64</sub>, M<sub>87</sub>, M<sub>90</sub>, M<sub>99</sub>, M<sub>100</sub>, M<sub>129</sub>) so bleiben an Tuberkulose verendete Meerschweinchen:

1. mit Tp. vorbehandelt . . . . .	16 Tiere
2. „ Schkr. „ . . . . .	9 „
3. „ Bl. „ . . . . .	8 „
4. Kontrollen . . . . .	9 „

Tabelle V. Versuch 4. Intracutanprüfung mit Einbeziehung einmalig mit großen Dosen sowie intravenös vorbehandelter Tiere.

Udr. Nr.	Bezeichnung des Tieres	Verimpfter Stamm. Art und Zeit der Impfung	Tag der Intracutanprüfung	Ergebnis
1	M <sub>169</sub>	Schr. 20 mg iv. 12. V. 20	1. VI. 20	R. = 0.
	M <sub>170</sub>	Schr. 20 mg iv. 12. V. 20	1. VI. 20	R. = 0.
2	M <sub>186</sub>	Schr. 50 mg ip. 16. VII. 20	4. VIII. 20	5. VIII. schwache diffuse Rtg., Quad- del v. 5 mm Breite; 6. VIII. R. = 0.
			13. VIII. 20	
3	M <sub>187</sub>	Schr. 50 mg ip. 16. VII. 20	4. VIII. 20	R. = 0.
			13. VIII. 20	
4	M <sub>188</sub>	Schr. 50 mg sc. 16. VII. 20	4. VIII. 20	R. = 0.
			13. VIII. 20	
5	M <sub>189</sub>	Schr. 50 mg sc. 16. VII. 20	4. VIII. 20	5. VIII. schwache diffuse Rtg., Quad- del 5 mm breit; 6. VIII. R. = 0.
			13. VIII. 20	
6	M <sub>193</sub>	Tp. 10 mg sc. 19. VII. 20	4. VIII. 20	R. = 0.
			13. VIII. 20	
7	M <sub>195</sub>	Tp. 10 mg sc. 19. VII. 20	4. VIII. 20	R. = 0.
			13. VIII. 20	
8	M <sub>196</sub>	Tp. 10 mg sc. 19. VII. 20	4. VIII. 20	R. = 0.
			13. VIII. 20	
9	M <sub>197</sub>	Tp. 10 mg sc. 19. VII. 20	4. VIII. 20	R. = 0.
			13. VIII. 20	
10	M <sub>200</sub>	Tp. 40 mg sc. 19. VII. 20	4. VIII. 20	5. VIII. schwache Hautrötung; 6. VIII. R. = 0.
			13. VIII. 20	
11	M <sub>201</sub>	Tp. 40 mg sc. 19. VII. 20	4. VIII. 20	R. = 0.
			13. VIII. 20	
12	M <sub>88</sub>	tuberkulös	4. VIII. 20	R. = + + +.
			13. VIII. 20	
13	M <sub>240</sub>	nicht geimpft	4. VIII. 20	R. = 0.
			13. VIII. 20	

Die unter 1. genannten lebten zusammen 2586 Tage, die unter 2: 1320, die unter 3: 1185, die unter 4 genannten 980 Tage; oder es lebten durchschnittlich:

die Tp.-Tiere . . . . .	162 Tage
die Schr.-Tiere . . . . .	146 „
die Bl.-Tiere . . . . .	148 „
die Kontrollen . . . . .	109 „

Von den vorbehandelten Tieren haben länger als 6 Monate (180 Tage) gelebt, bis sie mit dem Befund allgemeiner Tuberkulose starben:

von Tp.-Tieren . . . . .	5 = 31%
„ Schr.-Tieren . . . . .	2 = 22%
„ Bl.-Tieren . . . . .	3 = 25%
„ Kontrollen . . . . .	1 = 11%

Es ist also offenbar durch die Vorbehandlung eine gewisse Verzögerung im Verlauf der Tuberkulose herbeigeführt worden.

Der geringe Vorsprung der Tp.-Tiere den übrigen gegenüber kann auf Zufall beruhen. Wie dem auch sei, eine besondere Bedeutung möchte ich dieser Tatsache nicht beilegen.

Ein Schutz gegen die Tuberkuloseinfektion, das geht aus den Versuchen eindeutig hervor, im Sinne einer Immunität ist keineswegs erreicht worden, weder durch Vorbehandlung mit Tp. noch mit Schkr. und Bl., vielmehr nur eine — wahrscheinlich nicht spezifische — Resistenzerhöhung.

Hätte ich sämtliche Tiere nach zwei oder drei Monaten getötet, so wäre bei einigen vorbehandelten Tieren den Kontrolltieren gegenüber die Verzögerung im Verlaufe der Krankheit noch deutlicher hervorgetreten, ja wahrscheinlich wären einzelne vorbehandelte Tiere noch makroskopisch frei von Tuberkulose befunden worden.

Im Zusammenhange mit dem mitgeteilten Immunisierungsversuch will ich eine weitere Versuchsreihe noch ganz kurz erwähnen.

Es wurde nämlich weiterhin geprüft, ob es gelingt, durch Perkutanbehandlung mit Trompetenbacillen Meerschweinchen gegen eine Infektion mit Tuberkelbacillen zu schützen.

Die über einen längeren Zeitraum sich erstreckende Vorbehandlung der Tiere wurde so ausgeführt, daß den Meerschweinchen auf die enthaarte Bauchhaut ein Liniment, bestehend aus Tp. in Vaseline (pro Tier 4 mg Tp. Schrägagarkultur), in Zwischenräumen von 14 Tagen bis 4 Wochen mehrmals eingerieben wurde.

Leider gingen während der Vorbehandlung einige Tiere an interkurrenten Krankheiten ein, so daß der eigentliche Versuch nur mit vier derartig behandelten Tieren ausgeführt werden konnte. Gleichzeitig mit diesen Tieren und acht unbehandelten Kontrollen wurden acht Meerschweinchen, welche vor sechs Monaten mit einem Tuberkelbacillenliniment (0,1 mg Reinkultur pro Tier) in gleicher Weise percutan behandelt waren und deren Beobachtung (mehrmalige Intracutan-Tuberkulinprüfung) Freisein von Tuberkulose ergeben hatte, der Tuberkelbacilleninfektion unterworfen.

Die Infektion geschah am 14. VIII. 20 durch sc. Verimpfung von 0,01 mg fünfwöchiger Tbc.-hum.-Schrägagarkultur. Benutzt wurde der gleiche Tbc.-Stamm von mäßiger Virulenz, der für die Infektion im ersten großen Immunisierungsversuch gedient hatte.

Das Immunisierungsergebnis war für beide Gruppen vorbehandelter Tiere ein völlig negatives.

Da sämtliche Tiere bereits nach 2 Monaten deutliche Erscheinungen von Tuberkulose aufwiesen (Primäraffekt und Lymphdrüenschwellung), wurden sie nach 3 Monaten getötet und, wie erwartet wurde, sämtlich tuberkulös gefunden.

Ein Vergleich der vorbehandelten Tiere mit den Kontrollen ergab keinen irgendwie beachtenswerten Unterschied im Grad der Erkrankung. Die Tuberkulose war vielmehr bei allen Tieren annähernd gleich weit fortgeschritten.

Auf eine Wiedergabe der Sektionsprotokolle der einzelnen Tiere glaube ich verzichten zu dürfen.

**Vorkommen von Säurefesten des Ktb.-Typus in gesunden Fröschen und Bemerkungen zur Frage der Umwandlung echter Tuberkelbacillen in Saprophyten durch Kaltblüterpassage.**

Die Fortsetzung meiner Versuche betreffend das Vorkommen Säurefester in den Organen gesunder Frösche führte zu folgendem Endergebnis:

In 16 Fällen ist es mir sechsmal gelungen, säurefeste Saprophyten vom Ktb.-Typus durch Anreicherung in Malachitgrünglycerinbouillon aus der Leber gesunder Frösche zu züchten. Sämtliche 6 positive Fälle betrafen frisch eingefangene Tiere. Diesen sechs erfolgreichen Züchtungen stehen sieben vergebliche gegenüber; drei Fälle scheitern aus, da die Kulturen durch Wucherung nicht säurefester Bakterien verunreinigt wurden. Danach muß das Vorkommen Säurefester auch in Organen gesunder Frösche als häufig bezeichnet werden.

In sämtlichen 16 Fällen hatte eine genaueste mikroskopische Durchmusterung von Organausstrichen, nach Ziehl-Neelsen gefärbt, niemals die Anwesenheit säurefester Bakterien ergeben. Daraus muß geschlossen werden, daß Säurefeste in gesunden Froschorganen nur in sehr geringer Zahl vorhanden sind.

Bei längerer Zeit in Gefangenschaft gehaltenen oder mit nicht säurefesten Bakterien verschiedenster Art infizierten Fröschen gelingt hier und da auch der mikroskopische Nachweis säurefester Stäbchen hauptsächlich aus dorsalem Lymphsack und Leber.

Hiernach scheint eine Schädigung des Organismus, welcher Art sie auch sei, eine Wucherung Säurefester im Kaltblüterkörper zur Folge zu haben. Weber und Taute glauben ein gleiches annehmen zu müssen und erklären hieraus die Entstehung der sogen. spontanen Kaltblütertuberkulose.

Ich habe nun weiter geprüft, ob etwa auch bei mit virulenten Tuberkelbacillen geimpften Fröschen besonders oft eine Einwanderung von säurefesten Saprophyten in die Leber bzw. Wucherung in dem gen. Organ zustande kommt.

Das ist in der Tat der Fall

Am 28. II. 1920 wurden zwei männliche Esculenten (Fr. 41 und 42) mit je 2 mg einer 5 Wochen alten Glycerinagarkultur *Tb. hum. ip. bzw. sc.* infiziert. Beide Frösche starben etwa 4 Monate nach der Impfung. Die Sektion ergab nichts Besonderes. In Organausstrichen waren neben stark gekörnten,

schlanken, säurefesten Stäbchen noch in mäßiger Menge kurze und längere plumpe, Säurefeste nachweisbar. Die Verarbeitung der Leber beider Frösche nach dem Malachitgrünverfahren ergab eine Reinkultur säurefester Stäbchen vom Kaltblütertypus. Der von Frosch 41 gewonnene Stamm ist bei 37° gezüchtet worden, der zweite bei Zimmertemperatur. Daneben konnten in beiden Fällen die verimpften Tuberkelbacillen gezüchtet werden. Im Gegensatz zu den beiden saprophytischen Stämmen erwiesen sich die Tuberkelbacillenstämme als virulent im Meerschweinchenversuch.

Am 15. VII. 1920 wurden vier weitere Frösche (Fr. 55—58) mit je 2 mg abgetöteter Tbc. hum. ip. infiziert. Die Frösche gingen schon wenige Wochen nach der Impfung ein. Aus der Leber dieser Frösche gelang es dreimal, säurefeste Saprophyten durch Anreicherungsverfahren nachzuweisen, in einem Falle war die Kultur durch starkes Wuchern von Begleitbakterien unbrauchbar geworden.

Es hat also offenbar im Sinne der Anschauung von Loewenstein<sup>20)</sup> die Impfung der Frösche mit Tuberkelbacillen — gleichgültig ob mit lebenden oder toten — eine Einwanderung bzw. Wucherung von säurefesten Saprophyten in den Organen begünstigt.

Angesichts dieser Untersuchungsergebnisse kann lediglich dem kulturellen Nachweis säurefester Saprophyten in Organen mit Tuberkelbaciller geimpfter Frösche für die Frage der Umwandlung des parasitären in den saprophytären Typus irgendwelche Bedeutung nicht zuerkannt werden.

#### Impfung von Kaltblütern mit Ktb.-Stämmen.

Wie ich bereits in meiner ersten Veröffentlichung kurz erwähnt habe, ist das Verhalten der Kaltblüter gegenüber Impfungen mit säurefesten Saprophyten durchaus nicht ein gleichmäßiges. Einer ip. Impfung erliegen die Tiere weit eher als einer sc. Tiere, die in der Gefangenschaft schlecht fortkommen, sind im allgemeinen viel weniger resistent gegen Impfungen. Auch die Jahreszeit spielt eine Rolle. Während z. B. Winterfrösche die Einspritzung von 20 mg und mehr in den dorsalen Lymphsack in der Regel ertragen, ohne zu erkranken, gelingt es, Sommerfrösche sc. schon mit 1—2 mg einer gut wachsenden Ktb.-Kultur tödlich zu infizieren. Der Tod der Tiere erfolgt durchschnittlich 2—3 Wochen nach der Impfung, in noch kürzerer Zeit bei ip. Applikation der Reinkultur in gleicher Menge. In letzterem Falle findet sich immer eine mehr oder weniger ausgedehnte fibrinöseitrige Peritonitis mit besonders reichlichen Auflagerungen auf der Leber. An der Oberfläche der Leber, seltener an anderen Organen, sind runde submiliare bis miliare gelbgraue Knötchen sichtbar. Mikroskopisch bestehen solche Knötchen aus Fibrin, degenerierten Leberzellen, einkernigen Rundzellen lymphocytären Charakters und massenhaft Säurefesten. Die Knötchen greifen vom Bauchfellüberzug mehr oder weniger tief in das Leberparenchym ein. Im

Innern des Organs sind Knötchen der beschriebenen Art in geringerer Zahl anzutreffen, dagegen finden sich säurefeste Bakterien auch im Innern sehr reichlich, hauptsächlich den portalen Bindegewebszügen folgend. Knötchen, die mit echten Tuberkeln Ähnlichkeit haben, konnte ich nicht beobachten.

Der Impferfolg war ganz unabhängig von der Art der verwandten Reinkultur. Tp.-, Schkr.-, Bl.-, F.-, W.- und E.-Stämme hatten den gleichen Effekt. Für den Erfolg der Impfung war lediglich die Wachstumsenergie der betr. Kultur ausschlaggebend. Eine Virulenzsteigerung der Ktb.-Stämme durch wiederholte Kaltblüterpassagen konnte ich in einigen nach dieser Richtung hin angestellten Versuchen nicht erreichen.

### Schluß.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen über die säurefesten Bakterien der Kaltblütertuberkelbacillenart seien im folgenden kurz zusammengefaßt:

1. Im Gegensatz zu den echten Tuberkelbacillen erweisen sich die sogenannten Kaltblütertuberkelbacillen als nicht oder doch nur in sehr geringem Grade pathogen für Warmblüter, bleiben aber nach der Verimpfung lange Zeit im Warmblüterorganismus lebensfähig, und zwar nicht nur am Orte der Impfung, sondern auch in metastatischen Herden der Lymphdrüsen und der Milz. Die Pathogenität konnte durch Tierpassage nicht gesteigert werden.

2. Es ist nicht gelungen, Meerschweinchen durch Vorbehandlung mit einigen typischen Vertretern der Art (Trompeten-, Schildkröten-, Blindschleientuberkelbacillen) gegen intrakutane Verabfolgung von Alttuberkulin Koch überempfindlich zu machen.

3. Eine Immunisierung von Meerschweinchen gegen Tuberkulose durch Vorbehandlung mit Trompetenbacillen, Schildkröten- und Blindschleientuberkelbacillen konnte nicht erreicht werden.

4. In Organen gesunder, in der natürlichen Umgebung lebenden Frösche kommen Säurefeste der Ktb.-Art häufig vor, besonders oft, wenn die Widerstandsfähigkeit der Tiere durch Hunger oder Impfung (z. B. mit echten Tuberkelbacillen) herabgesetzt wird.

5. Stämme der Ktb.-Art besitzen Kaltblütern gegenüber eine geringe Pathogenität, die sich durch Tierpassage nicht steigern läßt.

6. Nach ihrem morphologischen, biologischen und antigenen Verhalten gehören Trompetenbacillen, Schildkröten-, Blindschleichen-, Fisch-, Froschtuberkelbacillen sowie einige aus Wasser und Erde gezüchtete säurefeste Stämme zu der gleichen Art.

7. Die Säurefesten dieser Art sind mit Rücksicht auf ihre starke Verbreitung in der Natur und auf ihr Verhalten im Tierkörper als echte Saprophyten aufzufassen.

Was die Auswertung meiner Untersuchungsergebnisse für die Praxis betrifft, so glaube ich folgende Schlußfolgerungen ziehen zu dürfen:

Nach den grundsätzlichen Verschiedenheiten im antigenen Verhalten zwischen echten Tuberkelbacillen und den Saprophyten der sog. Kaltblütertuberkelbacillenart, die sich aus der Arbeit ergeben, ist durch prophylaktische oder therapeutische Verimpfung dieser säurefesten Saprophyten eine Beeinflussung der menschlichen Tuberkulose in spezifischem Sinne nicht zu erwarten.

Ob eine solche Impfung an sich eine Gefahr für den Geimpften bedeutet, das kann durch die Tierversuche natürlich nicht entschieden werden. Dennoch glaube ich berechtigt zu sein, aus der relativen Unschädlichkeit der säurefesten Saprophyten gen. Art den geprüften Warmblütern gegenüber auf ihre Unschädlichkeit wenigstens dem gesunden Menschen gegenüber schließen zu dürfen, trotzdem nachgewiesenermaßen die verimpften Bacillen lange Zeit im Körper des Warmblüters lebensfähig bleiben.

Nach den neuesten Untersuchungen von Kollé und Schloßberger<sup>15)</sup> scheinen unter Umständen interkurrente Krankheiten eine schädliche Wucherung der Friedmann-Bacillen im Tierkörper zur Folge zu haben. Diese Bedingungen mögen auch für den Menschen gelegentlich zutreffen.

Ob durch starke Herabsetzung der Resistenz des Organismus die Virulenz der Kaltblüterbacillen soweit gesteigert werden kann, daß auch kleinere verimpfte Mengen der gen. Bacillen für sich der echten Tuberkulose der Säugetiere vergleichbare Erkrankungen bei dem geschwächten Wirtsorganismus erzeugen können, ist zum mindestens sehr zweifelhaft.

Die Versuche von Libbertz und Ruppel<sup>16)</sup>, von Kaufmann<sup>16)</sup> und von Schröder<sup>18)</sup>, welche in einzelnen wenigen Fällen durch Verimpfung von Schildkrötentuberkelbacillen fortschreitende Tuberkulose der Versuchstiere erzeugt haben wollen, kann ich mir nur durch die Annahme einer komplizierenden Infektion der fraglichen Tiere mit humanen oder bovinen Tuberkelbacillen erklären.

Aus meinen eigenen Versuchen habe ich für die Möglichkeit einer Umwandlung der Kaltblütertuberkelbacillen in echte Tuberkelbacillen keinerlei Anhaltspunkte gewinnen können.

Aus der in meiner Arbeit nachgewiesenen Artgleichheit der Trompetenbacillen, der Schildkröten-, Blindschleichen-, Froschtuberkelbacillen und gewisser säurefester Wasser- und Erdbakterien ist zu folgern, daß eine qualitativ verschiedene Wirkung der einzelnen Stämme der Art bei ihrer Anwendung am Menschen nicht angenommen werden kann.



In keiner Weise zu rechtfertigen ist es, auf Grund von Kultur- und Tierversuchen von einem bestimmten Stamme, z. B. dem Schildkröten- oder dem Blindschleichenbacillus zu behaupten, er stehe dem Tuberkelbacillus des Menschen besonders nahe und sei zu Schutz- und Heilzwecken besser als ein anderer Stamm geeignet.

### Anhang.

Im folgenden gebe ich die Sektionsprotokolle der Tiere des bereits in meiner ersten Veröffentlichung näher beschriebenen Immunisierungsversuchs wieder.

Die Protokolle sind ein Anhang der in der ersten Mitteilung enthaltenen kurzen tabellarischen Zusammenstellung (Tab. V).

Abkürzungen: Gew. = Gewicht; Kn. = Kniefalte; Ldr. = Lymphdrüse; r. = rechte, lk. = linke Seite.

#### I. Mit Trompetenbacillen vorbehandelte Tiere.

Infektion mit Tuberkelbacillen am 24. IX. 1919.

M<sub>52</sub>. † 19. IV. 1920. Gew. 380 g. R. verkäste Kn.-Ldr. Starke Milzschwellung. Milz wiegt 6,5 g. Zahlreiche vielfach konfluierende linsengroße verkäste Tuberkel der Milz und Leber. Schwellung der Portaldrüse und der Trachealdrüsen. Miliare Tuberkel der Lungen. Käsig Peribronchitis und Bronchopneumonie des rechten Lungenmittellappens.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>53</sub>. † 21. IV. 1920. Gew. 340 g. Mehrere verkäste Kn.-Ldr. r. — Starke Milzschwellung. Milzgewicht 7,5 g. Große verkäste Konglomerattuberkel der Milz und Leber. Starke Schwellung der Portal- und Mesenterialdrüsen, Trachealdrüsen über erbsengroß. Zahlreiche hirsekorngroße Knötchen beider Lungen. Käsig Peribronchitis und mehrfach linsengroße Kavernen.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>54</sub>. † 8. III. 1920. Gew. 340 g. In r. Kn. verkäste Ldr. Gewicht der vergrößerten Milz 3,2 g. Zahlreiche bis linsengroße Tuberkel in Milz und Leber. Portaldrüse bohnen groß. Trachealdrüsen bis linsengroß. Einzelne miliare Tuberkel beider Lungen.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>57</sub>. † 16. II. 1920. Gew. 270 g. In r. Kn. mit käsig-eitrigen Massen gefüllter bohnen großer Knoten. Starke Milzvergrößerung. Gewicht 7,1 g. In Milz und besonders zahlreich in der Leber bis linsengroße Tuberkel. Schwellung der Mesenterialdrüsen und der Portaldrüse. Trachealdrüsen fast erbsengroß, verkäst. Beide Lungen von zahlreichen miliaren Tuberkeln durchsetzt.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>58</sub>. † 30. VII. 1920. Gew. 250 g. Erbsengroße, nicht verkäste Ldr. der r. Kn. Gewicht der mäßig vergrößerten Milz 1,2 g. In Milz und Leber vereinzelte hirsekorngroße Knötchen. Portaldrüse erbsengroß. Lungen ohne krankhaften Befund.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose mittleren Grades.

M<sub>65</sub>. Getötet 9. I. 1920. Gew. 250 g. In r. Kn. haselnußgroßer, mit käsig-eitrigen Massen gefüllter Knoten. Flächenhafte Verwachsungen zwischen Milz und parietalem Bauchfell. Milz wiegt 1,6 g. Vereinzelte linsengroße Tuberkel der Milz, submiliare Knötchen der Leber. Schwellung der Portal-, Mesenterial- und Tracheal-Ldr. Lungen ohne Veränderungen.

**M<sub>66</sub>.** † 23. VII. 1920. Gew. 660 g. Mehrere verkäste Ldr. der r. Kn. Gewicht der vergrößerten Milz 5,6 g. In Milz und Leber mehrere hirsekorngroße z. T. verkäste Tuberkel. Schwellung der Mesenterial-, Portal- und Tracheal-Ldr. Beide Lungen von zahlreichen, z. T. konfluierenden Tuberkeln durchsetzt. Käsig Peribronchitis und käsig Pneumoic.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

**M<sub>67</sub>.** † 13. III. 1920. Gew. 300 g. Mehrere verkäste Ldr. der r. Kn. Milz vergrößert, wiegt 2,5 g. In Milz und Leber zahlreiche linsengroße, z. T. verkäste Tuberkel. Schwellung der Portal- und Trachealdrüsen. In beiden Lungen mehrere miliare Tuberkel.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

**M<sub>69</sub>.** † 7. VIII. 1920. Gew. 450 g. Verkäste Ldr. der r. Kn. Milz vergrößert, wiegt 3,8 g. Vereinzelt hirsekorngroße Tuberkel der Milz, größere in der Leber. Schwellung der Mesenterial- und Portaldrüsen. Erbsengroße Cervical- und Tracheal-Ldr. In beiden Lungen zahlreiche, z. T. verkäste linsengroße Herde. Kleinste bronchiektatische Kavernen. Käsigpneumonische Herde besonders in den Oberlappen; käsig Bronchitis und Peribronchitis.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

**M<sub>70</sub>.** † 14. VI. 1920. Gew. 500 g. Mehrere verkäste Ldr. der r. Kn. Milzschwellung, Gewicht 1,2 g. In Milz und Leber vereinzelt miliare Tuberkel. Schwellung der Portaldrüse und der Trachealdrüsen. Hirsekorngroße Tuberkel in beiden Lungen. Pneumonie des linken Oberlappens.

Todesursache: Pneumonie.

**M<sub>71</sub>.** † 8. III. 1920. Gew. 520 g (trächtig). Verkäste r. Kn.-Ldr. Milz vergrößert, wiegt 2,6 g. Hirsekorngroße Tuberkel in Milz und Leber. Sehr starke Schwellung der Mesenterial- und Trachealdrüsen. Disseminierte Lungentuberkulose mit linsengroßen, zahlreiche Tuberkelbacillen enthaltenden Kavernen.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

**M<sub>72</sub>.** † 28. IV. 1920. Gew. 430 g. Erbsengroße Ldr. der r. Kn. Milz vergrößert, wiegt 3,0 g. Ausgedehnte tuberkulöse, zum größten Teile verkäste Herde in der Milz. Vereinzelt Lebertuberkel. Schwellung der Portal-, Mesenterial-, Tracheal-Ldr. Wenige Tuberkel der Lunge.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

**M<sub>73</sub>.** † 3. III. 1920. Gew. 270 g. Phthisis des r. Augapfels: Die r. Augenhöhle ist mit schwammigem, graugelblichem Granulationsgewebe ausgekleidet, in dem Tuberkelbacillen vereinzelt nachweisbar sind. Schwellung und Verkäsung der r. Submental- und Submaxillar-Ldr. In r. Kn.-Gegend kraterförmiges Ulcus der Haut, zugehörige Ldr. verkäst. Gewicht der stark vergrößerten Milz 5,2 g. In Milz und Leber über erbsengroße, z. T. verkäste Tuberkel in größerer Zahl. Erbsengroße Portaldrüse, linsengroße Trachealdrüsen. Vereinzelt miliare Tuberkel beider Lungen.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

**M<sub>74</sub>.** † 25. V. 1920. Gew. 280 g. Verkäste Ldr. der r. Kn. Milz 20 : 8 : 3 mm, Gewicht 0,36 g. Starkes Hervortreten der Lymphknötchen, einzelne miliare Tuberkel. Am Leberrand nahe der Gallenblase zwei submiliare Knötchen. Erbsengroße Portaldrüse. Mäßige Schwellung der Tracheal-Ldr. Vereinzelt hirsekorngroße Tuberkel beider Lungen.

Todesursache: Kachexie; der Ursprung derselben ist durch den Sektionsbefund nicht ganz aufgeklärt.

**M<sub>75</sub>.** † 14. V. 1920. Gew. 400 g. In beiden Kn.-Gegenden verkäste Lds. Milz stark vergrößert, wiegt 6 g. Bis linsengroße z. T. verkäste Tuberkel in Milz

und Lebes. Lebercirrhose. Schwellung der Portal-, Mesenterial- und Tracheal-Ldr. Tuberkel in beiden Lungen; käsige Peribronchitis.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>76</sub>. † 23. III. 1920. Gew. 360 g. R. verkäste Kn.-Ldr. Milz vergrößert, wiegt 4,0 g. Zahlreiche hirsekorn- bis linsengroße Knötchen der Milz, vereinzelt der Leber. Portaldrüse erbsengroß. Trachealdrüsen über linsengroß. Vereinzelt Lungentuberkel.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>78</sub>. † 19. IV. 1920. Gew. 280 g. In r. Kn. verkäste Ldr. Starke Milzschwellung, Milzgewicht 6 g. Milz und Leber durchsetzt von über linsengroßen größtenteils verkästen Herden. Portaldrüse über erbsengroß. Schwellung der Mesenterialdrüsen. Tracheal-Ldr. bohngroß, verkäst. Mehrere miliare Tuberkel der Lungen.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>79</sub>. † 26. III. 1920. Gew. 400 g. In r. Kn. verkäste Ldr. Milz mit parietalem Bauchfell verwachsen, vergrößert, wiegt 4,0 g. Bis linsengroße Tuberkel in Milz und Leber. Erbsengroße Portaldrüse. Schwellung der Tracheal-Ldr. Vereinzelt miliare Knötchen in den Lungen.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>1</sub>. † 10. II. 1920. Gew. 450 g. In r. Kn. über erbsengroßer mit käsig-eitrigen Massen gefüllter Knoten. Milzschwellung, Gewicht 1,4 g. In Milz und Leber mehrere miliare Tuberkel. Schwellung der Portaldrüse und der Trachealdrüsen. Beiderseitige Pleuritis und Pneumonie.

Todesursache: Pneumonie.

M<sub>31</sub>. † 7. VIII. 1920. Gew. 500 g. In r. Kn. haselnußgroßer verkäster Knoten. Gewicht der vergrößerten Milz 1,4 g. In Milz und Leber mehrere miliare Tuberkel. Erbsengroße Portaldrüse. Schwellung der Cervical- und Trachealdrüsen. Pleuritische Verwachsungen beiderseits. In den Lungen nur vereinzelt submiliare Knötchen.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

## II. Mit Schildkrötentuberkelbacillen vorbehandelte Tiere.

### Infektion mit Tuberkelbacillen am 24. IX. 1919.

M<sub>58</sub>. † 27. IV. 1920. Gew. 280 g. Verkäste Ldr. der r. Kn. Bauchfell-tuberkel. Zahlreiche Tuberkel des großen Netzes. Milz mit parietalem Bauchfell flächenhaft verwachsen. Gewicht der vergrößerten Milz 3,0 g. Große käsige Herde in der Milz. Leber hart, cirrhotisch, mit zahlreichen z. T. gallig verfärbten käsig-herden. Starke Schwellung der Portaldrüse und der retroperitonealen Ldr. Trachealdrüsen über erbsengroß. Fast bohngroßer das Zwerchfell durchsetzender mit dem rechten Lungenunterlappen fest verbundener Herd, der auf Einschnitt käsig-eitrig-ige Massen entleert. Tuberkel und bronchopneumonische Herde in beiden Lungenoberlappen. Kleine bronchiektatische Kavernen. Schwellung der Cervical-Ldr.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>91</sub>. † 27. IV. 1920. Gew. 260 g. In r. Kn. mehrere verkäste Ldr. Serös-eitriges Exsudat in der Bauchhöhle. Peritonealtuberkel. Tuberkel des großen Netzes. Gewicht der außergewöhnlich großen Milz 14,2 g. Das Organ ist von infarkt-ähnlichen großen käsig-herden durchsetzt. Über linsengroße Tuberkel der Leber. Starke Schwellung der Mesenterial-, Portal- und der Tracheal-Ldr. Mehrere hirsekorngroße Lungentuberkel.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>61</sub>. † 20. III. 1920. Gew. 340 g. Verkäste Ldr. der r. Kn. Gewicht der stark vergrößerten Milz 4,2 g. Zahlreiche linsengroße z. T. verkäste Tuberkel in Milz und Leber. Starke Schwellung der Portal-, Mesenterial-, Tracheal-Ldr. In beiden Lungen mehrere miliare Tuberkel. Käsig Bronchitis und Peribronchitis, käsigpneumonische Herde.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>80</sub>. Getötet 9. I. 1920. Gew. 452 g. Mehrere z. T. verkäste Ldr. der r. Kn. Im großen Netz, das zusammengerollt vor der großen Krümmung des Magens liegt, mehrere Tuberkel. Milz vergrößert, wiegt 1,4 g. Linsengroße Knötchen in der Milz, vereinzelt in der Leber. Starke Schwellung der Mesenterial- und Trachealdrüsen. Einzelne submiliare Knötchen beider Lungen.

M<sub>81</sub>. † 23. IV. 1920. Gew. 320 g. In r. Kn. halbpennigstückgroßer Absceß, der durch linsengroße Hautperforationsöffnung nach außen käsigetrige Massen entleert. In lk. Kn. kleinbohngroße Ldr. Netztuberkel. Flächenhafte Verwachsungen zwischen Milz und parietalem Bauchfell. Gewicht der vergrößerten Milz 3,6 g. Zahlreiche hirsekorngroße Tuberkel in Milz und Leber. Starke Schwellung der Mesenterial-, Portal- und Tracheal-Ldr. Beide Lungen von miliaren Knötchen durchsetzt.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>82</sub>. † 29. II. 1920. Gew. 240 g. Mehrere geschwollene z. T. verkäste Ldr. der r. Kn. Milz vergrößert, wiegt 2,4 g. In der Milz zahlreiche linsengroße Tuberkel, in der Leber bis halbpennigstückgroße z. T. gallig inbibierte käsig Herde. Schwellung der Portal-, Mesenterial- und Tracheal-Ldr.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>83</sub>. † 21. III. 1920. Gew. 330 g. In r. Kn. verkäste Ldr. Milz vergrößert, wiegt 3,0 g. Zahlreiche bis linsengroße, z. T. verkäste Tuberkel in Milz und Leber. Schwellung der Mesenterial- und Trachealdrüsen. In beiden Lungen ziemlich zahlreiche miliare Knötchen.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>84</sub>. † 19. IV. 1920. Gew. 340 g. In r. Kn. zwei bohngroße verkäste Knoten. Erbsengroße verkäste Ldr. der r. Axilla. Gewicht der stark vergrößerten Milz 5,9 g. Die Milz ist fast vollständig in ein verkästes tuberkulöses Granulom verwandelt. Große käsig Herde der Leber. Starke Schwellung der Mesenterial-, Portal-, Mediastinal- und Trachealdrüsen. In beiden Lungen zahlreiche miliare Knötchen. Käsig Bronchitis, Peribronchitis und käsig Pneumonie. Erbsengroße Cervicaldrüsen.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>86</sub>. † 21. III. 1920. Gew. 300 g. In r. Kn. fast haselnußgroßer Absceß. Milz vergrößert, wiegt 1,5 g. Linsengroße Tuberkel der Milz und der Leber. Schwellung der Portal-, Mesenterial- und Trachealdrüsen. Vereinzelt miliare Tuberkel beider Lungen.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>87</sub>. † 10. VIII. 1920. Gew. 430 g. In r. Kn. bohngroßer verkäster Knoten. Flächenhafte Verwachsungen der Milz mit parietalem Bauchfell. Milzgewicht 1,0 g. In Milz und Leber nur einzelne verkäste miliare Tuberkel. Schwellung der Portal- und Mesenterialdrüsen. Dünndarmserosa stark injiziert, Schleimhaut geschwollen, gerötet, mit zähem, glasigem Schleim bedeckt. Trachealdrüsen über bohngroß, von graurötlicher Farbe der Oberfläche und Schnittfläche und auffallend derber Konsistenz. Linke Lunge ist durch derbe pleuritische Verwachsungen in ganzer Ausdehnung mit vorderer und seitlicher Thoraxwand verbunden. Im linken Oberlappen einzelne miliare Tuberkel, die übrigen Lungenabschnitte o. B.

Todesursache: Tuberkulose, akute Enteritis.

**M<sub>88</sub>.** † 12. VIII. 1920. Gew. 500 g. Verkäste Ldr. der r. Kn. Starke Verwachsungen zwischen Milz und parietalem Bauchfell. Milzgewicht 0,9 g. In Milz und Leber sehr vereinzelt über linsengroße verkäste Knötchen. Schwellung der Portaldrüse, der Mesenterial-, Tracheal-, Cervicaldrüsen. Miliare Tuberkel beider Lungen.

Todesursache: Durch den Befund nicht aufgeklärt.

### III. Mit Blindschleimentuberkelbacillen vorbehandelte Tiere.

Infektion mit Tuberkelbacillen am 24. IX. 1919.

**M<sub>82</sub>.** † 23. IV. 1920. Gew. 320 g. In r. Kn. vergrößerte verkäste Ldr., auch in lk. Kn. erbsengroße Ldr. Zahlreiche miliare Tuberkel im großen Netz. Milz stark vergrößert, wiegt 5,0 g. In der Milz große infarktähnliche käsige Herde. Leber cirrhotisch mit zahlreichen meist verkästen Knötchen. Schwellung der Portal-, Mesenterial-, Retroperitoneal- und Trachealdrüsen. In beiden Lungen zahlreiche submiliare Tuberkel.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

**M<sub>83</sub>.** † 7. VIII. 1920. Gew. 500 g. Haselnußgroßer Absceß der rechten Axillargegend. Bohnengroße, zentral verkäste Knoten in beiden Kn. Milz vergrößert, wiegt 3,0 g. In der Milz und der cirrhotisch veränderten Leber zahlreiche linsengroße z. T. verkäste Tuberkel. Schwellung der Portal-, Mesenterial- und Tracheal-Ldr. In beiden Lungen ohne Bevorzugung eines Lappens zahlreiche Tuberkel. Käsige Bronchitis und Peribronchitis, käsige Bronchopneumonie. Miliare Kavernen.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

**M<sub>84</sub>.** † 16. II. 1920. Gew. 270 g. In r. Kn. mehrere bis bohnen große graurote derbe nicht verkäste Ldr. Perisplenitis. Milz kaum vergrößert, wiegt 0,4 g. Vereinzelt submiliare Tuberkel in Milz und Leber. Schwellung der Portal- und Retroperitoneal-Ldr. Trachealdrüsen über linsengroß. Dünndarmserosa stark injiziert. Schleimhaut des Dünndarmes geschwollen, intensiv gerötet, mit zähem glasigem Schleim bedeckt. Lungen ohne Veränderungen.

Todesursache: Akute Enteritis.

**M<sub>89</sub>.** † 8. III. 1920. Gew. 265 g. In r. Kn. bohnen große verkäste Ldr. Flächenhafte Verwachsungen zwischen den Bauchorganen, im besonderen zwischen Milz und parietalem Bauchfell. Milz stark vergrößert, wiegt 4,4 g. In Milz spärlich, in Leber reichlicher linsengroße z. T. verkäste Herde. Geringe Schwellung der Portal- und Mesenterial-Ldr. Erbsengroße Trachealdrüsen. Vereinzelt submiliare Tuberkel der Lungen. Mäßige Vergrößerung der Cervicaldrüsen.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

**M<sub>90</sub>.** Getötet 9. I. 1920. Gew. 457 g. In r. Kn. mehrere bohnen große bis haselnuß große verkäste Herde, links erbsengroße Ldr. Im zusammengerollten Netz mehrere fast linsengroße Knötchen. Flächenhafte Verwachsungen zwischen Milz und parietalem Bauchfell. Milz vergrößert, wiegt 1,4 g. Submiliare Tuberkel der Milz und Leber. Schwellung der Portal- und Tracheal-Ldr. Lungen ohne Veränderungen.

**M<sub>96</sub>.** † 8. III. 1920. Gew. 260 g. In beiden Kn. vergrößerte verkäste Ldr. Milz, Leber und Magen untereinander und mit dem parietalen Bauchfell durch flächenhafte Verwachsungen verbunden. In Milz und Leber mehrere miliare Tuberkel. Mäßige Schwellung der Mesenterial- und Trachealdrüsen. In beiden Lungen ziemlich reichlich bis linsengroße z. T. verkäste Tuberkel. Schwellung der Cervicaldrüsen.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>97</sub>. † 6. IV. 1920. Gew. 350 g. Verkäste bohngroße Ldr. der r. Kn. Milz erheblich vergrößert, wiegt 5,6 g. In Milz und Leber zahlreiche vielfach konfluierende z. T. verkäste Tuberkel. Schwellung der Portal- und der Tracheal-Ldr. Vereinzelte miliare Tuberkel beider Lungen.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>98</sub>. † 3. VII. 1920. Gew. 450 g. In r. Kn. mehrere verkäste Ldr. In r. Axillargegend über erbsengroße nicht verkäste Ldr. Derbe Verwachsungen zwischen Milz und parietalem Bauchfell. Milz hochgradig vergrößert, von derber Konsistenz, wiegt 19,3 g. Große zackig begrenzte käsige Herde in der Milz und der cirrhotischen Leber. Schwellung der Portal- und Mesenterial-Ldr. Mediastinal- und Trachealdrüsen erbsengroß. Disseminierte Lungentuberkulose.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>99</sub>. † 21. III. 1920. Gew. 400 g. In r. Kn. über bohngroßer Absceß. Flächenhafte Verwachsungen der Milz mit dem parietalen Bauchfell. Gewicht der mäßig vergrößerten Milz 0,8 g. In der Milz vereinzelt, in der Leber reichlicher miliare Tuberkel. Mäßige Schwellung der Portal- und Mesenterial-Ldr. Trachealdrüsen über linsengroß. spärliche submiliare Tuberkel beider Lungen.

Todesursache: Ernährungsstörung\*) bei allgemeiner Tuberkulose.

M<sub>100</sub>. † 25. V. 1920. Gew. 380 g. In beiden Kn. nur mäßig vergrößerte nicht verkäste Ldr. Milz am ventralen Pol mit dem parietalen Bauchfell verwachsen, vergrößert, wiegt 1,2 g. Starkes Hervortreten der Lymphknötchen. Tuberkel makroskopisch nicht erkennbar. Vereinzelt miliare Tuberkel der stark cirrhotischen Leber. Im r. und lk. Hoden je ein linsengroßer verkäster Herd. Portaldrüse erbsengroß. Trachealdrüsen fast bohngroß. Pleuritische Verwachsungen im oberen Abschnitt beider Lungen. Beide Lungenoberlappen und der rechte Mittellappen zeigen ausgedehnte käsipneumonische Herde neben miliaren grauen Knötchen.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>101</sub>. † 23. III. 1920. Gew. 300 g. Tier ist angefressen. Stark verkäste Ldr. der r. Kn. Milz erheblich vergrößert, Gewicht nicht mehr festzustellen. In Milz und Leber zahlreiche verkäste Herde. Schwellung der portalen, mediastinalen und trachealen Ldr. Miliartuberkulose der Lungen.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>102</sub>. † 23. II. 1920. Gew. 280 g. Erbsengroße verkäste Ldr. der r. Kn. Stark vergrößerte Milz wiegt 8,6 g. Milz und Leber von über linsengroßen z. T. verkästen Tuberkeln durchsetzt. Geringe Schwellung der Mesenterialdrüsen. Portaldrüse und Trachealdrüsen erbsengroß. In beiden Lungen zahlreiche submiliare bis miliare graue Knötchen.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

#### IV. Nicht vorbehandelte Tiere (Kontrollen).

##### Infektion mit Tuberkelbacillen am 24. IX. 1919.

M<sub>119</sub>. † 9. I. 1920. Gew. 347 g. In r. Kn. zwei bohngroße teilweise verkäste Ldr. Miliare Tuberkel des zusammengerollten Netzes. Bauchfelltuberkel. Milz vergrößert, wiegt 3,0 g. In Milz und Leber zahlreiche bis erbsengroße z. T. verkäste Herde. Schwellung der portalen, mesenterialen und trachealen Ldr. In beiden Lungen vereinzelt submiliare Tuberkel.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>120</sub>. † 29. II. 1920. Gew. 480 g. In r. Kn. bohngroße verkäste Knoten. Schwellung der Achseldrüsen. Gewicht der stark vergrößerten Milz 5,3 g. Milz

\*) Unregelmäßige Fütterung während des Kapp-Putsches.

und Leber von zahlreichen bis linsengroßen Tuberkeln durchsetzt. Starke Vergrößerung der portalen wie der trachealen Ldr. In beiden Lungen submiliare Tuberkel in größerer Zahl.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>121</sub>. † 23. VII. 1920. Gew. 690 g. Bohnengroße nicht verkäste r. Kn.-Ldr. Milz vergrößert, wiegt 2,6 g. In der Milz, zahlreicher in der cirrhotisch veränderten Leber miliare z. T. verkäste Tuberkel. Die Leber zeigt außerdem einen erbsengroßen käsigen Herd. Mesenterialdrüsen geschwollen. Portaldrüse fast bohnen groß, Trachealdrüsen erbsengroß. Beide Lungen zeigen ohne Bevorzugung eines Lappens zahlreiche miliare bis fast erbsengroße graue und gelbgraue Herde.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>122</sub>. † 13. III. 1920. Gew. 365 g. In r. Kn. mehrere verkäste Ldr. Die vergrößerte Milz wiegt 3,6 g, zeigt zahlreiche miliare bis linsengroße Tuberkel. Auch die sehr voluminöse Leber weist viele z. T. gallig verfärbte und verkäste linsengroße Herde auf. Mesenterialdrüsen geschwollen. Portaldrüse bohnen groß, verkäst. Starke Schwellung der Trachealdrüsen. Beide Lungen von zahlreichen submiliaren bis miliaren Tuberkeln durchsetzt.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>123</sub>. † 3. III. 1920. Gew. 350 g. In r. Kn. eine über erbsengroße verkäste Ldr., auch in lk. Kn. erbsengroße Ldr. Milz vergrößert, wiegt 3,5 g, zeigt viele stecknadelkopfgroße Tuberkel. Leber mit nur vereinzelt miliaren Tuberkeln. Geringe Schwellung der portalen sowie der trachealen Ldr. In beiden Lungen miliare Knötchen in geringer Menge.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>124</sub>. † 12. II. 1920. Gew. 374 g. Erbsengroße verkäste Ldr. der r. Kn. Milz vergrößert, wiegt 2,4 g, weist zahlreiche hirsekorn- bis linsengroße Tuberkel auf. Auch in der Leber einzelne bis linsengroße Tuberkeln. Erbsengroße Portaldrüse. Trachealdrüsen fast bohnen groß, verkäst. Käsig Bronchitis, Peribronchitis und Pneumonie des rechten Lungenmittellappens. Miliare Tuberkel beider Lungen.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>125</sub>. † 6. III. 1920. Gew. 230 g. In r. Kn. zwei verkäste Ldr. Gewicht der stark vergrößerten Milz 5,1 g. Das Organ ist von miliaren bis stecknadelkopfgroßen graugelben Knötchen durchsetzt. Solche Herde zeigt auch die Leber in großer Zahl. Portal- und Trachealdrüsen über erbsengroß. Zahlreiche miliare Tuberkel beider Lungen.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>126</sub>. † 12. III. 1920. Gew. 350 g. Verkäste Ldr. der r. Kn. Netztuberkel. Milz stark vergrößert, wiegt 4,0 g, von infarktähnlichen käsigen Herden durchsetzt. Die Leber weist sehr große verkäste tuberkulöse Herde auf. Schwellung der portalen und der trachealen Ldr. In beiden Lungen zahlreiche submiliare bis miliare Tuberkel.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>127</sub>. † 25. II. 1920. Gew. 280 g. In r. Kn. zwei erbsengroße verkäste Ldr. Milz vergrößert, wiegt 3,0 g. In der Milz mehrere linsengroße käsige Herde. Derartige Herde auch in der Leber. Schwellung der portalen und mesenterialen Ldr. Trachealdrüsen fast erbsengroß, zentral verkäst. In beiden Lungen zahlreiche bronchopneumonische Herde, käsige Bronchitis und Peribronchitis.

Todesursache: Allgemeine Tuberkulose.

M<sub>128</sub>. † 28. XI. 1919. Gew. 360 g. Pneumonie.

**Literaturverzeichnis.**

<sup>1)</sup> Aus Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt 1905, Heft 3. — <sup>2)</sup> Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 44. — <sup>3)</sup> Zeitschr. f. Hyg. 80. — <sup>4)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 33. — <sup>5)</sup> Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 31. 1914. — <sup>6)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 47. — <sup>7)</sup> Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 24. — <sup>8)</sup> Ebenda 1920, Nr. 51. — <sup>9)</sup> Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 14. — <sup>10)</sup> Zeitschr. f. Immunitätsforsch. I. Orig. 6. 1910. — <sup>11)</sup> Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 42. 1919. — <sup>12)</sup> Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 6. — <sup>13)</sup> s. o. — <sup>14)</sup> Zeitschr. f. Hyg. 91. 1920. — <sup>15)</sup> Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 50. — <sup>16)</sup> Ebenda 1905, Nr. 4 und 5. — <sup>17)</sup> Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 32. 1914. — <sup>18)</sup> Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 41. <sup>19)</sup> Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 15. — <sup>20)</sup> Vorlesungen über Tuberkulose, Jena 1920.

**Nachtrag.**

Während der Drucklegung meiner Arbeit erschien die Veröffentlichung von Kolle, Schlossberger und Pfannenstiel „Über die Tierpathogenität der Gruppe der säurefesten Bakterien; Tierpassagen, Virulenzsteigerung und kulturelles Verhalten“ (Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 16, 1921).

Wie die Verfasser mitteilen, ist es ihnen gelungen, durch Tierpassagen bei einigen Kulturen Säurefester regelmäßig eine Zunahme der Virulenz für Meerschweinchen zu erzielen. Unter den geprüften Stämmen sind auch zwei Schildkrötentuberkelbacillenkulturen und eine Froschtuberkelbacillenkultur.

Meine eigenen durchaus negativen Versuche beziehen sich nun überwiegend auf einmalige Meerschweinchen- bzw. Mauspassage. Möglicherweise haben die mehrmaligen Passagen doch eine Virulenzsteigerung der genannten säurefesten Stämme zur Folge. Wahrscheinlich ist mir eine solche — wenigstens für die säurefesten Saprophyten der Ktb.-Art — keineswegs.

Für die Frage der biologischen Veränderung saprophytärer säurefester Stämme durch Tierpassage scheinen mir folgende Tatsachen sehr beachtenswert.

1. Auch die säurefesten Saprophyten können bei Verimpfung in sehr großer Dosis bei Warmblütern zuweilen eine pseudotuberkuloseartige Erkrankung hervorrufen, ohne Tierpassagen durchgemacht zu haben. Eine Schwellung der großen Lymphdrüsen des Körpers und der Milz im besonderen ist von mir nach Verimpfung von Ktb.-Kulturen in größerer Dosis sogar recht häufig beobachtet worden.

2. Die von Kolle und seinen Mitarbeitern beobachteten kulturellen Veränderungen der Säurefesten nach längerem Verweilen im Warmblüterkörper, nämlich tuberkelbacillenähnliches langsames Wachsen in trocknen Schuppen und Bröckeln, können, wie ich wiederholt gezeigt habe, auch ohne Tierpassage durch einige Zeit unter be-



stimmten Bedingungen fortgesetzte Züchtung der Kulturen bei 37° hervorgerufen werden. Das gilt auch für die angeblich nur bei Zimmertemperatur bzw. 28° wachsenden Kulturen der Kaltblütertuberkelbacillenart.

3. Die aus dem Tierkörper gezüchteten Kulturen der Säurefesten sind mit den Ausgangskulturen nicht ohne weiteres quantitativ vergleichbar (sehr verschiedene Wachstumsschnelligkeit, verschiedener Feuchtigkeitszustand der Kulturen!).

Im Hinblick auf die Bedeutung der Möglichkeit einer Umwandlung des saprophytären in den parasitären Typus wären weitere Untersuchungen über etwaige Virulenzsteigerung säurefester Saprophyten durch Tierpassagen von großem allgemeinen Interesse.

(Aus dem Untersuchungsamt [Abteilungsleiter: Reg.-Rat Dr. Ungermann †]  
des Instituts für Infektionskrankheiten „Robert Koch“).

## Untersuchungen über die biologische Bedeutung der Kapsel beim *Micrococcus tetragenus*<sup>1)</sup>).

Von  
Dr. Hans Wreschner,  
Assistent am Institut.

Über das Wesen und die biologische Bedeutung der Bakterienkapsel ist schon viel gearbeitet worden, insbesondere hat man diese beim Milzbrandbacillus studiert, bei dem die Verhältnisse der Kapsel aber verwickelt und schwierig liegen. Die Tetragenuskapsel ist im allgemeinen schon in den Agar- und Bouillonkulturen ebenso deutlich zu erkennen wie im Tierkörper, kann also von vornherein nicht als reaktive Zustandsänderung der Bakterienhülle aufgefaßt werden wie die Kapsel des Milzbrandbacillus oder des Pneumokokkus, die nur unter bestimmten Bedingungen hervortritt. Es war daher von Interesse, der biologischen Bedeutung gerade dieses Kapselgebildes näher nachzugehen.

Es mag dahingestellt bleiben, inwieweit überhaupt die Kapseln bei den verschiedenen Bakterienarten als gleichwertig anzusehen sind. Schon rein chemisch unterscheiden sich die Kapselsubstanzen sicher voneinander. Während Tönniessen in der Kapsel des Bacillus Friedländer verschiedene Zuckerarten nachweisen konnte, konnten wir, nach derselben Versuchsordnung vorgehen, keinerlei Kohlenhydrate finden.

Daß die Kapsel des Tetragenus chemisch den anderen Kapselbildungen nicht gleichzusetzen ist, kann auch schon daraus gefolgert werden, daß sie sich färberisch mit den meisten gebräuchlichen Methoden gar nicht oder nur sehr schlecht darstellen läßt. Lediglich die Giemsa-färbung gibt bisweilen deutliche Kapselbilder und regelmäßig und sehr scharf und deutlich bekamen wir den Keim mit seiner Hülle zu Gesicht, wenn wir mit Burritusche vorsichtig einen Ausstrich machten, nach dem Trocknen mit Alkohol-Äther fixierten und dann kurz mit Löffler-

<sup>1)</sup> Nach einem Vortrage in der „Berliner mikrobiologischen Gesellschaft“ am 7. II. 1921.

<sup>2)</sup> Die chemischen Untersuchungen wurden unter lebenswürdiger Hilfe von Herrn Dr. Ulrich, Assistenten an der chemischen Abteilung des Instituts, ausgeführt.

schem Methylenblau nachfärbten. Der blaugefärbte Bakterienvierling trat dann inmitten eines hellen Hofes außerordentlich schön hervor.

Zu einer eingehenden Untersuchung der Verhältnisse der Tetragenuskapsel wurden wir dadurch angeregt, daß ein Stamm, den wir aus menschlichem Sputum gewonnen hatten, bei der Fortzucht auf Nähragar eine konstante kapsellose Modifikation bildete. Wir waren dadurch in der Lage, denselben Stamm mit und ohne Kapsel gleichzeitig verschiedenen Bedingungen zu unterwerfen, ein Vorgehen, das in so reiner Form bei anderen Kapselkeimen noch nicht möglich gewesen ist.

Ich möchte zunächst etwas näher auf die Entstehungsweise der verschiedenen Modifikationen unseres Tetragenusstammes eingehen, weil daraus einiges bezüglich des Wesens der Kapsel gefolgert werden kann.

Der Stamm wuchs anfangs auf allen gebräuchlichen Nährböden in grauweißen, schleimigen, porzellanglänzenden, halbkugelig gewölbten Kolonien, die sich im Ausstrich nur aus Kapselkokken zusammengesetzt erwiesen. Beim Weiterimpfen des Kulturrasens auf Agar verlor sich das schleimige Aussehen des Kulturrasens und der Kolonien, so daß sie Staphylokokken oder Sarcinen ähnlich wurden. Gleichzeitig ergab sich eine Änderung im morphologischen Verhalten der einzelnen Keime. Es zeigten sich nämlich von der 4.—6. Nährbodenpassage an im Kulturrasen zunächst vereinzelt, dann immer zahlreichere Kokken ohne Kapselummhüllung, und von der 12. Kultur ab waren darin nur noch kapsellose Kokken vorhanden. Die Kolonien dieser veränderten Keime sind sehr verschieden von denen des Ausgangsstammes, sie sind kleiner, reinweiß, flach und teilweise in der Mitte mit einer Delle versehen. Auch in der Konsistenz der Kolonien ergeben sich Unterschiede, indem die des Kapselkokkus sich nur im ganzen vom Nährboden abheben lassen und schwer zu verreiben sind, während die modifizierten sich etwa wie eine andere Kokkenkolonie leicht und auch teilweise abnehmen und verteilen lassen.

Wie entsteht nun dieser Kapselverlust?

Eine genauere Prüfung möglichst vieler Einzelkolonien der verschiedenen Kulturpassagen des Stammes ergab, daß es sich nicht um eine gleichmäßige und allmähliche Umformung der gesamten Kultur, sondern um eine sprungweise bei einzelnen Kolonien hervortretende Umbildung handelte. Schon in der vierten Kulturpassage treten die geschilderten modifizierten Kolonien auf und bei mikroskopischer Untersuchung erwies sich jede solche Kolonie ausschließlich aus kapsellosen Keimen zusammengesetzt. Bei jeder weiteren Abimpfung von dem Gesamtrrasen der vorherigen Kulturpassage war die Anzahl der weißen nur aus kapsellosen Individuen bestehenden Kolonien immer stärker vermehrt, während die der halbkugeligen, grauweißen, typischen

mehr und mehr abnahm, bis schließlich jene allein übrigblieben. Auch die schleimigen Kolonien bestanden immer nur aus einer Art von Bakterien, nämlich aus bekapselten Keimen. Es wurden nur Kolonien der einen oder der anderen Art beobachtet, Mischformen fehlten. Die Umformung des *Tetragenus*-stammes folgte also durchaus den Gesetzen der sprungweisen, im einzelnen Keim durch immanente Ursachen ausgelösten mutativen Vorgänge. In einem Punkte aber ist das Ergebnis der Umformung unseres *Tetragenus*-stammes abweichend von dem Verhalten verschiedener anderer mutierender Bakterien unter Kulturverhältnissen: Impft man von solchen Kulturen den gesamten Rasen ohne Auslese einzelner Kolonien weiter, so erhält man in der Regel Mischkulturen, in der der Ausgangsstamm und die Mutanten nebeneinander vorhanden sind. Anders unser *Tetragenus*. Der ergab nach einer Anzahl von Kulturpassagen stets eine Reinkultur des kapsellosen Stammes. Die Ursache dieser Erscheinung liegt wohl darin, daß die kapsellose Modifikation eine viel lebhaftere Wachstumsenergie besitzt als der Kapselstamm. Wurde ein flüssiger Nährboden mit gleichen Mengen beider Stämme beimpft, so ergab sich, daß die kapsellosen Keime den Kapselkeimen nach 24 Stunden an Zahl um das 8—9fache überlegen waren. Unter diesen Umständen ist es klar, daß eine wahllose Fortimpfung des Gesamtstammes in kurzem ein absolutes Überwiegen der kapselfreien Kokken und bald auch ein gänzliches Verschwinden der Kapselkeime zur Folge haben muß.

Dieser kapsellose Stamm zeigte sich nun unter gewöhnlichen Kulturverhältnissen als fast absolut konstant. Nur wenn große Mengen solchen Kulturmaterials so ausgesät wurden, daß sich Einzelkolonien bilden konnten, zeigte es sich, daß hin und wieder eine Kolonie vom Aussehen des Ausgangsstammes entstand, die sich denn auch nur aus Kapselbakterien zusammengesetzt erwies, und die sicher wohl aus einem Individuum hervorgegangen war, das mutativ in die Ausgangsform des Stammes zurückgeschlagen war.

In flüssigen Nährmedien, besonders in bluthaltigem Serum trat dieser Rückschlag in die Kapselform mit einiger Regelmäßigkeit ein. Bei längerer Beobachtung solcher mit einem kapsellosen, aber noch rückschlagsfähigem *Tetragenus*-stamm beimpften flüssigen Nährboden zeigte sich die merkwürdige Erscheinung, daß mit der Zeit die Kapselform wieder mehr in den Vordergrund trat und schließlich mehr oder weniger in übrigblieb.

Man kann sich diesen Vorgang am besten wohl so erklären, daß durch die zunehmende Erschöpfung des Nährbodens bei erhaltener Wachstumsmöglichkeit die Entstehung der dauerhafteren, langsamer wachsenden und länger lebenden Kapselkeime gegenüber den kapsellosen begünstigt wird.

Daß in der Tat die Erschöpfung des Nährbodens zu einem Überwiegen der Kapselkeime führt, beweist auch das Ergebnis der Züchtung des kapsellosen Stammes in bluthaltigem Serum unter Sauerstoffabschluß. Während unter äroben Bedingungen in diesem Nährboden am achten Kulturtag schon etwa 25% Kapselbakterien entstanden waren, bestand eine im gleichen Material unter Paraffinabschluß gewachsene Kultur zu dieser Zeit noch rein aus kapsellosen Keimen und erst viel später traten einzelne Kapselkokken darin auf. Das würde nach unserer Auffassung so zu erklären sein, daß das Fehlen des Sauerstoffs die Vermehrung der kapsellosen Bakterien erheblich verzögert und dementsprechend der Erschöpfung des Nährmaterials und der Verschlechterung der Lebensbedingungen entgegenwirkt.

Durch lange fortgesetzte Kulturpassagen gelang es schließlich, einen kapsellosen *Tetragenus*stamm zu züchten, der sich morphologisch und kulturell in nichts von dem kapsellosen Ausgangsstamm unterschied, der aber zur Bildung von bekapselten Rückschlagsformen nicht mehr befähigt war. Dieser definitiv kapsellose Stamm wuchs auch in bluthaltigem Serum nur ohne Kapsel und war selbst durch eine Tierpassage nicht mehr zur Bildung von Kapseln zu bewegen, während dadurch aus dem kapsellosen, aber noch rückschlagsfähigen Stamm regelmäßig ein Kapselstamm erzeugt werden konnte. Im Tierkörper vermögen die kapsellosen Bakterien nicht zu bestehen, es bleiben nur die Individuen übrig, die zur Bildung einer Kapsel befähigt sind. Daher erhält man nach Verimpfung eines kapsellosen, aber noch rückschlagsfähigen Stammes ins Peritoneum eine Reinkultur des Kapselstammes zurück. Dieser Rückschlag in die Kapselform vollzieht sich beim *Tetragenus* in ganz anderer Weise als beim Milzbrand. Während bei diesem die Mehrzahl der in den Tierkörper eingeführten Keime sich mit Kapseln umgibt und vermehrt, gehen die kapsellosen *Tetragenus*keime alle zugrunde, und nur die spärlichen, in der Kulturmasse entwickelten Kapselindividuen bleiben am Leben und bilden den Stamm für die neue Kapselgeneration. Der Aufenthalt im tierischen Organismus bewirkt an sich keine Umgestaltung der Keime. Er wirkt nur elektiv auf die durch die Variationsfähigkeit der Bakterien hervorgebrachten Formen.

Der Besitz der Kapsel ist also bei unserem *Tetragenus*stamme der individuellen Variation und der Vererbung unterworfen. Und zwar ist die Kapsel entweder in voller Ausbildung vorhanden oder sie fehlt gänzlich. Sie erscheint somit als eine morphologische Einheit, und wir möchten sie daher nicht sowohl als eine reaktive Umformung der Bakterienhülle, sondern als ein Organell des Bakteriums auffassen, wie es etwa die Bakteriengeißeln sind, deren Ausbildung bei manchen Bakterienstämmen ja auch in ähnlicher Weise unter der Herrschaft der Mutation steht.

Von besonderem Interesse waren nun die engen Beziehungen der Kapsel zur Virulenz der Keime. Das Ergebnis unserer diesbezüglichen Beobachtungen zeigte so klare und eindeutige Verhältnisse, wie sie wohl bei keiner anderen Bakterienart bisher vorlagen.

Der Ausgangsstamm besaß eine erhebliche Virulenz für weiße Mäuse und Meerschweinchen. Bei ersteren genügte intraperitoneal  $\frac{1}{500}$  Öse zur Tötung in 24 Stunden, während  $\frac{1}{100000}$  Öse den Tod in 4—6 Tagen zur Folge hatte. Mit jeder Agarpassage des Ursprungstammes sank nun die Virulenz ab und zwar in dem Sinne, daß die Krankheitsdauer bei gleichen Kultur Dosen immer länger wurde. Von der 12. Kulturpassage an, wo nur noch kugellose Individuen in der Kultur vorhanden waren, betrug die innerhalb 24 Stunden tödliche Dosis 1 Öse,  $\frac{1}{1000}$  tötete in 3 Tagen,  $\frac{1}{1000}$  Öse erst in 5 Tagen. Nach vielen weiteren Passagen waren schließlich zur Tötung in 14 Tagen 2—5 Ösen der Kultur erforderlich.

Solange der Stamm noch rückschlagsfähig war, behielt er jedoch einen absoluten Grad von Virulenz bei, derart, daß er geeignete Versuchstiere regelmäßig, wenn auch sehr verspätet, tötete. Erst als der schon erwähnte gänzliche Kapselverlust eingetreten war, hatte der Stamm auch die Virulenz gänzlich verloren, insofern als die gebräuchlichen Dosen von den Tieren ohne jeden Schaden vertragen wurden und erst massive Gaben von einer halben bis einer ganzen Schrägagarkultur Mäuse gelegentlich innerhalb 3—5 Tagen töteten. Solche Mengen bewirkten aber auch bei abgetöteten Keimen den Exitus der Versuchstiere. Es handelt sich also wohl um Giftwirkungen.

Da somit zwischen der Virulenz der Keime und dem Besitz einer Kapsel die engsten Beziehungen hervortraten, haben wir sowohl den Mechanismus der Virulenz des Kapselstammes wie den der normalen Immunität gegen den kapsellosen näher verfolgt. Beim vollvirulenten Kapselstamm setzt sogleich nach der Injektion eine rapide Vermehrung der Keime ein, die weder von Zellen aufgenommen werden, noch irgendwelche Auflösungserscheinungen erkennen lassen. Das Peritonealexsudat der infizierten Tiere bleibt auffallend zellarm, es scheint also eine gewisse Hemmung der Leukocytenzuwanderung stattzufinden. Kurz vor dem Tode des Tieres sind die Keime in allen Organen nachweisbar, der Tod erfolgt an der septischen Allgemeininfektion.

Ganz anders verläuft der Vorgang nach Einspritzung der kapsellosen aber noch rückschlagsfähigen Modifikation. Die Mehrzahl der eingeführten Keime geht in diesem Falle rapid zugrunde und zwar vorwiegend unter dem Bilde der Phagocytose. Auch lytische Vorgänge sind gelegentlich zu erkennen, spielen aber im Ganzen eine geringe Rolle. Es treten im Peritonealexsudat sehr bald nach der Injektion massenhaft Leukocyten und große mononucleäre Zellen (Makrophagen) auf, die eine sehr

rege Freßtätigkeit entfalten und fast alle Keime abfangen. Aber diese normale Immunität kann nicht alle Keime bezwingen: Die in der eingeführten Bakterienmasse vorhandenen bekapselten Kokken werden weder phagocytiert noch aufgelöst, sondern bleiben am Leben. Macht man von dem Peritonealexsudat eines solchen Tieres nach Ablauf der Immunitätsphase, wenn mikroskopisch darin kein *Tetragenus*keim mehr zu finden ist, eine Plattenaussaat, so wachsen darauf schon einige wenige der Kapselform zugehörige Kolonien. Und von da ab verhält sich das Tier wie ein mit geringen Dosen des Kapselstammes infiziertes: es geht unter rapider Vermehrung der Keime unter Versagen der Phagocytose und der Bakteriolyse an der septischen Infektion durch die Kapselkokken zugrunde.

Führt man Agarpassagen längere Zeit hindurch aus, jedoch nicht ganz bis zu dem Punkte, wo die Rückschlagsfähigkeit völlig erloschen ist, so ist die Krankheitsdauer nach intraperitonealer Injektion mittlerer Dosen bis auf ca. 2 Wochen verlängert. Nur ein ganz geringer Prozentsatz der kapsellosen Keime ist dann zu einer Umwandlung in Kapselkokken fähig. Bei so infizierten Tieren verläuft die Infektion manchmal unter einem anderen Bilde. Es treten *Tetragenus*abscesse in den inneren Organen, der Leber und Niere, auf und erst von diesen, nicht vom Peritoneum aus, erfolgt die finale septische Infektion.

Bei dem definitiv kapsellosen Stamm findet man wie beim kapsellosen mutationsfähigen sogleich einsetzende, aber fast immer bis zum völligen Verschwinden der Kokken fortschreitende Keimverminderung unter dem Bilde der Phagocytose und Auflösung der Keime. Nur bei sehr großen massiven Dosen reicht der natürliche Immunitätsmechanismus zur Rettung der Tiere nicht aus, weil die Ursache des Todes dann eine Vergiftung, nicht eine Infektion ist.

Aus diesen Beobachtungen glauben wir den Schluß ziehen zu müssen, daß die Kapsel die eigentliche Ursache der Virulenz des *Micrococcus tetragenus* ist. Das ist deswegen von Interesse, weil hier in einem besonders durchsichtigen Falle die Virulenz nicht durch eine aktive, aggressive Eigenschaft der Keime bedingt wird, wie man sich gern vorstellt, sondern durch einen passiven Schutzmechanismus. Nicht seine biologische Energie schützt den *Tetragenus* vor den Waffen des Organismus, sondern gewissermaßen sein dickes Fell.

Wie kann man sich nun diese Schutzwirkung der Kapsel vorstellen und was ergeben Experimente in dieser Frage?

Man könnte daran denken, daß die Substanz der Kapsel eine gewisse biochemische Wirkung hat, indem sie die Abwehrkräfte des Organismus etwa durch eine negative Leukotaxis oder eine Bindung der lytisch wirkenden Substanzen hemmt. Daß dem nicht so ist, beweist schon der Verlauf der Infektion mit einem kapsellosen, noch rückschlagsfähigen

Stamm. Obwohl bei einer solchen Infektion der Abwehrapparat des Körpers, vornehmlich die Phagocytose, rings um die spärlichen Kapselkeime alle kapsellosen vernichtet, bleiben diese vollkommen geschützt und in der Lage, sich zu vermehren und das Tier zu töten.

Gleichsinnige Ergebnisse erhielten wir bei einer Einspritzung größerer Mengen vorsichtig abgetöteter Kapselkeime gleichzeitig mit lebenden, definitiv kapsellosen, ganz avirulenten Kokken: Letztere Keime wurden durch die vorhandene Kapselsubstanz in keiner Weise vor der Phagocytose und Lysis geschützt, während auch die abgetöteten Kapselkokken in keiner Weise der Phagocytose anheimfielen.

Es muß also ein negatives, ein nur abwehrend wirkendes Moment die Ursache der Schutzwirkung der Kapsel und der dadurch bewirkten Virulenz der Keime sein. Für diese Annahme sprechen vor allem die Immunitätsreaktionen der verschiedenen Mutanten des Stammes.

Die Sera, mit dem wir diese Versuche anstellten, wurden durch intravenöse Vorbehandlung von Kaninchen mit steigenden Dosen der Kokken gewonnen, und zwar wurde anfangs schonend abgetötetes, später lebendes Antigen verwendet. Wir behandelten zunächst zwei Kaninchen, von denen wir dem einen nur bekapselte Kokken, dem anderen ausschließlich kapsellose Keime intravenös injizierten. Bei diesen Versuchen leitete uns der Gedanke, ob uns auf diesem Wege vielleicht der Nachweis gelingen würde, daß die Kapsel eine besondere antigene Wirkung habe, mithin aus einer Substanz eigener Art sich aufbaue.

Es hat sich gezeigt, daß dem nicht so ist. Bei keiner Reaktion war ein qualitativer Unterschied zwischen den beiden Immunsereen festzustellen; es traten nur quantitative Differenzen zutage, indem das mit dem Kapselstamm unter sonst gleichen Umständen gewonnene Serum einen etwas höheren Titer zeigte als das Serum des Kapsellosen, ein höchstwahrscheinlich nur auffälliges Ergebnis.

In den folgenden Tabellen haben wir der Übersichtlichkeit und leichteren Verständlichkeit wegen einige Abkürzungen eingeführt, indem wir den Kapselstamm (wegen seiner Virulenz) als Tv-Stamm, den kapsellosen als To-Stamm bezeichnet haben und dementsprechend die mit diesen Stämmen hergestellten Sera als Tv- und To-Serum.

Zunächst wurde die agglutinierende Wirkung der Sera auf die beiden Stämme geprüft.

Zur Technik dieser Reaktion bei den Tetragenuskokken sei bemerkt, daß beim Ablesen der Ergebnisse natürlich die Kontrollaufschwemmungen der Keime als Normal-Null berücksichtigt werden müssen, da die Tetraden des Tetragenus schon an sich als feine Flöckchen erkennbar sind. Unter diesen Umständen war der Endtiter der Serumwirkung mittels der Agglutination nicht gut festzustellen. Besser gelang uns dies unter Berücksichtigung der Sedimentation, der Bildung des



unter dem Einflusse der Agglutinine spezifisch geformten Bodensatzes der Bakterien. Beide Arten der Agglutininwirkung verhielten sich qualitativ gleich. Der kapsellose Stamm wurde sowohl von dem homologen wie von dem heterologen, mit dem Kapselstamm hergestellten Immuserum etwa gleich stark bis zur Verdünnung 1 : 1600 agglutiniert und bis zum Titer 12800 spezifisch sedimentiert. Der Kapselstamm wurde dagegen von beiden Seren weder in der einen noch in der anderen Richtung beeinflusst.

Mit der Technik der Bactericidie *in vitro* erhielt ich keine Resultate, da auch der kapsellose *Tetragenus*, wie ja alle Kokkenarten, bactericiden Wirkungen des Immuserums nicht zugänglich war.

Dagegen zeigte die Phagocytose auch *in vitro* sehr deutlich entsprechende Unterschiede. Der Kapselstamm wurde auch unter dem Einfluß seines homologen Immuserums im bakteriotropen Versuch überhaupt nicht von den Leukocyten aufgenommen. Ebensowenig war er der opsonischen Wirkung des aktiven Normalserums zugänglich. Der kapsellose Stamm wurde dagegen schon bei Gegenwart von inaktivem Normalserum und in ganz hohem Grade unter dem Einflusse von aktivem Normal- und von Immuserum phagocytirt, gleichgültig, ob dasselbe mit ihm selbst oder mit dem Kapselstamm gewonnen worden war. In Kochsalzlösung erfolgte nur eine sehr mäßige Aufnahme der Keime.

#### Phagocytoseversuch mit dem Tv- und dem To-Stamm.

0,2 Flüssigkeit, je 1 Tropfen 24stünd. Bouillonkultur und Leukocytenaufschwemmung. Inkubation: 1½ Stunde. Färbung nach Manson.

Serummenge	Tv	To
0,2 Kochsalzlösung . . . . .	—	+
0,2 akt. Normalserum . . . . .	—	++++
0,1 „ „ . . . . .	—	+++
0,05 „ „ . . . . .	—	+++
0,02 „ „ . . . . .	—	+++
0,01 „ „ . . . . .	—	+++
0,2 inakt. Normalserum . . . . .	—	++++
0,1 „ „ . . . . .	—	++
0,05 „ „ . . . . .	—	++
0,1 Immuserum (Tv und To gleich)	—	+++
0,05 „ . . . . .	—	++++
0,01 „ . . . . .	—	++++
0,005 „ . . . . .	—	+++

Komplementbindungsversuche ergaben zunächst entsprechende Resultate. Beim Kapselstamm blieb jegliche Bindung aus, während der kapsellose Stamm mit beiden Seren eine deutlich positive Reaktion zeigte.

Komplementbindungsversuch mit dem Tv- und To-Stamm und  
Tv- und To-Serum.

Komplementmenge: 0,05; Inkubationsdauer: 2 Stunden; Halbe Dosen.

serummenge	0,1	0,05	0,01	0,005	0,001	0,0005	0,0001
Tv-Serum Tv-Stamm	—	—	—	—	—	—	—
To-Stamm	—	—	—	—	—	—	—
To-Serum Tv-Stamm	—	—	—	—	—	—	—
To-Stamm	—	—	—	—	—	—	—

Späterhin immunisierten wir noch einige Meerschweinchen und ein Kaninchen ausschließlich mit dem Kapselstamm, erstere wegen ihrer hohen Empfindlichkeit nur mit vorsichtig abgetötetem, letzteres mit lebendem Antigen, wobei wir bei allen Tieren bis zu sehr großen Dosen, bis zu einer Abschwemmung des Kulturrasens von eineinhalb Petrischalen, stiegen. Die Sera aller Tiere zeigten im allgemeinen ganz das obenerwähnte Verhalten, also keine Beeinflussung des Kapselstammes. Das Kaninchenserum enthielt auffallenderweise überhaupt keine Agglutinine, dagegen Bakteriotropine für den kapsellosen Stamm, die Meerschweinchensera enthielten reichlich Agglutinine und Bakteriotropine, aber wiederum nur für den kapsellosen Stamm.

Merkwürdig ist nun hier das Verhalten der Komplementbindungsreaktion. Zu einer genaueren Prüfung arbeiteten wir diesmal außer mit lebenden Kokken auch mit einem Extrakt derselben, den wir durch Abschwemmung des Kulturrasens mit destilliertem Wasser, 48stündiges Schütteln und nachfolgendes scharfes Zentrifugieren herstellten.

Komplementbindungsversuch mit Tv-Kaninchen- und -Meerschweinchenserum und lebenden bekapselten und kapsellosen Kokken sowie Extrakt derselben.

Komplementmenge: 0,05; Inkubationsdauer: 1½ Stunden. Halbe Dosen.

Serum- menge	Kaninchenserum				Meerschweinchenserum			
	Lebende Bacillen		Extrakt		Lebende Bacillen		Extrakt	
	Tv	To	Tv	To	Tv	To	Tv	To
0,1	+++	+++	+++	+++	—	+++	—	+++
0,05	+++	+++	+++	+++	—	+++	—	+++
0,025	+++	+++	+++	+++	—	+++	—	+++
0,0125	+++	+++	+++	+++	—	+++	—	+++
0,006	+++	+++	+++	+++	—	+++	—	+++
0,003	+++	+++	+++	+++	—	+++	—	+++
Serumkontrolle 0,1	—	—	—	—	—	—	—	—

Das Meerschweinchenserum zeigte also auch hier ein Verhalten, das genau dem der früher beschriebenen Kaninchensera entsprach. Anders aber das Kaninchenserum. Die sehr weitgetriebene Immunisierung des Tieres mit lebendem Antigen scheint dazu geführt zu haben,

daß jetzt doch eine Komplementbindung auch mit dem Kapselstamm, wenn auch erheblich geringer als mit dem kapsellosen, eintrat. Die Kapsel scheint demnach, was die komplementbindenden Antikörper anbetrifft, keinen absoluten, sondern nur einen relativen Schutz zu gewähren.

Der Kapselstamm zeigte sich also gegenüber den Immunitätsreaktionen *in vitro* hochgradig serumfest.

Im Tierkörper verhielten sich die beiden Stämme genau ebenso: die kapsellosen Keime wurden schon von den normalen Schutzkräften des Organismus vernichtet, der Kapselstamm war dagegen nicht nur gegen die normalen Abwehrkräfte, sondern auch gegen alle Wirkungen der erworbenen spezifischen Immunität gänzlich refraktär. Wenn ein empfängliches Tier — wie die Maus — noch so intensiv mit abgetöteter Kapselkultur oder lebenden kapsellosen Keimen vorbehandelt worden war, es erlag einer nachfolgenden Infektion mit geringen Dosen des Kapselstammes regelmäßig. Und auch bei passiver Immunisierung, bei Zuführung sehr beträchtlicher Dosen seines eigenen homologen Serums, konnte ein Schutzerfolg gegen den Kapselstamm nicht erzielt werden. Dementsprechend trat auch im Tierkörper unter Immunserumeinfluß niemals Phagocytose ein.

Der Kapselstamm erwies sich also unter allen Umständen als serumfest. Der strikte Parallelismus der Serumfestigkeit mit der Virulenz und dem Besitz der Kapsel zwingt dazu, einen engen Zusammenhang zwischen den drei Momenten anzunehmen.

Für die Deutung dieses Versagens der Immunitätsvorgänge ist nun die Frage von Wichtigkeit, ob es sich dabei nur um eine mechanische Behinderung des Ablaufs der Reaktionen oder um eine Störung der Bindung des Antikörpers handelt.

Eine weitere Aufklärung der Antikörperbindung mittels des Castellanschen Versuches war aus technischen Gründen nicht zu erreichen. Der Kapselstamm läßt sich aus dem Serumgemisch nicht mehr (auch durch stundenlanges Zentrifugieren nicht) entfernen und hindert das Zustandekommen einer deutlichen Agglutination. Zudem dürfte auf einen mäßigen Rückgang des Agglutinationstiter nicht allzu viel Wert zu legen sein, da der Kapselstamm eine erhebliche unspezifische Adsorptionskraft besitzt, die sich z. B. an der Herausnahme von Typhusagglutininen aus Typhusserum sehr schön zeigte, indem dessen Titer nach Bindung mit dem Kapselstamm in einem Versuch von 51200 auf 6400 sank.

Aber trotz dieses Versagens der Castellanschen Reaktion kann aus dem ganzen immunologischen Verhalten des Kapselstammes geschlossen werden, daß bei ihm die spezifische Antikörperbindung gehemmt ist, daß er also einen erheblichen Grad von Serumfestigkeit besitzt.

6\*

Es fragt sich nun weiter, ob der Schutz, den die Kapsel dem Tetragenus gewährt, nur gegen die aggressiven Kräfte des Tierkörpers gerichtet oder mehr allgemeiner Art ist, so daß sie auch gegenüber physikalischen und chemischen Einflüssen zur Geltung kommt. Die Eintrocknung im Exsikkator ließ beide Stämme gleich lange Zeit am Leben und auch auf den Nährböden war bezüglich der Lebensdauer kein Unterschied zu bemerken.

Gewisse wenn auch nur geringe Unterschiede waren dagegen bei der Prüfung der Resistenz beider Stämme gegen Desinfektionsmittel zu erkennen, indem Wasserstoffsuperoxyd auf den kapsellosen etwas stärker wirkte als auf den Kapselkeim, während umgekehrt Phenol und Sublimat den Kapselstamm in etwas höherer Verdünnung abtöteten als den kapsellosen. Aber im ganzen verhielten sich beide Stämme gegenüber Desinfizienten gleich.

Wie soll man sich nun nach diesen Befunden den Mechanismus der Kapselwirkung vorstellen?

Daß die Kapsel kein wahllos schützendes Gebilde des Bakterienleibes ist, zeigen die Versuche mit den Desinfizienten. Diese Stoffe können auch bei dem serumfesten Kapselkeim bis zum Bakterienleib vordringen und ihn vernichten wie den kapsellosen. Es besteht also ein Unterschied in der Durchlässigkeit der Kapsel für die verschiedenen Substanzen. Und das ist ja auch notwendig, denn würde die Kapsel allen Stoffen den Durchtritt zum Bakterienleibe in gleicher Weise erschweren, so würde der Kapselstamm in seiner Ernährung sehr erheblich beeinträchtigt sein. Daß er in künstlichen Nährböden weniger intensiv wächst wie der kapsellose, habe ich schon erwähnt. Doch ist dieser Unterschied im Wachstum nicht sehr groß. Die Kapsel läßt also Desinfizienten und Nährstoffe im allgemeinen ohne Hinderung zum Bakterienleibe zu, die Antikörper aber nicht. Nun ist das Serumeiweiß mit den ihm zugehörigen Antikörpern den großmolekularen Kolloiden zuzurechnen. Es liegt nahe, diese Wahlfähigkeit der Tetragenuskapsel für den Durchtritt gewisser Substanzen mit der Filterwirkung von tierischen (Dialysier-) Membranen in Analogie zu setzen. Nach einer solchen Auffassung wäre dann die Kapsel des Tetragenus ein Filter, das den Keim vor dem Zutritt der Serumstoffe, der natürlichen wie der reaktiv entstandenen, bewahrt, ihn somit serumfest macht und damit auch vor der zerstörenden Wirkung der Immunitätsmechanismen schützt. Will man diese Auffassung vertreten, so mag es dahingestellt bleiben, ob es sich bei der Kapsel um ein absolut dichtes Filter handelt, oder ob diese den Zutritt der Antikörper nur außerordentlich erschwert. In diesem Sinne kann man vielleicht die Tatsache deuten, daß es schließlich doch gelang, durch sehr weitgetriebene Immunisierung ein Serum zu gewinnen, das auch spezifische Komplementablenkung mit dem

Kapselstamm ergab. Andererseits ist hierbei aber zu bedenken, daß die komplementbildenden Antikörper auch sonst eine Sonderstellung einnehmen. So gelingt es bekanntlich, diese durch Injektion von Lipoiden zu erzeugen, die sonst keine anderen Antikörper liefern.

Zweifelloos liegt beim *Tetragenus* ein extremer Sonderfall der Virulenzverhältnisse vor. Daß bei manchen Bakterien die Virulenz im Zusammenhang mit der Kapsel steht, ist schon lange bekannt, auch für den *Micrococcus tetragenus* hat es bereits Eisenberg nachgewiesen, ähnlich Tön niessen für den *Bacillus Friedländer*. Am meisten untersucht ist das Verhalten des Milzbrandbacillus. Nachdem früher schon Gruber und Futaki, Bail und andere den Zusammenhang zwischen Kapselbildung, Phagocytose und Virulenz festgestellt hatten, hat neuerdings Hess Untersuchungen hierüber veröffentlicht. Ich möchte auf diese nach Abschluß meiner Versuche erschienene Arbeit kurz eingehen, da ihre Ergebnisse vielfach Analogien mit unseren Beobachtungen bieten.

Hess erhielt — wie Bail früher durch Einwirkung höherer Temperaturen — durch längere Züchtung auf flüssigem Serum oder Agar Milzbrandstämme, die im Gegensatz zu den Ausgangskulturen in flüssigem Serum ohne Kapseln wuchsen und bei Gegenwart von inaktivem Meerschweinchenserum der Phagocytose *in vitro* anheimfielen. Im Tierkörper (Maus, Meerschweinchen) bildeten alle von Hess untersuchten Stämme jedoch innerhalb kurzer Zeit (etwa  $\frac{1}{4}$  Stunde) wieder Kapseln und waren demgemäß bei gewöhnlicher Versuchsanordnung virulent. Dagegen blieb ein Meerschweinchen am Leben, dem kapsellose in Serum gewachsene Milzbrandbacillen in die Bauchhöhle eingespritzt wurden, nachdem vorher durch Bouilloninjektion ein leukocytenreiches Exsudat erzeugt worden war. Hier wurden die Bacillen offenbar durch die bereits anwesenden Leukocyten vernichtet, bevor sie Kapseln bilden konnten. Wurden die veränderten Stämme aus dem Tierkörper wieder auf flüssiges Serum gebracht, so wuchsen sie in der Regel kapsellos, zuweilen aber auch mit Kapsel, dies wahrscheinlich diejenigen Stämme, die noch nicht so lange an kapselloses Wachstum gewöhnt waren.

Die modifizierten Stämme Hesses verhielten sich also anders als unsere *Tetragenus*stämme, die auch im Tierkörper keine Kapseln mehr bildeten und dementsprechend völlig avirulent waren. Es handelt sich dabei jedoch wohl nicht um einen grundsätzlichen, sondern um einen graduellen Unterschied, denn Bail konnte Milzbrandbacillen ebenfalls so weit umwandeln, daß sie auch im Tierkörper kapsellos blieben und zugleich gänzlich avirulent waren. Andererseits zeigten auch unsere *Tetragenus*stämme in den ersten kapsellosen Generationen sowohl in der Kultur als auch im Tierkörper Rückschläge. Auch die nach längerer Incubationszeit erfolgenden Todesfälle sprechen für Übergangsformen.

Mikroskopisch haben wir, wie oben beschrieben wurde, keine Übergänge zwischen bekapselten und kapsellosen Tetragenusformen gesehen, während Hess beim Milzbrandbacillus solche Übergangsbilder regelmäßig fand.

Jedenfalls sind die Gegensätze beim Tetragenus besonders stark ausgeprägt, daher tritt hier auch die Rolle der Kapsel gegenüber den natürlichen Widerstandskräften des Tierkörpers besonders deutlich zutage. Weiterhin konnten wir oben zeigen, daß die Kapsel das Bacterium in gleicher Weise auch gegen die Einwirkung der spezifischen Immstoffe vollkommen schützt.

#### Literaturverzeichnis.

Gruber, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk., Referate **38**. Beiheft. — Gruber und Futaki, Münch. med. Wochenschr. **54**, 249. 1907. — Gruber und Futaki, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, S. 1588. — Tönniessen, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Orig. **75**, 97. — Tönniessen, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Orig. **75**, 329. — Tönniessen, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Orig. **85**, 225. — Eisenberg, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Orig. **73**, 466. — Bail, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Orig. **75**, 159. — Bail, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Orig. **76**, 38 und 330. — Hess, Arch. f. Hyg. **89**, Heft 6, S. 237. — Gruber und Horiuchi, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk., Referate **44**, Beiheft S. 10. 1909. — Schläfrig, Wien. klin. Wochenschr. 1901, S. 1025. — Pollak, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Orig. **72**, 147.

(Aus dem Institut „Robert Koch“ [Abteilungsleiter: Dr. Schiemann].)

## Die intraperitoneale Cholerainfektion und der Pfeiffersche Versuch bei der Maus.

Von

**Dr. W. Baumgarten,**

Assistent am Institut.

Bereits 1884 fand R. Koch in der Maus ein für die Cholera empfängliches Versuchstier. Er konnte, allerdings nur mit großen Dosen, Mäuse intraperitoneal infizieren und bei der Sektion im Blut die Vibrionen nachweisen. Weitere Angaben über Choleraexperimente an Mäusen finden sich in der Literatur nur spärlich. Watson Cheyne berichtet über Versuche mit intraperitonealer Infektion, Babes über gelungene subcutane Infektion. Loewenthal tötete Mäuse durch intraperitoneale Injektion von 1 ccm einer 24stündigen Bouillonkultur. Mit besonders virulenten Stämmen konnten Kraus und Russ durch Dosen bis zu  $\frac{1}{4}$  Öse herab auch subcutan Mäuse tödlich infizieren und durch Behandlung mit einem Choleraimmunserum, dem sie antitoxische Qualitäten zuschrieben, noch nach zwei Stunden die mit der dreifach tödlichen Dosis infizierten Tiere am Leben erhalten.

Wir benutzten zu unseren Versuchen, die sich im Gegensatz zu den eben erwähnten auf die intraperitoneale Infektion erstreckten, den bereits in chemotherapeutischen Versuchen an Meerschweinchen und Mäusen (diese Zeitschrift Bd. 91, 511) verwendeten Laboratoriumsstamm „Cholera 3“, der sich durch hohe Virulenz, aber zugleich durch Unbeweglichkeit auszeichnete.

Wie bereits in unserer früheren Arbeit angegeben, tötete der Stamm intraperitoneal gelegentlich bis zu  $\frac{1}{125}$  Öse herab; doch war die Virulenz schwankend, was sich wohl hauptsächlich durch ungleiche Beschaffenheit des Nährbodens erklärt. — Bezüglich des Sektionsbefundes beim Cholera-Tod der Maus verweisen wir auf die erwähnte Arbeit.

Da die von uns verwendeten Infektionsdosen mitunter sehr groß waren, haben wir uns über die Giftwirkung unserer Kultur zu unterrichten versucht.

Während Kraus und Russ die tödliche Giftdosis ihrer durch Hitze abgetöteten Kultur mit  $\frac{1}{4}$  Öse angeben, sahen wir in einem (bereits mitgeteilten) Versuch nach der doppelten und vierfachen Dosis lediglich Krankheitserscheinungen (allgemeine Hinfälligkeit, lähmungsartige Schwäche der Hinterbeine) auftreten, welche 1—2 Tage anhielten; erst 4 Ösen bewirkten nach 4 Tagen den Tod. Von einer sehr wenig virulenten Kultur wurden sogar 2 Ösen ohne jede Krankheits-

erscheinung vertragen. In einem weiteren Versuch, in welchem die Giftwirkung einer virulenten Kultur nach Abtötung durch Hitze und nach Abtötung durch Chloroform mit der einer wenig virulenten, in gleicher Weise abgetöteten Kultur verglichen wurde, töteten 4 Ösen der virulenten Kultur in beiden Fällen in 24 Stunden, der wenig virulenten Kultur erst nach 2 Tagen (Abtötung durch Hitze) und  $1\frac{1}{2}$  Tagen (Abtötung durch Chloroform). 2 Ösen bewirkten schwere Krankheitserscheinungen bei den mit der virulenten, leichte bei den mit der wenig virulenten Kultur behandelten Tieren; von den erstgenannten erlag eine Maus (Abtötung der Kultur durch Hitze) nach 2 Tagen der Vergiftung. Hiernach wirkten virulente Kulturen deutlich giftiger als wenig virulente; andererseits erwies sich uns die Abtötung mit Chloroform nicht, wie nach den Versuchen Pfeiffers beim Meerschweinchen zu erwarten war, als schonender als die durch Hitze. — Allerdings verwendeten wir zur Abtötung eine größere Chloroformdosis als Pfeiffer. Wir gaben nicht 2—3 Tropfen Chloroform, wie Pfeiffer, sondern 0,5 ccm auf den Boden des die 24stündige Kultur enthaltenden, vom Kondenswasser befreiten Schrägagarröhrchens und ließen das Chloroform nach Verschluss des Röhrchens mit einem mit Paraffin getränkten Wattebausch 2 Stunden im Brutschrank bei  $37^{\circ}$  einwirken.

Die in Tab. I mitgeteilten Versuche entsprechen in ihrer Anordnung der des gewöhnlichen Pfeifferschen Versuches beim Meerschweinchen. Nur in dem Versuch vom 25. X. (Tier Nr. 12—16) gelang es, bei schwächerer Virulenz Tiere sogar durch auffallend kleine Serumdosens (bis 0,00003 g herab) gegen die doppelt tödliche Infektionsdosis ( $\frac{1}{5}$  Öse) zu schützen; in dem Versuch vom 27. X. wurde bei ebenfalls schwacher Virulenz eine langsam verlaufende Granulabildung (Tier Nr. 21), aber kein Schutz (Tier Nr. 20) beobachtet. Große Multipla der tödlichen Dosis, wie sie in den anderen Versuchen verwendet wurden, ließen sich nicht beeinflussen, auch nicht durch Dosen von 0,01 g Immuneserum, wie sie in einem in der Tabelle nicht aufgeführten Versuch gegeben wurden.

Dasselbe Immuneserum hatte gegen 1 Öse derselben Kultur Meerschweinchen bis zur Verdünnung 1 : 10 000 geschützt; dabei hatte  $\frac{1}{2}$  Öse ein Kontrollmeerschweinchen getötet. Daß bei Meerschweinchen auch gegen sehr hohe Multipla der tödlichen Dosis ein Schutz gelingt, zeigen Versuche von Ungermann und Kandiba, die mit 0,001 g Immuneserum gegen 1 Öse einer Kultur schützen konnten, von welcher  $\frac{1}{200}$  Öse die Kontrolltiere tötete. Hiernach wirkt das Serum bei der Maus entschieden schlechter als beim Meerschweinchen. Die Mäuse 3, 4 und 7 (Tab. I) zeigen während der ersten Stunde keine oder nur ganz schwache Granulabildung; das Immuneserum wird also, wie auch der langsame Ablauf der Granulabildung bei Maus 21 zeigt, in der Bauchhöhle schlecht komplettiert.

Im Punktat waren in den ersten Stunden die kleinen mononucleären Leukozyten vorwiegend, die polynucleären immer nur sehr spärlich vorhanden; in einzelnen Fällen zeigte sich Phagocytose. Auffallend war, daß neben reichlich freien Bakterien zahlreiche andere zu großen Klumpen agglutiniert und diese Bakterien-



Tabelle I. Intraperitoneale Infektion mit Cholera 3.  
 † 1 = eingegangen innerhalb 24 Stunden.

	Ge- Nr. wicht in g	Infek- tions- dosis Öse	Behandlung	Heilerfolg	Zeit der Punktion	Bakteriolyse und Bemerkungen
Versuch 16. VI. Mause- passage 2	1 14	1/10	—	† 1	—	Sektion: Spärlich Vibrionen.
	2 12	1	0,01 Normal- Kan.-Serum	† 1	15', 30', 45', 90'	Bis 60' Zunahme, nach 90' Abnahme der Bakterien. Keine Granula. Bakter. in Haufen ohne Verklebung mit Leuko- cyten. Reichlich (mononucleäre) Leu- kocyten.
	3 13	1	0,001 Immun- serum	† 1	5', 30', 60', 90'	Nach 60' Abnahme der Bakterien, nach 90' nur 1—3 Bakterien im Ge- sichtsfeld; immer nur spärlich Gran- ula. Leukocyten von Bakterien um- schnürt. Agglutination bereits nach 5' ausgesprochen.
	4 15	1	0,0001 Immun- serum	† 1 (verletzt)	5', 15', 30', 45', 90'	Nach 15' leichte Blutung. Nach 90' keine Abnahme der Bakterien, spär- lich Granula. Bakterien agglutiniert, umschnüren in dichten Haufen die Leukocyten.
Versuch 17. VI. Mause- passage 2	5 11	1/100	—	† 1	—	—
	6 14	1	0,01 Normal- serum	in 3 Stun- den † in- folge Ver- letzung	30', 60', 120'	Nach 30' Blutung. Bakterien aggluti- niert. Keine Abnahme nach 120'. Reichlich Leukocyten ohne Verkle- bung mit den Bakterien.
	7 14	1	0,002 Immun- serum	† 1	30', 60', 120'	Keine Abnahme der Bakterien. Immer wenig Granula. Deutliche Aggluti- nation und Verklebung mit Leuko- cyten. Wenig polynucleäre Zellen mit Phagocytose. Reichlich kleine mononucleäre Zellen. Sektion: spär- lich Vibrionen.
	8 15	1	0,001 Immun- serum	† <sub>1</sub> mittags	—	—
Versuch 25. X	9 20	1/20	—	lebt	—	—
	10 20	1/10	—	† 1	—	—
Versuchs- kultar	11 20	1/5	—	† 1	—	—
	12 20	1/5	0,003 Immun- serum	lebt	—	—
	13 18	1/5	0,001 Immun- serum	lebt	—	—
	14 20	1/5	0,0003 Immun- serum	lebt	—	—
	15 18	1/5	0,0001 Immun- serum	† 2	—	—
	16 20	1/5	0,00003 Immun- serum	lebt	—	—

Tabelle I (Fortsetzung).

	Nr.	Ge- wicht in g	Infek- tions- dosis Öse	Behandlung	Heilerfolge	Zeit der Punktion	Bakteriolyse und Bemerkungen
Versuch 27. X. Ausgangs- kultur	17	20	$\frac{1}{10}$	—	lebt	—	—
	18	18,5	$\frac{1}{5}$	—	lebt	60'	Ziemlich zahlreiche Bakterien (mehr bei Nr. 21), einige deutliche Granula
	19	20	$\frac{1}{2}$	—	† 1	—	—
	20	20	$\frac{1}{2}$	0,001 Immun- serum	† Verletzt	30'	Starke Blutung. Keine Vibrionen erkennbar.
	21	19	$\frac{1}{2}$	0,001 Immun- serum	nach 2 Stunden getötet	30', 60', 90', 120'	Nach 60' Abnahme der Bakterien, zahlreiche in Haufen lieg. Granula nach 90' Bakteriolyse abgelaufen, keine Bakterien; nach 120' ebens. doch nach Tötung des Tieres in Netzabstrich ziemlich zahlreich nicht phagocytierte Bakterien.

haufen oft mit den Leukocyten verklebt waren. Oft hielten die Bakterien die Leukocyten so dicht umschnürt, daß diese von ihnen erdrückt zu werden schienen. Ob es sich um eine spezifische Agglutination handelt, lassen wir dahingestellt. Auch bei mit Normalserum behandelten Mäusen, gelegentlich auch bei unbehandelten Tieren (Nr. 10 und 11 der Tabelle II) verklumpten die in vitro getrennt liegenden Vibrionen im Peritoneum; doch fand sich hier keine Anhäufung der Bakterien um die Leukocyten.

Nicht bessere Resultate erzielten wir mit einem Kaninchenimmuns-  
serum vom 5. II. 21 und mit zwei von Dr. Ornstein zur Verfügung  
gestellten Sera (Pferdeimmuns-  
serum X. 11 und Kaninchenimmuns-  
serum 376). In Reagensglasversuchen hatte er das Pferdeserum als  
stark bakteriotrop (bis 0,0001 g), das Kaninchenserum schwach bakte-  
riotrop (Titer 0,03—0,1 g) gefunden. Im Pfeifferschen Versuch am  
Meerschweinchen war für beide Sera die Grenze der Wirksamkeit etwa  
0,0001 g. Das Kaninchenserum verhinderte im Reagensglasversuch  
nur in Dosen von 0,03—0,1 g die Hämolyse durch Cholera-toxin, wäh-  
rend wir gleichzeitig beim Pferdeserum den antihämolytischen Titer  
bei 0,001—0,0003 g fanden. Im Mäuseversuch wirkte das letztere aber  
trotz des höheren Antitoxin- (und Tropin-) Gehaltes nicht besser als  
andere Sera; es verzögerte nur einmal bei zwei Tieren mit 0,004 g bei  
einer Infektion von  $\frac{1}{2}$  Öse den Tod um 2 Tage gegenüber den Kontroll-  
tieren und den mit gleichen Dosen des Kaninchenimmuns-  
serums vom 5. II. 21 behandelten Tieren. In einem anderen Versuch versagte es mit  
0,001 g bei Infektion mit  $\frac{1}{2}$  Öse (= der vierfach tödlichen Dosis),  
während mit 0,002 g des Kaninchenserums 376 im gleichen Versuch  
von zwei Tieren eins nach schwerer Krankheit gerettet werden konnte.  
Wir möchten den schlechten Heilerfolg auch dieser Versuche dem man-  
gelnden Komplementgehalt bei der Maus zuschreiben.

Wir haben daher, ähnlich wie Wassermann bei der intraperitonealen Typhusinfektion und Sobernheim und Jacobitz bei der Cholerainfektion des Meerschweinchens, die Wirkung des Immunsersums dadurch zu verbessern versucht, daß wir 5 Minuten danach 0,5 ccm Meerschweinchenkomplement injizierten. In der Tat gelang es in dem in Tab. II wiedergegebenen Versuch vom 2. VII. 20, durch 0,001 g Immunsersum + 0,5 ccm Komplement von zwei Tieren das eine (Nr. 7) gegen eine Infektion mit einer ganzen Öse zu schützen und bei dem anderen, mit  $\frac{1}{2}$  Öse infizierten Tier (Nr. 6) den Tod zu verzögern. Von drei anderen, in den Tabellen nicht aufgeführten Mäusen überlebte bei derselben Behandlung nur ein mit  $\frac{1}{2}$  Öse (= der fünffach tödlichen Dosis) infiziertes Tier nach vorübergehender Krankheit, während die beiden anderen mit 1 Öse infizierten Mäuse ebenso wie die Tiere Nr. 14 und 15 der Tabelle II gleichzeitig mit den Kontrolltieren starben. Vielleicht ist der mangelhafte Heilerfolg z. T. dadurch zu erklären, daß die meist angewendeten Infektionsdosen verhältnismäßig nahe an der tödlichen Giftdosis lagen, so daß eine schnelle Bakteriolyse, wie sie bei den Versuchen der Tab. I ohne Komplement nicht beobachtet wurde, die Vergiftung nicht verhindern konnte. Bei kleineren Infektionsdosen wäre der Erfolg wohl regelmäßiger gewesen; die Versuche zeigen aber jedenfalls, daß eine Verstärkung der Immunsersumwirkung durch Zuführung von Komplement möglich ist.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte starke Bakteriolyse, auch bei solchen Tieren, welche trotz der Komplementzuführung starben (Tab. II, Tier 6 und 14). Stärkere Phagocytose war niemals vorhanden, auch nicht bei einigen (nicht in den Tabellen aufgeführten) Mäusen, die zur näheren Untersuchung innerhalb der ersten 2 Stunden getötet wurden.

Um die Wirkung des Komplements bei unserer Versuchsanordnung als eine spezifische festzustellen, eine Proteinkörperwirkung also auszuschalten, behandelten wir später in einem Pfeifferschen Versuch von 9 Mäusen, die je  $\frac{1}{2}$  Öse Cholera (= der 4fach tödlichen Dosis) und 0,001 g Immunsersum erhielten, 3 Tiere 5 Minuten nach der Infektion mit aktivem und 3 weitere mit einem während 30 Minuten bei  $55^{\circ}$  inaktivierten Meerschweinchenserum. Die mit aktivem Serum gespritzten Tiere blieben völlig gesund, von den anderen nur eines; das zweite zeigte deutliche Krankheitserscheinungen und das dritte starb nach 24 Stunden. Der Heilerfolg bei diesen mit inaktiviertem Serum behandelten Tieren war damit nicht viel besser als bei den drei zum Vergleich nur mit Immunsersum ohne Komplement behandelten Mäusen, von welchen die erste nach 24, die zweite nach 48 Stunden starb und die dritte nach Krankheit überlebte.

Wir haben dann nach dem Vorgang von Pettersson die Zufuhr von Leukocyten versucht. Pettersson hat bei Meerschweinchen

Tabelle II.

	Nr.	Gewicht g	Infektions- dosis Öse	Vorbereitung mit	Behandlung mit		Heil- erfolg	Zeit der Punktion	Bakteriolyse und Bemerkungen
					Serum	nach 5' Kom- plement			
Versuch 2. VII. 20 Mäuse- passage 3	1	23	$\frac{1}{100}$	—	—	—	lebt	—	—
	2	18	$\frac{1}{10}$	—	—	—	† 1	—	Sektion: mikroskopisch und kul- turell spärlich Vibrionen.
	3	18	$\frac{1}{5}$	—	—	—	† 1	15', 60'	Nach 60' keine Abnahme der Bak- terien. Sektion: wie Nr. 2.
	4	18	$\frac{1}{5}$	—	0,05 Nor- mal-Kan- Serum	0,5	† 1	—	—
	5	18	$\frac{1}{2}$	—	desgl.	0,5	† 1	20', 60'	Nach 60' mäßige Mengen Granula, keine Abnahme der Bakterien. Agglutination besonders um die Leukocyten.
	6	18	$\frac{1}{2}$	—	0,001 Im- Serum	0,5	† 2	20', 60'	Nach 20' starke Bakteriolyse. Nach 60' Bakteriolyse abgelaufen.
	7	19	1	—	0,001 I.-S.	0,5	lebt	—	—
Versuch 13. VII. 20 Mäuse- passage 3	8	14	$\frac{1}{50}$	—	—	—	† 1	—	Sektion: Seröses Exsudat in Peri- kard und Pleura.
	9	14	$\frac{1}{50}$	Bouillon	—	—	lebt	—	—
	10	14	$\frac{1}{2}$	—	—	—	† 1	15', 60'	Nach 15' Agglutination, nach 60' keine Bakteriolyse, keine Ab- nahme der Bakterien; etwas zahl- reicher polynucleäre Zellen, z. T. mit reichlicher Phagocytose. Sek- tion: in Milz und Blut keine, im ganzen spärlich Vibrionen.
	11	14	$\frac{1}{2}$	Bouillon	—	—	† 1	15', 60'	Nach 15' Agglutination, Phagocy- tose, Überwiegen der großen mo- nonucleären und der polynuc- leären Zellen. Doch reichlich Bakterien auch noch nach 60'.
	12	15	$\frac{1}{2}$	Bouillon	0,001 Immun- Serum	—	lebt	15', 60'	Nach 15' keine Bakteriolyse, reich- lich freiliegende Bakterien. Über- wiegend polynucleäre Zellen, welche reichlich phagocytirt haben. Nach 60' keine freien und phagocytirten Bakterien mäßige Mengen Granula.
	13	14	$\frac{1}{2}$	Bouillon	0,001 I.-S.	—	lebt	—	—
	14	15	$\frac{1}{2}$	—	0,001 Immun- Serum	0,5	† 1	15', 60'	Nach 15' keine Bakterien, spär- lich Granula, spärlich Zellen Nach 60' ebenso. Sektion: im Peritoneum reichlich, in Milz und Blut keine Vibrionen.
	15	15	$\frac{1}{2}$	—	0,001 I.-S.	0,5	† 1	—	Sektion: wie Nr. 14.

Tabelle II (Fortsetzung).

Nr.	Gewicht g	Infek- tions- dosis Öse	Vorb- handlung mit	Behandlung mit		Heil- erfolg	Zeit der Punktion	Bakteriolyse und Bemerkungen	
				Serum	nach 5/ Kom- plement				
	16	15	1/20	Bouillon	—	—	lebt	30'	Reichlich Bakterien, reichlich Leukocyten, polynucleäre Zellen in der Minderzahl.
	17	16	1/2	"	0,0002 Immun- Serum	—	lebt	30'	Spärlich Leukocyten, mäßige Mengen Granula, doch reichlich Bakterien. Reichlich rote Blutkörperchen.
Versuch 15. VII. 20 Mäuse- passage 3	18	15	1/2	"	0,0001 Immun- Serum	—	lebt	30'	Spärlich Leukocyten, mäßige Mengen Granula, doch reichlich Bakterien.
	19	15	1/2	"	0,00001 Immun- Serum	—	† 1	30'	Wie Nr. 18.
	20	15	1/2	"	0,000005 Immun- Serum	—	† 1	30', 90'	Wenig Leukocyten. Nach 30' reichlich, nach 90' fast keine Bakterien, spärlich Granula. Sektion: Vibrionen nur kulturell nachweisbar.
	21	16	1/2	Bouillon	0,00004 Immun- Serum	—	lebt	5', 30', 90'	Nach 30' Bakteriolyse. Reichlich Bakterien, keine Phagocytose. Nach 90' Bakteriolyse abgelaufen. Reichlich rote Blutkörperchen.
	22	16	1/2	"	0,00002 I.-Serum	—	† 1	—	—
	23	16	1/2	"	0,00001 Immun- Serum	—	leicht krank, lebt	—	—
Versuch 13. VIII. 20 Mäuse- passage 3	24	17	1/2	—	0,0001 Immun- Serum	—	† 1	35', 110'	Nach 35' Blutung. Bakterien agglutiniert, mäßige Mengen Granula, Phagocytose durch große mononucleäre Zellen. Nach 110' reichlich Leukocyten, die von dichten Bakterienhaufen wie umschnürt und erdrückt erscheinen. Intakte polynucleäre Zellen, welche so umschnürt sind, haben nur unbedeutend phagocytiiert. Sektion: Seröses Pleuraexsudat.
	25	18	1/2	—	0,00004 Immun- Serum	—	nach Krank- heit † 2	90'	Wie Nr. 24.
	26	16	1/2	—	0,00002 I.-Serum	—	† 1	—	—

durch gleichzeitige Einführung von Leukocyten in großen Mengen eine Heilwirkung des Immunserums gegenüber enormen Antigendosen erreicht; von lebenden Cholera-vibrionen wurden bis 30 Ösen, von abgetöteten bis 90 Ösen durch die Kombination von Immunserum mit Meerschweinchenleukocyten unschädlich gemacht. In analogen Typhusversuchen wurden die Bakterien in der Meerschweinchenbauchhöhle auch durch artfremde Leukocyten (von Katzen und Kaninchen) phagocytiert.

In unseren Versuchen, bei denen 0,5 ccm einer dick milchig getrüben Leukocytenaufschwemmung 5 Minuten nach dem Immunserum injiziert wurden, hatte die Zuführung von Meerschweinchenleukocyten keinen Erfolg, offenbar deswegen, weil dieselben im Mäuseperitoneum geschädigt werden; sie beginnen sehr bald, bereits  $\frac{1}{4}$  Stunde nach der Injektion zu zerfallen. Bakteriolyse wurde ebenfalls nicht beobachtet. Aus diesen Versuchen kann weiterhin geschlossen werden, daß die Meerschweinchenleukocyten nicht imstande sind, das fehlende Komplement zu liefern.

Schließlich haben wir nach dem Vorgang von Metschnikoff und Pfeiffer und Bessau mit vorbehandelten Tieren gearbeitet. Metschnikoff konnte die Wirkung des Immunserums erhöhen, indem er durch intraperitoneale Injektion von Bouillon am Tage vor der Infektion ein komplement- und leukocytenreiches Exsudat in der Bauchhöhle des Meerschweinchens schuf. Die damit verursachte aseptische Entzündung soll nach Pfeiffer und Bessau einen ständigen Zustrom von Komplement erzeugen und die Resistenz steigern.

In unseren Versuchen fanden wir die Resistenzsteigerung schwankend, und zwar war in zwei hier nicht wiedergegebenen Versuchen die Resistenz einmal um das Zehnfache erhöht, während in dem anderen Falle nicht einmal die doppelte tödliche Dosis von dem vorbehandelten Tiere vertragen wurde. In dem Versuch vom 13. VII. (Tab. II) ist die Resistenzsteigerung deutlich erkennbar, wenn auch in ihrer Größe nicht näher bestimmt. In den übrigen Versuchen haben wir uns damit begnügt, daß wir die auch für vorbehandelte Tiere regelmäßig tödliche Dosis von  $\frac{1}{2}$  Öse anwandten. In dem Versuch vom 15. VII., welcher in der früheren Arbeit bereits mitgeteilt ist, müssen die mit niedrigen Immunserumdosen behandelten Tiere gleichzeitig als Kontrollen dienen.

Das Ergebnis der Versuche war bedeutend besser, auch als bei Zuführung von Meerschweinchenkomplement (Tab. II, Nr. 14 und 15), so daß sich eine Austitrierung des Immunserums ausführen ließ. In dem Versuch vom 15. VII. 20 schützte 0,0001 g (der Titer beim Meerschweinchen), nicht mehr 0,00001 g; der Versuch vom 13. VIII. 20 verlief etwas unregelmäßig, indem das Tier Nr. 23 mit 0,00001 g durchkam, während das Tiere Nr. 22 mit der doppelten Serumdosis starb.

Nach unsern Erfahrungen wirken so kleine Serummengen aber auch beim Meerschweinchen unregelmäßig.

Diesen Heilerfolgen entsprechend zeigte sich in den Punktaten bei den vorbehandelten Tieren Bakteriolyse, welche jedoch niemals so schnell verlief wie bei Meerschweinchen nach größeren Serumdosen. Bei den nicht vorbehandelten Tieren (Nr. 24 bis 26) fehlte die Bakteriolyse vollständig.

Bisweilen trat, wie bei Tier 12 neben schwacher Bakteriolyse eine stärkere Phagoeytose in Erscheinung, welche durch das reichliche Vorhandensein von polynucleären Zellen in der Bauchhöhle der vorbehandelten Tiere ermöglicht war. Diese fanden wir bei der Punktion einer vorbehandelten Maus vor der Infektion ungefähr in gleicher Anzahl wie die großen mononucleären Zellen; die kleinen mononucleären waren in der Minderzahl. — In anderen Fällen (Tier 17, 18 und 20) fanden wir nach 30 Minuten wenig Leukocyten.

Im ganzen schien die Bakteriolyse die Hauptrolle zu spielen. Um den Anteil der bei der Vernichtung der Bakterien tätigen Kräfte zu studieren, wäre eine häufigere Untersuchung des Punktates erwünscht gewesen. Doch ist die Punktion der Bauchhöhle für die Maus ein erheblicher Eingriff und stört, zu oft wiederholt, den Ablauf der natürlichen Vorgänge durch Blutungen.

#### Schlußfolgerung.

Wir sehen in unsern Versuchen eine Bestätigung der Pfeifferschen Anschauung, daß der Serumschutz bei der Cholera nicht antitoxisch ist, sondern daß eine Mitwirkung des Körpers nötig ist, der vor allem das zur Auflösung der Bakterien notwendige Komplement liefern muß. Dieses ist bei der Maus nicht so reichlich vorhanden wie beim Meerschweinchen; daher versagt gegenüber großen Infektionsdosen die Schutzwirkung des Immunserums. Durch Zuführung von Komplement können die Erfolge verbessert werden. Bei größeren Dosen von Choleravibrionen war die Wirkung aber auch dann unsicher; hier ließen sich durch Vorbehandlung mit Bouillon regelmäßige Erfolge erreichen.

#### Literaturverzeichnis.

Babes, Virchows Archiv **99**, 148. 1885. — Koch, Gesammelte Werke Bd. 2, I. Teil, S. 36. — Kraus und Russ, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **45**, 342. 1908. — Loewenthal, Dtsch. med. Wochenschr. 1889, S. 496 und 520. — Pettersson, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **40**, 537 und **45**, 160 und 235. — Pfeiffer und Bessau, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **56**, 344, 1910. — Sobernheim und Jakobitz, Berl. klin. Wochenschr. 1904, S. 692 und 735. — Ungermann und Kandiba, Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt **40**, 24. — Wassermann, Dtsch. med. Wochenschr. 1900, S. 285. — Watson Cheyne, Brit. med. Journ. **1**, Nr. 1269—1273. 1885; ref. von Baumgarten **1**, 117. 1885.

(Aus der Chemotherapeutischen Abteilung des Instituts für Infektionskrankheiten  
„Robert Koch“.)

## Über Zustandsänderungen der Streptokokken im Tierkörper. I. Mitteilung.

Von  
**R. Schnitzer** und **F. Munter**.

Die folgende ausführliche Mitteilung behandelt Veränderungen, welche hämolytische, vom Menschen stammende Streptokokken unter bestimmten neuartigen Versuchsbedingungen bei der Passage durch weiße Mäuse erleiden. Es handelt sich einerseits um eine Verminderung der Pathogenität für Mäuse, andererseits um den Verlust der ursprünglichen Eigenschaft, auf der Blutagarplatte Kolonien mit hämolytischen Höfen zu bilden; an Stelle dieser Höfe tritt fast regelmäßig die bekannte grüne Verfärbung des Nährbodens in Erscheinung, weshalb wir von „grünwachsenden“ Streptokokken und von „Vergrünung“ eines Streptokokkenstammes sprechen.

Eine kurze Zusammenfassung der hauptsächlichsten Beobachtungen hat schon Morgenroth<sup>1)</sup> mitgeteilt; eine besondere versuchstechnische Anwendung derselben wurde von Morgenroth, Biberstein und Schnitzer, sowie neuerdings von Schnitzer und v. Kühlewein<sup>2)</sup> bekanntgegeben. Jacobsthal<sup>3)</sup>, der vor kurzem darüber berichtete, daß er häufig bei fraktionierter Aussaat von frisch aus dem Menschen gezüchteten hämolytischen Streptokokken auf Blutagar die Abspaltung grünwachsender Kolonien beobachtet hat, spricht in zweckmäßiger Weise von „verschiedenen biologischen Zuständen“ der Streptokokken, worin er sich übrigens einer Ausdrucksweise anschließt, die schon vor Jahrzehnten Lubarsch im gleichen Sinne gebraucht hat. Wir bedienen uns gleichfalls dieses Ausdrucks sowohl bei Betrachtung der Virulenz wie der Wachstumseigenschaften

<sup>1)</sup> Morgenroth, Sitzung d. Berl. med. Ges. vom 12. XI. 1919; Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 49, S. 1172.

<sup>2)</sup> Morgenroth, Biberstein und Schnitzer, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 13. Schnitzer und v. Kühlewein, diese Zeitschr. **92**, 492. 1921.

<sup>3)</sup> Jacobsthal, Bericht über die 8. Tagung d. Fr. Vereinigung f. Mikrobiolog. Jena 1920; Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Orig. **85**, Heft 6/7, S. 123 (Beiheft). 1921.



und sprechen demgemäß von Zustandsänderungen der Streptokokken.

Die vorliegende erste Mitteilung bezieht sich im wesentlichen auf Streptokokken von geringer Virulenz für Mäuse, mit denen chronische Infektionen hervorgerufen werden können.

Virulenzverminderungen für die gleiche Tierspezies durch Tierpassage sind wohl gelegentlich schon beobachtet worden; so bemerkt v. Lingelsheim<sup>1)</sup> bei seinen Untersuchungen über Virulenz erhöhungen des Staphylokokkus durch Kaninchenpassage, daß „namentlich bei den ersten Tierpassagen“ der Tierkörper „sowohl virulenzabschwächend wie virulenz erhöhend wirken kann“.

Sehr interessante Versuche an Diphtheriebacillen, die in diese Richtung fallen, sind von Bernhardt und Paneth<sup>2)</sup> unter Leitung von Neufeld im hiesigen Institut angestellt worden. Diese Autoren beobachteten bei Meerschweinchenpassagen toxinbildender Diphtheriebacillen die Abspaltung morphologisch abweichender Kolonien, aus denen sich dann Kulturen züchten ließen, welche das Vermögen der Toxinbildung und dementsprechend die Pathogenität für Versuchstiere verloren hatten<sup>3)</sup>.

Über die Zustandsänderungen der Streptokokken, die sich beim Wachstum auf Blutagar dokumentieren, besteht eine sehr umfangreiche Literatur, die hier nicht erschöpfend behandelt werden kann. Sie darf aber auch nicht übergangen werden, da man sonst ein unrichtiges Bild der historischen Entwicklung der Frage erhält.

Es sei hier zunächst an Schottmüllers Standpunkt erinnert. Er leitete die Berechtigung seiner Einteilung der Streptokokken in den *Streptococcus haemolyticus* s. *longus* und den *Streptococcus mitior* s. *viridans* daraus ab, daß er keinen Übergang hämolytischer Streptococci vom Typus des *Streptococcus longus* in solche, die auf der Blutagarplatte ohne Hämolyse mit grünlicher Verfärbung des Nährbodens wachsen, wie sie dem *Streptococcus viridans* zukommt, beobachtet hatte, ebensowenig den Übergang des *Streptococcus viridans* in einen hämolytischen Streptokokkus.

Die absolute Unveränderlichkeit des Verhaltens auf der Blutagarplatte, wie sie Schottmüller hiermit voraussetzte, kommt nun seit langem als Grundlage der Einteilung nicht mehr in Betracht. Es kann nicht bezweifelt werden, daß

<sup>1)</sup> v. Lingelsheim, Behrings Beiträge z. experiment. Therapie 1900, Heft 2.

<sup>2)</sup> Bernhardt und Paneth, Bericht der 7. Tagung der Fr. Vereinigung f. Mikrobiolog. Berlin 1913; Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. R. 57, 83 (Beiheft). 1913.

<sup>3)</sup> Kuczynski und Wolff, Diese Zeitschr. 92, 119. 1921, bezeichnen Lubarsch als den ersten, der „die Umwandlung pathogener in nicht pathogene Keime auf Grund exakter Beobachtungen erschlossen und zur Diskussion gestellt“ habe. Vielleicht dürfen wir die Autoren mit Lubarsch (Untersuchungen über die Ursachen der angeborenen und erworbenen Immunität. Berlin 1891, S. 10) darauf hinweisen, daß „Pasteur als der eigentliche Entdecker der Tatsache betrachtet werden muß, daß man einen pathogenen Mikroorganismus in seiner Virulenz verändern kann“.

aus hämolytischen Kulturen grünwachsende, aus anhämolysierenden Kulturen hämolytische hervorgehen. Damit fällt die strenge Unterscheidung von Arten oder Unterarten nach dem Kriterium der Hämolyse.

So teilt Natvig<sup>1)</sup> folgende Beobachtung mit: Ein Streptokokkenstamm 5 wurde während der Geburt aus der gesunden Vulva einer Wöchnerin gezüchtet. Er hämolysierte nicht. Nach Passage durch eine Maus zeigte er Hämolyse, verlor aber bei einer neuen Mäusepassage sein hämolytisches Vermögen, um es erst nach einer fünften Passage wiederzugewinnen.

Ferner sei hier an die Selbstbeobachtung Beitzkes<sup>2)</sup> erinnert. Er infizierte sich bei der Sektion eines Erysipels an einer Nagelschrunde; abends trat Schwellung und Schmerz ein, worauf ein Verband mit essigsaurer Tonerde angelegt wurde. Aus einem Tropfen Eiter, der sich am nächsten Morgen entleerte, wurde ein Streptococcus mitior gezüchtet. Beitzke und Rosenthal glauben wohl berechtigterweise, „mit Sicherheit schließen zu dürfen, daß es sich um ein und denselben Streptokokkus handelt, der infolge der Passage durch einen anderen Organismus bzw. unter der Wirkung des antiseptischen Verbandes derartig verändert worden ist“<sup>3)</sup>. In derselben Arbeit beschreiben Beitzke und Rosenthal auch noch Mitiorstämme, die nach kürzerer oder längerer Fortzucht auf Blutagar hämolytische Höfe zu bilden begannen. Ferner beobachteten sie in Kulturen aus dem Herzblut von Mäusen, die einer Infektion mit Mitiorstämmen erlegen waren, starke Hämolyse, während umgekehrt drei zuerst hämolysierende Stämme nach mehrmonatlicher Fortzucht deutlich Grünfärbung auf der Blutplatte zeigten.

Zoeppritz<sup>4)</sup> gewann durch Einbringen von Streptokokkenstämmen in steriles Vaginalsekret, in Milch oder Speichel aus der hämolytischen Form die nichthämolytische und umgekehrt. Anschließend berichtet Much von einem Fall, aus dessen Blut stets der Streptococcus mitior gezüchtet worden war, bei dem aber einige Tage vor dem Tode hämolytische Streptokokken auftraten; er nimmt an, daß diese Streptokokken artgleiche Modifikationen seien und im Körper ineinander übergehen könnten. — Eine zweite ähnliche Beobachtung haben E. Rosenthal und Mihalcowicz<sup>5)</sup> gemacht, die im Verlauf einer abheilenden Bakteriämie statt der anfangs gefundenen hämolytischen Streptokokken (siebenter und neunter Tag), am fünfzehnten Tag sowohl hämolytische wie auch anhämolysierende Keime aus dem Blut züchten konnten. — Einen Fall von Endocarditis lenta, den Morgenroth im Pathologischen Institut der Charité untersucht hatte, und bei welchem aus dem Herzblut hämolytische, aus der Niere grünwachsende Streptokokken gezüchtet wurden, hat er seinerzeit Herrn Geh.-Rat Krückmann<sup>6)</sup> zur Verfügung gestellt. — Kuczynski und Wolff endlich erwähnen drei analoge Fälle.

Die umfangreichsten, methodisch offenbar sehr sorgfältigen Untersuchungen in dieser Richtung (z. T. Einzellkultur) hat E. C. Rosenow<sup>7)</sup> angestellt. Er

<sup>1)</sup> Natvig, Arch. f. Gynäkol. **76**, 701. 1905.

<sup>2)</sup> Beitzke u. Rosenthal, Arbeiten aus dem Path. Institut Berlin 1906, S. 349.

<sup>3)</sup> Immerhin ist an die Möglichkeit zu denken, daß es sich um den seltenen Fall eines durch grünwachsende Streptokokken verursachten Erysipels gehandelt hat.

<sup>4)</sup> Zoeppritz, Med. Klin. 1909, Nr. 30, S. 1112. Dazu ein Nachwort von Much, Ebenda S. 1116.

<sup>5)</sup> E. Rosenthal und Mihalcowicz, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1913, Ergänzungsheft, S. 90.

<sup>6)</sup> In Krückmanns Arbeit (Virchows Archiv **227**, 227. 1920) ist lediglich Kuczynski als bakteriologischer Untersucher angeführt, während eine Erwähnung der zeitlich vorausgehenden Untersuchungen Morgenroths unterblieben ist.

<sup>7)</sup> E. C. Rosenow, Journ. of infectious diseases **14**, 1. 1914; ebenda **13**. 1913; Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Orig. **69**, 391. 1913; ebenda Orig. **73**, 284. 1914.

hat 21 hämolytische Streptokokkenstämme in *Streptococcus viridans* und 10 Viridansstämme in hämolytische Streptokokken verwandelt. Durch verschiedene Prozeduren entstand Spaltung des *Streptococcus haemolyticus* in anhämolysierende, grüne und hämolytische Kulturen; so durch längeres Verweilen auf austrocknendem Blutagar bei 37°, durch Züchtung in salzfreier oder hypertonischer Bouillon, bei verschiedener Sauerstoffspannung, durch Verunreinigung der Kultur mit *B. subtilis*. Umgekehrt wird der *Streptococcus viridans* („reine Linie“) durch fortdauernde Züchtung auf Blutagar hämolytisch. Im Meerschweinchenperitoneum erhält der *Streptococcus viridans* noch eine Kapsel und wird dann von Rosenow als Pneumokokkus bezeichnet; ob dies berechtigt ist, muß erst durch Heranziehung der modernen diagnostischen Hilfsmittel, besonders der Gallen- und Optochinreaktion, untersucht werden.

Im Anschluß an Versuche Weils, auf die wir an anderer Stelle zurückkommen werden, untersuchte Stefanie Reichstein<sup>1)</sup> den Verlauf der intravenösen Streptokokkeninfektion beim Kaninchen; dabei beschreibt sie das Auftreten anhämolysierender Streptokokkenkolonien in den Blutkulturen der fortlaufend untersuchten Tiere. Sie fand anhämolysierende Kolonien im Blute sowohl bei ganz akut gestorbenen Tieren, als auch bei solchen, die bis zu 4 Wochen lebten. Einen Zusammenhang von Virulenzverlust und Verlust der hämolytischen Fähigkeit der Streptokokken konnte sie aus den Versuchen nicht ableiten. In der Deutung dieser Beobachtung nimmt Reichstein einen vermittelnden Standpunkt ein. Sie will „diese interessante Tatsache, daß ein und derselbe Stamm bei verschiedenen stark infizierten Tieren verschieden stark hämolysiert, nicht ohne weiteres in dem Sinne interpretieren, daß die Streptokokken im Verlauf der Infektion selbst verändert werden, da die Resistenz der roten Blutkörperchen während der Infektion nicht untersucht wurde. Es ist bekannt, daß nach Injektion hämolysierender Mittel die Blutkörperchen der Tiere gegen das betreffende Mittel resistent werden, und zwar durch Erhöhung der Widerstandsfähigkeit des Stroma. Es ist daher nicht ausgeschlossen, daß gegenüber den Streptokokken-Hämolysinen im Verlaufe der Infektion die Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen wechselt. Wir haben somit in meinen Versuchen zwei Variable (hämolysierende Eigenschaften der Streptokokken, Veränderung der Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten), so daß meine Versuche über die wichtige Frage, welchen Einfluß die Tierpassage auf die hämolysierende Fähigkeit der Streptokokken ausübt, keine Antwort geben können.“

Aus dem Laboratorium Morgenroths hat Rochs<sup>2)</sup> beschrieben, daß ein aus einem Fall von Sepsis gezüchteter echter *Streptococcus haemolyticus* auf Agarkultur die Fähigkeit der Hämolyse verlor, aber durch Mäusepassage die alten Eigenschaften wiedergewann.

K. Koch<sup>3)</sup> beschrieb, gleichfalls aus Morgenroths Laboratorium, einen Streptokokkus von einem Gelenkpunktat, der ohne Hämolyse, auch ohne grüne Verfärbung des Nährbodens wuchs, nach Passage durch die Maus aber als hämolytischer Streptokokkus erschien. Koch sagt mit Recht: „Hämolyse ist eine veränderliche Eigenschaft der Streptokokken. Es muß deshalb die Einordnung unter die nicht hämolytischen Streptokokken mit großer Vorsicht vorgenommen werden.“ Dasselbe gilt natürlich auch für die hämolytischen Streptokokken.

Koch hat auch seinerzeit schon auf Morgenroths und Bumkes Beobachtung an hämolytischen Streptokokken hingewiesen, „die unter Umständen durch

<sup>1)</sup> St. Reichstein, Centralbl. f. Bakt. und Parasitenkunde Orig. **73**, 209. 1914.

<sup>2)</sup> Rochs, Virchows Archiv **220**, 327. 1915.

<sup>3)</sup> K. Koch, Virchows Archiv **227**, 39. 1919.

die Einwirkung der Chinaalkaloide für kurze Zeit ihre hämolytische Fähigkeit verlieren.“ Obwohl Morgenroth und Tugendreich<sup>1)</sup> schon vorher bei entsprechender Versuchsanordnung auch Virulenzverlust der Streptokokken beschrieben hatten, konnten doch beide Erscheinungen — Verlust der Hämolyse und Verminderung der Virulenz — nicht miteinander verknüpft werden, da systematische Versuche nach einheitlichem Plan hierüber nicht vorlagen.

Diesen Zusammenhang behauptete zuerst Fr. Meyer<sup>2)</sup>, der beobachtet hatte, daß hochvirulente Streptokokken, die man auf Blut von Patienten züchtet, die größere Dosen Eukupin erhalten haben, in ihrer Virulenz abgeschwächt werden und gleichzeitig das hämolytische Wachstum einbüßen; das gleiche erzielte man, wenn man dem Blute Eukupin zusetzte.

Was den Verlust der Hämolyse betrifft, so konnte Morgenroth damals — Ende 1919 — die Beobachtung Fr. Meyers auf Grund zahlreicher weiterer Versuche mit Eukupin, Vuzin und mit anderen bactericiden Substanzen vollauf bestätigen. „Es ist ein immer wiederkehrendes, überraschendes Resultat, daß man in Reihenversuchen, die man mit Eukupin an Streptokokken anstellt, drei Phasen beobachten kann: eine Phase, in der die Konzentration hinreicht, um die Streptokokken abzutöten; eine zweite Phase, in der eine Abtötung der Streptokokken nicht erfolgt, bei der aber die hämolytische Fähigkeit in Verlust gegangen ist — sie stellt sich bei Fortzüchtung auf Blutplatten nachher wieder ein —; und eine dritte Phase, in der weder eine Keimverminderung noch eine Beeinträchtigung der Hämolyse stattfindet.“

In der gleichen Sitzung der Berliner medizinischen Gesellschaft gab Morgenroth folgende Zusammenfassung der in seinem Laboratorium bei Tierversuchen beobachteten einschlägigen Tatsachen: „Neuere Beobachtungen, die ich im Laboratorium angestellt habe, zeigen in eklatanter Weise, daß der Virulenzverlust der chronischen Streptokokken, wie er im Tierversuch stattfindet, offenbar Schritt für Schritt am Verlust der hämolytischen Höfe verfolgt werden kann.“

Die Auffassung ging also dahin, daß der zunehmende Anteil anhämolysierender bzw. grünwachsender Kolonien an der Gesamtkultur einen Indikator für die Virulenzverminderung der letzteren abgibt. Keineswegs aber war damit gesagt, daß die Virulenzverminderung etwa ausschließlich an die Vergrünung gebunden sei.

Es wurde hier der Virulenzverlust in den Vordergrund gestellt, ein Phänomen, das uns von vornherein als das wichtigere erschien. Die Angabe Morgenroths darf jetzt noch dahin erweitert werden, daß kurz dauernde Tierpassagen nicht nur bei „chronischen“, schwachvirulenten, sondern auch bei hochvirulenten Streptokokkenstämmen zum Niedergang der Virulenz und zur Vergrünung führen können; hierauf werden wir in der nächsten Mitteilung eingehen.

<sup>1)</sup> Morgenroth und Tugendreich, Biochem. Zeitschr. **79**, 257. 1917.

<sup>2)</sup> Siehe diesen, ferner Morgenroth in der Sitzung der Berl. med. Gesellschaft. 12. XI. 1919; Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 49, S. 1172.

Eine Ergänzung erfuhr die damalige kurze Mitteilung Morgenroths in der Veröffentlichung von Morgenroth, Biberstein und Schnitzer (l. c.) „Über Depressionsimmunität“. Wir teilten damals nur das für das Verständnis der Versuchsanordnung Notwendige mit: „Es hatte sich nämlich gezeigt, daß es verhältnismäßig leicht und auf verschiedene Weise möglich war, unsere Streptokokkenstämme in eine Modifikation überzuführen, so daß sie bei schwacher Hämolyse auf Blutagarplatten ausgesprochen grünlich wuchsen und sich außerordentlich scharf von den mit starkem, weißem, hämolytischem Hofe wachsenden Streptokokken unterscheiden ließen. Wir konnten unsere Stämme geradezu in ‚weiße‘ und ‚grüne‘ Modifikationen spalten und getrennt weiterzüchten. Bemerkenswert ist dabei, daß die Eigenart des Wachstums mit starker bzw. schwacher Hämolyse und Grünfärbung nicht nur bei Überimpfung auf den üblichen Nährböden sich erhielt, sondern daß die grünen Stämme im Tierkörper die charakteristische Wachstumsform beibehielten.“

Eine besondere Anführung der von uns geübten Methoden war an diesem Orte nicht geboten; es war aber selbstverständlich, daß es sich um die beiden von Morgenroth bereits mitgeteilten Verfahren, nämlich die Umwandlung in vitro durch chemotherapeutische Agentien und diejenige im Tierkörper handeln mußte.

In einem nach Morgenroths Mitteilung gehaltenen Vortrag fassen Kuczynski und Wolff<sup>1)</sup> ihre Ergebnisse auf dem gleichen Gebiet folgendermaßen zusammen:

„Wir können auf Grund dieser Befunde folgern, daß es gelingt, durch die Vermittlung des infizierten Organismus aus den injizierten hämolytischen Keimen teilweise solche von Viridanscharakter zu machen.“

Die Angaben von Kuczynski und Wolff bilden also hinsichtlich der Feststellungen, die wir als richtig anerkennen können, lediglich eine Bestätigung der früher von Morgenroth gemachten Beobachtungen. Wir dürfen wohl der bestimmten Erwartung Ausdruck geben, daß die Autoren nicht verfehlen werden, in ihren in Aussicht gestellten weiteren Arbeiten über dieses Gebiet den historischen Zusammenhang richtigzustellen.

Es dürfte zweckmäßig sein, bevor wir auf die Schilderung unserer eigenen Versuche eingehen, uns schon hier mit einigen Angaben von Kuczynski und Wolff auseinanderzusetzen, die wir auf Grund unserer Erfahrungen für irrtümlich halten müssen. Kuczynski und Wolff sprechen in ihren beiden Mitteilungen die Ansicht aus, daß die Umwandlung der hämolytischen Streptokokken in solche von Viridanscharakter an die Lungencapillaren gebunden sei; ja sie versteigen sich zu

<sup>1)</sup> Kuczynski und Wolff, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 33 und 34.

der theoretischen Auffassung, daß eine Schädigung der Streptokokken durch die „vereinigte (hier nicht näher auszuführende) Tätigkeit vom endothelialen System und gewissen Bestandteilen des strömenden Blutes“ stattfindet.

Liest man die an experimentellen Angaben arme zweite Mitteilung der Autoren<sup>1)</sup>, so findet man folgenden Passus (S. 119): „Es fand sich nämlich mit einer für ein biologisches Experiment hinreichend sicheren Voraussage nach Injektion von  $\frac{1}{3}$  bis 1 Öse schwach virulenter Streptokokken beliebiger Herkunft in die Bauchhöhle der Maus, nach 2—8 Stunden in den Brustorganen, vor allem in den Lungen neben unveränderten Kolonien des Ausgangsstammes das Ansehen typischer Kolonien des *Streptococcus viridans*.“<sup>2)</sup> Wir können aus dem angeführten Satze zusammen mit der oben wiedergegebenen Theorie nur schließen, daß Kuczynski und Wolff die Capillaren der Lungen als den Ort der Vergrünung hämolysierender Streptokokken angesehen wissen wollen.

Liest man aber die erste Arbeit der Autoren, in der einiges experimentelle Material hierüber niedergelegt ist, so stellt man fest, daß dieses in keiner Weise zu den obenstehenden Behauptungen berechtigt.

Es kommen vier Versuche in Betracht, nämlich die Versuche 1, 2, 3 und 7<sup>3)</sup>.

In Versuch 1 finden sich bei einer Maus 3 Stunden nach der Infektion 25 Viridanskolonien in den Brustorganen, bei der zweiten Maus, 4 Stunden nach der Infektion, 2 Viridanskolonien in den Brustorganen.

Beweiskräftig wäre dieser Befund doch nur, wenn bei den gleichen Tieren an anderer Stelle hämolysierende Kolonien sich gefunden hätten; sie erwiesen sich aber sonst als steril.

Fünf andere Mäuse derselben Serie sind gleichfalls steril, bei einer weiteren Maus sind die Brustorgane steril, während die Bauchorgane geringes Wachstum hämolysierender Keime ergeben.

Was soll also dieser Versuch hinsichtlich der Lungen besagen?

In Versuch 2 enthalten die einzigen beiden Mäuse, die nicht steril sind, die Viridanskolonien nicht etwa in den Lungen, sondern in den Bauchorganen!

Versuch 3 stimmt als einziger im Sinne von Kuczynski und Wolff; die Brustorgane enthalten bei einer Maus 24 Viridanskolonien, während das Netz reichlich hämolysierende Kolonien enthält. Bei einer zweiten Maus war aus der Lunge eine Viridanskolonie, aus dem Netz eine hämolysierende Kolonie zu züchten.

In Versuch 7 sind offenbar lediglich die Lungen abgeimpft, die bei zwei Tieren Viridanskeime enthalten.

<sup>1)</sup> Kuczynski und Wolff, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **92**, 119. 1921.

<sup>2)</sup> Inwieweit etwa in einer hierzu gegebenen Anmerkung: „daß sich einzelne Streptokokkenstämme verschieden verhalten“, eine Einschränkung enthalten sein soll, läßt sich nicht beurteilen.

<sup>3)</sup> Kuczynski und Wolff führen statt Versuch 7 Versuch 6 an, in welchem Viridanskolonien überhaupt nicht vorkommen.

Im Text erleiden diese Befunde noch eine erhebliche Einschränkung durch die Bemerkung, daß man „nicht wenige“ Viridanskeime im Abstrich des Netzes findet und daß es gelingt, „die gleichen Keime aus der Leber und anderen Bauchorganen zu züchten“. In der zweiten Mitteilung wird auch noch die Milz als Fundort der Viridanskeime erwähnt, jedoch das Vorkommen derselben in Milz und Leber als „verhältnismäßig selten“ bezeichnet.

Kein unbefangener Leser wird in der Gesamtheit dieser Angaben auch nur den Schein einer Berechtigung finden können, irgendein Organ als Prädilektionsstelle der Vergrünung von hämolytischen Streptokokken anzusehen. Die Beteiligung des endothelialen Systems kann man bei dieser Sachlage nach Belieben annehmen oder leugnen, da es ja nirgends im Organismus fehlt.

Zu den Stützen der haltlosen Spekulationen, die Kuczynski und Wolff über Entstehungsort und Entstehungsbedingungen der grünwachsenden Streptokokken anstellen, gehört die Behauptung, daß der Versuch, „nach subcutaner Infektion aus der Infektionsstelle zu irgendeinem Zeitpunkte echte Viridanskeime zu gewinnen“, stets fehlgeschlagen sei. Alle näheren Angaben oder Versuchsprotokolle, wie man sie in einer ausführlichen Arbeit in einem Archiv mit Fug und Recht erwartet, fehlen hier wie allenthalben und die Einschränkung, daß die Beobachtung in „allerdings nicht sehr zahlreichen Versuchen“ gemacht sei, beirrt die Autoren keineswegs in ihren Verallgemeinerungen.

Demgegenüber möchten wir in Kürze die Genese unserer Versuche<sup>1)</sup> besprechen, die gerade von der Feststellung ihren Ausgang nahmen, daß sich nach subcutaner Infektion von Mäusen mit hämolytischen Streptokokken aus der Impfstelle mit Leichtigkeit grünwachsende Streptokokken züchten lassen.

Wir hätten dieses Verfahren auch noch für die Dauer beizubehalten und auszubauen gesucht, wenn nicht die Rücksicht auf andere experimentelle Ziele, die wir gleichzeitig verfolgten, uns veranlaßt hätte, die nicht minder brauchbare Methode der intraperitonealen Infektion vorzuziehen.

Wir gingen bei unseren ursprünglichen Versuchen von der schon oben erwähnten Beobachtung Morgenroths und Bumkes aus, daß in vitro durch Einwirkung von Eukupin hämolytische Streptokokken in den grünen Zustand übergeführt werden können, eine Erscheinung, die, wie wir an anderer Stelle ausführlich berichten werden, auch mit anderen chemotherapeutischen Agentien hervorgerufen werden kann. Bei der Auswertung der Chinaalkaloide im Tierversuch an subcutanen Phlegmonen der Maus, wie sie von Morgenroth und Abraham<sup>2)</sup> be-

<sup>1)</sup> Über einen Teil der Versuche hat Fr. Munter in seiner Inaug.-Diss. „Zur Kenntnis der Haemolyse der Streptokokken“, Berlin 1921, berichtet.

<sup>2)</sup> Morgenroth und Abraham, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 3.

schrieben worden ist, tauchte nun die ziemlich naheliegende Frage auf, ob zwischen der Infektion und der bei einer bestimmten Konzentration des Vuzin bzw. Eukupin nach Ablauf von 24 Stunden festzustellenden völligen Sterilisation des Subcutangewebes, analog dem Reagenzglasversuch, grünwachsende Streptokokken sich entwickeln. Dies war zunächst dadurch festzustellen, daß wir subcutan am Bauche infizierte Mäuse nicht erst in der sonst üblichen Weise nach 24 Stunden, sondern nach Ablauf weniger Stunden töteten und die Tiere bakteriologisch untersuchten. Wir stellten zunächst Vorversuche ohne Desinfektion an, bei welchen die Tiere nach vier Stunden getötet wurden. Zu unserer Überraschung fanden wir hier schon das spontane Auftreten grünwachsender Kolonien. Von dieser Beobachtung nahmen unsere gesamten weiteren Untersuchungen ihren Ausgang.

#### I. Vergrünung hämolytischer Streptokokken im Subcutangewebe und in Organen der Maus.

Die Feststellung der Entstehung grünwachsender Streptokokken im Subcutangewebe erstreckt sich auf vier hämolytische Streptokokkenstämme, die bei Mäusen vom Subcutangewebe wie vom Peritoneum aus chronische Infektionen hervorriefen. Von diesen Stämmen sind zwei, Str. 23. III. b. und Str. Schmidt b. schon in einer früheren Arbeit von Schnitzer und v. Kühlewein eingehend besprochen. Sie dienten uns in ihrem grünen Zustande zur Vorinfektion bei Versuchen über Depressionsimmunität.

Im folgenden sind in möglichst gedrängter Form die Beobachtungen über die Gewinnung dieser grünwachsenden Streptokokken mitgeteilt. Es sei hervorgehoben, daß drei von diesen grünwachsenden Streptokokken erst 24 Stunden nach der Infektion gewonnen wurden.

Hier sei noch vermerkt, daß wir die hämolytische Fähigkeit der Streptokokken bzw. das grüne Wachstum durch Aussat auf Blutagarplatten feststellten, denen 10% frisches defibriniertes Ziegenblut zugesetzt war. Als flüssiges Nährmedium diente uns in allen Versuchen Pferdefleischbouillon, die 10% Pferdeserum enthielt. Bei allen im folgenden geschilderten Versuchen haben wir frische, 24 Stunden bebrütete Serumbouillonkulturen angewandt, die wir je nach der Dosierung mit steriler Bouillon verdünnten.

Einen großen Teil der hier beschriebenen Streptokokkenstämme überließ uns Herr Dr. Kurt Meyer, Leiter der bakteriologischen Abteilung des Virchow-Krankenhauses, dem wir dafür unseren besten Dank aussprechen möchten.

#### Versuch I.

Str. 23 III. b. Um unnötige Wiederholungen zu vermeiden, verweisen wir auf die in der Arbeit von Schnitzer und v. Kühlewein enthaltenen Angaben über die Entstehung des Str. 23. III. b.



Am 11. XI. 1919 wurde eine Maus mit 0,2 ccm einer Verdünnung 1 : 100 Serumbouillonkultur des hämolytischen Str. 23<sup>1)</sup> subcutan am Bauche infiziert, d. h. mit einer Dosis, die nach 24 Stunden zur Bildung einer Phlegmone führt. Nach 4 Stunden wurde die Maus getötet und auf Blutagar abgeimpft. Aus dem Subcutangewebe wuchsen neben den stark hämolytischen Kolonien des Ausgangsstammes die charakteristischen grünwachsenden Kolonien.

Der aus einer grünen Einzelkolonie gezüchtete Stamm behielt während der 7 Monate, in denen wir mit ihm arbeiteten, auf Nährboden und im Tierkörper sein grünes Wachstum bei, ohne in den hämolytischen Zustand zurückzuschlagen. Es ließen sich mit dem grünwachsenden Stamme chronische Infektionen erzeugen, wie sie von Morgenroth, Biberstein und Schnitzer (l. c., Versuch 22) und durch Schnitzer und v. Kühlewein (l. c., Versuch 1, 2 und 3) beschrieben sind. Ende Juni 1920 verlor der Stamm seine pathogenen Fähigkeiten fast völlig und wuchs auf Blutagar ganz anhämolysch, auch ohne Grünfärbung. Wir kommen auf die Pathogenität dieses, wie des folgenden Stammes noch zurück.

#### Versuch 2.

Str. Schmidt b. Der hämolytische Streptokokkenstamm Schmidt, der seit April von uns auf Blutagar und in Serumbouillon bei täglicher bis zweitägiger Überimpfung fortgezüchtet wurde, ohne sich in seinem hämolytischen Verhalten auf Blutagar zu ändern, erzeugte bei Mäusen nach subcutaner Infektion am Bauche nach 24 Stunden Phlegmonen, aus denen, wie aus dem Peritoneum und den Organen auf Blutagar dichter Rasen hämolytischer Kolonien wuchs.

Am 4. V. wurden zwei Mäuse subcutan am Bauche mit 0,2 ccm  $\frac{1}{100}$  Serumbouillonkultur infiziert, nach 24 Stunden getötet und auf Blutagar abgeimpft.

Bei beiden Tieren wuchs auf Blutagar aus dem Subcutangewebe, aus Peritoneum, Herzblut, Milz, Leber und Niere dichter Rasen hämolytischer und grüner Kolonien.

Eine grünwachsende Kolonie aus dem Subcutangewebe der einen Maus wurde auf Blutagar abgeimpft und regelmäßig jeden zweiten Tag auf Blutagar und in Serumbouillon fortgezüchtet. Der Stamm behielt seinen grünen Zustand bei.

Von vier Mäusen, die am 21. VI. mit je 0,5 ccm frischer Serumbouillonkultur intraperitoneal infiziert wurden, erkrankte kein Tier. Jedoch zeigte sich, daß ein nach einem Tage getötetes Tier aus Peritoneum, Herzblut und Niere auf Blutagar dichten Rasen grüner Kolonien wachsen ließ. Eine nach 3 Tagen getötete Maus verhielt sich ebenso, während bei je einem nach 7 bzw. 12 Tagen getöteten Tiere das Peritoneum steril blieb, aus dem Herzblut spärlich, aus der Niere reichlich grüne Kolonien wuchsen.

Auch in zahlreichen weiteren Versuchen — wir bedienten uns des Stammes zur Vorinfektion bei Versuchen über Depressionsimmunität — blieben die intraperitoneal mit 0,3 ccm Vollkultur infizierten Mäuse bis auf vereinzelte Ausnahmen munter, erwiesen sich aber als chronisch infiziert, wobei nach dem vierten Tage meist schon das Peritoneum keine Streptokokken mehr enthielt. In den

<sup>1)</sup> Es ist dies derselbe Stamm 23, mit dem die in der ersten Arbeit von Kuczynski und Wolff beschriebenen Versuche angestellt sind, allerdings zu einer Zeit (Juni 1920), zu der auch bei uns der hämolytische Ausgangsstamm seine Pathogenität für Mäuse verloren hatte. Die Autoren nennen diesen Stamm, den Morgenroth gezüchtet und ihnen überlassen hatte, „den Streptokokkenstamm 23 des pathologischen Institutes, der auch Herrn Geh.-Rat Morgenroth zu seinen Experimenten gedient hatte“.

Organen, besonders in der Niere waren aber noch lange, in einem Falle bis zu 18 Tagen grüne Keime nachweisbar.

Erst nach 5 Monaten, im Oktober, ließ der grünwachsende Str. Schmidt b. in seiner Infektiosität nach. Am 8. X. erwies sich eine nach 24 Stunden getötete Maus bei Abimpfung auf Blutagar als steril. Die Verimpfung auf Bouillon mit nachträglichem Ausstrich auf Blutagarplatte zeigte, daß aus dem Herzblute grüne und hämolytische Kolonien nebeneinander wuchsen, ebenso aus der Milz. Aus der Leber waren nur hämolytische, aus der Niere nur grüne Kolonien zu züchten.

Hier war also 156 Tage nach der Vergrünung ein Übergang in den hämolytischen Zustand erfolgt, während der Stamm bisher weder auf Nährböden noch in zahlreichen Tierversuchen einen solchen Rückschlag hatte erkennen lassen.

### Versuch 3.

Str. Inst. Es handelt sich um einen frischen, aus Grippeputum gezüchteten Streptococcus haemolyticus, von dem uns Herr Dr. Levinthal am 27. I. eine Blutagarkultur überlassen hatte. Der Stamm wuchs in Serumbouillon leicht trübe mit Bodensatz, auf Blutagar bildete er tautropfenförmige, stark hämolytische Kolonien.

Eine Virulenzeinstellung bei intraperitonealer Infektion vom 29. I. ergibt als binnen 48 Stunden tödliche Dosis 0,2 ccm  $\frac{1}{10}$  Serumbouillonkultur. 0,2 ccm  $\frac{1}{100}$  gehen nicht an.

Bei subcutaner Infektion am Bauche wird durch 0,1 bis 0,2 ccm  $\frac{1}{10}$  und  $\frac{1}{100}$  Serumbouillonkultur bei Mäusen binnen 24 Stunden eine Phlegmone erzeugt, aus der wie aus Peritoneum und Organen dichter Rasen hämolytischer Kolonien aufgeht.

13. IV. Zwei Mäuse werden subcutan am Bauche mit 0,2 ccm  $\frac{1}{10}$  Serumbouillonkultur infiziert, nach 24 Stunden getötet, sezirt und auf Blutagar abgeimpft. Während aus der ersten Maus von der Phlegmone wie aus Peritoneum und Organen nur dichter Rasen hämolytischer Kolonien zu züchten ist, ergibt bei Maus 2 die Abimpfung auf Blutagar:

Subcutan: 4 hämolyt., 50 grüne Kol.

Peritoneum: 0 Str.

Herzblut: 3 hämolyt. Kol.

Milz: 1 hämolyt. Kol.

Leber und Niere: Dichter Rasen grüner Kol.

Am 14. IV. werden zwei mit 0,1 ccm  $\frac{1}{10}$  Serumbouillonkultur subcutan am Bauche infizierte Mäuse in gleicher Weise nach 24 Stunden untersucht. Die Abimpfung auf Blutagar ergibt bei beiden Tieren aus dem Subcutangewebe dichten Rasen grüner Kolonien: aus Peritoneum, Herzblut, Milz, Leber, Niere wachsen zahlreiche grüne Kolonien.

### Versuch 4.

Str. Luk. 27. I. ohne Angabe der Herkunft erhalten. Er bildet auf Blutagar zarte, stark hämolytische Kolonien, in Serumbouillon wächst er leicht trübe mit flockigem Bodensatz.

Eine Virulenzeinstellung bei intraperitonealer Infektion vom 29. I. zeigt, daß 0,2 ccm  $\frac{1}{10}$  bzw.  $\frac{1}{100}$  Serumbouillonkultur die Mäuse nicht töten. Nach 7 Tagen getötet und auf Blutagar abgeimpft, zeigen beide Tiere starke Infektion der Bauchhöhle, sowie des Herzblutes, der Milz, Leber und Niere mit hämolytischen Streptokokken.

0,2 ccm  $\frac{1}{100}$  Serumbouillonkultur erzeugen, subcutan am Bauche eingespritzt, nach 24 Stunden Phlegmonen mit starker Allgemeininfektion.

3. V. 1920 werden 4 Mäuse subcutan am Bauche mit 0,2 ccm  $\frac{1}{100}$  Serumbouillonkultur infiziert, nach 24 Stunden getötet, sezirt und auf Blutagar abgeimpft.

Von diesen erweist sich Maus 1 als steril.

**Maus 2.** Von der Infektionsstelle wächst dichter Rasen hämolytischer und grüner Kolonien, aus Peritoneum, Herzblut, Milz, Leber und Niere dichter Rasen hämolytischer Kolonien.

**Maus 3.** Subcutan: Dichter Rasen hämolytischer Kolonien. Peritoneum, Herzblut und Milz: Sehr zahlreiche hämolytische, spärlich grüne Kolonien.

**Maus 4.** Subcutan: Dichter Rasen hämolytischer Kolonien. 2 grüne Kolonien zu differenzieren. Peritoneum, Herzblut, Milz und Leber: Sehr zahlreiche hämolytische, spärlich grüne Kolonien. Niere: spärlich grüne Kolonien.

Es ergibt sich aus diesen Versuchen, die sicher mit dem gleichen Erfolg unschwer bei anderen Streptokokkenstämmen zu wiederholen wären, daß im Unterhautzellgewebe der Maus die Umwandlung der hämolytischen Streptokokken in den grünen Zustand erfolgt. Der Nachweis der Vergrünung nach 24 Stunden, den wir hier in drei Fällen erbringen konnten, dürfte allerdings zu den Seltenheiten gehören. Im allgemeinen wird es sich empfehlen, wie wir es in Versuch 1 getan haben, wenige Stunden nach der Infektion abzuimpfen.

Die Umwandlung der hämolytischen Streptokokken in den grünen Zustand läßt sich, wie die Protokolle zeigen, bei dieser Versuchsanordnung gleichzeitig auch im Peritoneum, ferner in Herzblut, Milz, Leber und Niere nachweisen.

Daß anscheinend negative Versuche, wie z. B. Versuch 4, Maus 3, bei welcher ein sehr dichtes Wachstum hämolytischer Streptokokken aus dem Subcutangewebe stattfindet, so daß die Blutagaroberfläche mit einem Rasen tautropfenförmiger Kolonien überzogen ist, in bezug auf das Fehlen grünwachsender Kolonien nicht beweisend sind, ist eigentlich selbstverständlich. Wenn es darauf ankommt, in solchen Fällen, die in der Minderzahl vorhandenen grünwachsenden Kolonien mit Sicherheit herauszufinden, so muß man die fraktionierte Aussaat anwenden. Man wird dann die positiven Ergebnisse der Vergrünung in den Tierversuchen erheblich vermehren, wie dies auch **Jacobsthal** (l. c.) bei Untersuchungen an seinem klinischen Material gelungen ist. Dieser Autor verarbeitete grundsätzlich jedes Material mit Blutgußplatten in steigenden Verdünnungen und hatte so häufig Gelegenheit, zu beobachten, wie „aus scheinbar einheitlichem Streptokokkenmaterial einzelne hämopeptische Kolonien sich neben hämolytischen entwickelten“.

Bei sehr spärlichem Wachstum grünwachsender Kolonien, wie Versuch 4, Maus 4, käme die in der schon erwähnten Mitteilung von **Schnitzer** und **v. Kühlewein** beschriebene Anreicherungs-methode

in Betracht. Sie besteht in der Verimpfung der Mäuseorgane auf Serumbouillon und Ausstrich der verdünnten, nach 18stündiger Bebrütung meist stark bewachsenen Bouillonkultur auf Blutagarplatten. In den allermeisten Fällen gelingt dadurch der Nachweis der hämolytischen und der grünwachsenden Kolonien.

Uns ist in dem noch zu beschreibenden Versuche 6, in dem wir bei intraperitonealer Infektion Vergrünung hämolytischer Streptokokken erzielten, bei einer Maus der Nachweis grünwachsender Kolonien durch erneute Verimpfung von der Blutagarplatte auf Serumbouillon und Ausstrich der stark verdünnten Bouillon auf Blutagar gelungen.

Wir gehen nun zu Versuchen über, bei welchen die Infektion der Mäuse intraperitoneal vorgenommen wurde, um an einer Anzahl von Beispielen die Umwandlung hämolytischer Streptokokken in den grünen Zustand zu veranschaulichen.

## II. Vergrünung hämolytischer Streptokokken in der Bauchhöhle und in Organen der Maus.

Die Anordnung der Versuche war die folgende: Eine Anzahl Mäuse wurde intraperitoneal mit kleinen Mengen verdünnter Serumbouillonkultur, die stets 18–24 Stunden bebrütet war, infiziert. Zumeist lag die angewandte Dosis unter der tödlichen. Nach einer bis vier Stunden wurden die Tiere mit Chloroform getötet, sezirt und auf Blutagarplatten abgeimpft. Die Abimpfung wurde in der Weise vorgenommen, daß wir dem steril eröffneten Thorax das Herz entnahmen und einen großen Tropfen Herzblut über eine Blutagarplatte verteilten. Darauf wurde die Bauchhöhle eröffnet und aus ihr mit gebogenem Glasspatel abgeimpft. Schließlich nahmen wir die Niere heraus und führten, nachdem das Organ in steriler physiologischer Kochsalzlösung abgospült war, eine frisch angelegte Schnittfläche direkt über die Agaroberfläche.

Bei einem Teil der Versuche wurde die Bauchhöhle der intraperitoneal infizierten Maus  $\frac{1}{2}$ , 1 und 2 Stunden nach der Infektion mit sterilen Glascapillaren punktiert und das Punktat auf Blutagar ausgesät. Nach Ablauf von 3 Stunden wurden auch diese Tiere getötet.

### Versuch 5.

Str. Ka. Der Stamm wurde am 8. X. aus dem Eiter einer Halsphlegmone gewonnen; er bildet auf Blutagar tautropfenförmige, stark hämolytische Kolonien, in Serumbouillon wächst er leicht trübe mit flockigem Bodensatz.

Eine Virulenzeinstellung bei intraperitonealer Infektion am 11. X. ergibt, daß je 0,3 ccm  $\frac{1}{10}$ ,  $\frac{1}{100}$  und  $\frac{1}{1000}$  Serumbouillonkultur den Tod der Mäuse nach 2 bis 3 Tagen herbeiführen.

Mäuse, die mit 0,3 ccm  $\frac{1}{10}$  bzw.  $\frac{1}{1000}$  Serumbouillonkultur intraperitoneal infiziert sind und nach einer Stunde getötet und auf Blutagar abgeimpft werden, zeigen nicht nur im Peritoneum, sondern auch im Herzblute äußerst zahlreiche

hämolytische Streptokokken, unter denen mangels fraktionierter Aussaat grünwachsende Kolonien nicht differenziert werden.

19. X. Eine Maus wird mit 0,3 ccm einer Verdünnung 1 : 100 000 Serumbouillonkultur intraperitoneal infiziert, nach einer Stunde getötet, sezirt und abgeimpft.

Die Abimpfung auf Blutagar ergibt: eine grüne Kolonie aus dem Peritoneum; aus der Niere gehen drei grüne Kolonien an, aus dem Herzblut erfolgt kein Wachstum von Streptokokken.

#### Versuch 6.

Str. 876. Am 6. VIII. wurde der Stamm von einer Löffler-serumplatte (Abstrich von einer Angina) gezüchtet. Er wächst auf Blutagar in tautropfenförmigen Kolonien mit starken hämolytischen Höfen, in Serumbouillon klar mit flockigem Bodensatz.

Virulenzeinstellungen bei intraperitonealer Infektion, die mehrmals vorgenommen wurden, ergeben als binnen 24 Stunden tödliche Dosis für Mäuse 0,5 ccm  $\frac{1}{50}$  Serumbouillonkultur. 0,5 ccm  $\frac{1}{100}$  Kultur wird ohne Erkrankung vertragen.

Im Subcutangewebe der Maus bildet der Str. 876 nach 24 Stunden starke Phlegmonen mit Allgemeininfektion und zwar kann man noch mit Mengen von 0,2 ccm einer 1 : 800 000 verdünnten Serumbouillonkultur Phlegmonen hervorrufen, aus denen dichter Rasen hämolytischer Kolonien aufgeht, ein Verhalten, das wir sonst nie beobachtet haben.

15. X. Zwei Mäuse werden intraperitoneal infiziert mit 0,3 ccm  $\frac{1}{10}$  Serumbouillonkultur, nach einer Stunde getötet, sofort sezirt und auf Blutagar abgeimpft.

**Maus 1.** Peritoneum: Dichter Rasen hämolytischer Kolonien. Herzblut und Niere: Sehr zahlreiche hämolytische, daneben zahlreiche grüne Kolonien.

**Maus 2.** Aus Peritoneum, Herzblut und Niere wächst dichter Rasen hämolytischer Kolonien, grüne Kolonien auf der Platte nicht zu differenzieren.

Es wird von den durch direkte Aussaat gewonnenen Blutagarkulturen reichlich Material (1 Öse) auf Serumbouillon überimpft. Aus den nach 18 Stunden üppig bewachsenen Röhren wird je 1 Tropfen in 10 ccm steriler Bouillon verteilt und je 1 Öse der Gemische auf je einer Blutagarplatte ausgestrichen. Es zeigen sich jetzt neben zahlreichen hämolytischen auch zahlreiche grünwachsende Kolonien.

#### Versuch 7.

Str. Kryb. Am 8. X. aus Eiter gezüchtet. Der Stamm bildet auf Blutagar zarte, stark hämolytische Kolonien, in Serumbouillon wächst er klar mit flockigem Bodensatz.

Eine Virulenzeinstellung bei intraperitonealer Infektion zeigt am 11. X., daß bis zu 0,3 ccm  $\frac{1}{10}$  Serumbouillonkultur nicht tödlich für Mäuse sind. Sektion nach 3 Tagen und Abimpfung auf Blutagar ergibt kein Wachstum von Streptokokken.

Mäuse, die mit 0,3 ccm  $\frac{1}{100}$  Serumbouillonkultur infiziert, nach einer Stunde sezirt und abgeimpft wurden, zeigten bei der direkten Abimpfung auf Blutagar nur dichten Rasen hämolytischer Streptokokken aus dem Peritoneum, während aus Herzblut und Nieren spärlich hämolytische Kolonien wuchsen. Grünwachsende Kolonien wurden nicht differenziert.

21. X. Zwei Mäuse werden intraperitoneal infiziert mit 0,3 ccm  $\frac{1}{1000}$  Serumbouillonkultur, nach einer Stunde getötet und auf Blutagar abgeimpft.

**Maus 1. Peritoneum:** Dichter Rasen hämolytischer Kolonien. Herzblut: 20 hämolytische Kolonien. Niere: Keine Streptokokken.

**Maus 2. Peritoneum:** 15 grünwachsende Kolonien. Herzblut: Keine Streptokokken. Niere: 15 grünwachsende Kolonien.

#### Versuch 8.

Str. Wi. Am 8. X. wurde Str. Wi. aus einem Halsabsceß gezüchtet. Er bildet auf Blutagar zarte Kolonien mit hämolytischen Höfen, in Serumbouillon wächst er als häutchenartiger Bodensatz mit geringer Trübung der überstehenden Bouillon.

Eine Virulenzeinstellung bei intraperitonealer Infektion vom 11. X. ergibt als tödliche Dosis für Mäuse 0,3 ccm  $\frac{1}{10}$  Serumbouillonkultur, während 0,3 ccm  $\frac{1}{100}$  Serumbouillonkultur chronische Infektion hervorruft.

Mäuse, die mit 0,3 ccm  $\frac{1}{10}$  Serumbouillonkultur intraperitoneal infiziert wurden, zeigten, nach einer Stunde getötet und auf Blutagar abgeimpft, aus Peritoneum, Herzblut und Niere nur dichten Rasen hämolytischer Kolonien.

18. X. Zwei Mäuse werden intraperitoneal infiziert mit 0,3 ccm  $\frac{1}{1000}$  Kultur, nach einer Stunde getötet und auf Blutagar abgeimpft.

**Maus 1. Peritoneum, Herzblut und Niere** zeigen spärliches Wachstum hämolytischer Kolonien.

**Maus 2. Peritoneum:** Dichter Rasen hämolytischer und grüner Kolonien. Herzblut: Dichter Rasen grüner Kolonien, darunter 20 hämolytische Kolonien. Niere: Zahlreiche grünwachsende, 4 hämolytische Kolonien.

#### Versuch 9.

Str. Lü. 24. II. von einer Meningitis gezüchtet, wächst auf Blutagar mit zarten, stark hämolytischen Kolonien, in Serumbouillon trübe mit krümeligem Bodensatz.

Eine Virulenzeinstellung bei intraperitonealer Infektion zeigt am 25. II. als binnen 24 Stunden tödliche Dosis für Mäuse 0,3 ccm  $\frac{1}{100}$  Serumbouillonkultur. Eine mit 0,3 ccm 1 : 1000 infizierte Maus überlebt und ist nach 6 Tagen frei von Streptokokken.

28. II. Drei Mäuse intraperitoneal infiziert mit 0,3 ccm  $\frac{1}{1000}$  Serumbouillonkultur.

**Maus 1.** Getötet nach einer Stunde. Auf Blutagar aus Peritoneum und Herzblut dichter Rasen hämolytischer Kolonien, aus der Niere spärlich hämolytische Kolonien, darunter einige schwach hämolytische.

**Maus 2.** Getötet nach 2 Stunden. Auf Blutagar aus Peritoneum und Niere dichter Rasen hämolytischer Kolonien aus dem Herzblut spärlich hämolytische Kolonien.

**Maus 3.** Getötet nach 3 Stunden. Auf Blutagar aus Peritoneum reichlich hämolytische Kolonien, aus dem Herzblut spärlich hämolytische Kolonien, aus Niere spärlich hämolytische und 3 grüne Kolonien.

1. III. Von einer der grünen Kolonien von Maus 3 (Niere) wird der Stamm Str. Lü. a. auf Blutagar weitergezüchtet.

8. III. Nach Abimpfung grüner Einzelkolonien bei der jeden zweiten Tag vorgenommenen Überimpfung auf Blutagar treten bei der vierten Blutagarpassage hämolytische Kolonien auf. Trotz Abimpfung grüner Einzelkolonien ist nach zwei weiteren Passagen der Stamm am 11. III. vollkommen hämolytisch.

Die Versuche 5—9 veranschaulichen, daß es durch intraperitoneale Infektion von Mäusen mit hämolytischen Streptokokken unschwer gelingt, grünwachsende Stämme zu

erhalten. Es erweist sich offenbar als zweckmäßig, zur Infektion eine Dosis anzuwenden, die unterhalb der tödlichen Dosis liegt. Grünwachsende Kolonien sind, wie aus den Versuchen hervorgeht, aus dem Peritoneum, aus Herzblut und Nieren in den ersten Stunden nach der Infektion zu gewinnen. Die Lungen zu untersuchen, die, wie schon erwähnt, Kuczynski und Wolff besonders berücksichtigt haben, lag für uns kein Bedürfnis vor, da man mit Bestimmtheit darauf rechnen kann, bei geeigneter Dosierung auch an den erwähnten anderen Orten schon bei der ersten Plattenaussaat vergrünte Streptokokken zu finden.

Besondere Besprechung erfordert der grünwachsende Stamm Lü. a., der nach der vierten Blutagarpassage hämolytische Kolonien abzuspalten begann und nach zwei weiteren Passagen vollständig hämolytisch wuchs. Kuczynski und Wolff haben eine Zwischenstufe zwischen dem Streptococcus haemolyticus und viridans geschaffen, die sie „Pseudoviridans“ nennen, und schreiben: „Es läßt sich erst nach der dritten Blutagarpassage mit Sicherheit von einem Keim aussagen, daß er als ‚gefestigter‘ und ‚echter‘ Viridanskeim gelten kann.“ Ist nun unser erst nach der vierten Passage zurückgeschlagener Stamm Lü. a. ein echter Viridans? Wenn wir uns unseres oben geschilderten, aus dem Subcutangewebe gewonnenen Str. Schmidt b. erinnern, der erst nach 5 Monaten im Tierkörper seinen hämolytischen Zustand wiedergewann, auf Nährboden fortgezüchtet aber in seinem grünen Zustand unverändert verharrte, werden wir nicht im Zweifel sein, daß eine derartige, ad hoc geschaffene Einteilung in Viridans und Pseudoviridans unhaltbar ist.

Wie uns unsere weiteren Versuche, bei denen wir die aus dem Tierkörper gewonnenen grünwachsenden Stämme weiter bearbeiteten, besonders aber unsere an hochvirulenten Stämmen angestellten Untersuchungen lehren, gehört der Rückschlag aus dem grünen in den hämolytischen Zustand bei Fortzucht auf unseren Nährböden zu den Ausnahmen. (Str. Lü. a. ist von allen bisher untersuchten Stämmen der einzige, der diese Erscheinung zeigt.) Dagegen ist der Rückschlag vom grünen Zustand in den hämolytischen im Tier keineswegs selten, erfolgt aber doch wesentlich weniger häufig, als der umgekehrte Vorgang der Vergrünung hämolytischer Streptokokken im Tier.

Wenn man sich aber einmal darüber klar ist, daß Übergänge nach beiden Richtungen jederzeit vorkommen können, und daß das Merkmal der Hämolyse wechselnd und als Einteilungsprinzip daher nicht eindeutig ist, dann hat es doch wirklich keinen Sinn, eine neue Einteilung, durch die nichts gewonnen wird, zu begründen, wie das Kuczynski und Wolff durch die Abtrennung des „Pseudoviridans“ vom „echten Viridans“ tun.

Wir gehen nun zur Schilderung derjenigen Versuche über, in welchen wir über die Infektiosität bzw. die Virulenz der experimentell im Tier vergrünten Streptokokkenstämme Untersuchungen angestellt haben.

### III. Vergrünung und Pathogenität.

#### Versuch 10.

Str. 15. Am 7. II. aus einem Karbunkel gezüchtet (Dr. Blumenthal), wächst der Stamm auf Blutagar in zarten, stark hämolytischen Kolonien; in Serumbouillon klar mit starkem, flockigem Bodensatz.

Bei einer Virulenzeinstellung mit intraperitonealer Infektion am 9. II. töten 0,3 ccm  $\frac{1}{10}$  sowie 0,3 ccm  $\frac{1}{100}$  Kultur die Mäuse in einem Tag, 0,3 ccm  $\frac{1}{1000}$  Kultur in zwei Tagen. (Untere Grenze nicht eingestellt.)

16. II. Eine Maus wird subcutan am Bauche mit 0,2 ccm  $\frac{1}{10}$  Kultur infiziert; eine andere mit 0,2 ccm  $\frac{1}{100}$  Kultur. Beide werden nach 24 Stunden getötet; sie zeigen an der Infektionsstelle eine subcutane Phlegmone. Auf Blutagar wächst bei beiden vom Subcutangewebe und Peritoneum dichter Rasen hämolyt. Kol.

17. II. Eine Maus intraperitoneal infiziert mit 0,3 ccm  $\frac{1}{100000}$  Kultur. Punktion der Bauchhöhle nach  $\frac{1}{2}$  Std.: auf Blutagar 30 hämol. Kol.

„ „ „ „ 1 „ : „ „ 10 hämol. Kol. 2 grüne Kol.

„ „ „ „ 2 „ : „ „ : 0.

Getötet nach 3 Stunden. Sofort sezirt; auf Blutagar. Peritoneum: 1 schwach hämolytische Kolonie. Herzblut: 2 schwach hämolytische Kolonien.

18. II. Eine der nach einer Stunde erhaltenen grünen Kolonien wird weiter auf Blutagar verimpft; es wächst dichter Rasen intensiv grüner Kolonien: Stamm 15a. Der Stamm bleibt bei täglicher Überimpfung auf Blutagar bis 23. II. unverändert, behält auch weiter, zweimal wöchentlich auf Blutagar überimpft, den grünen Zustand bei.

2. III. Eine Maus erhält subcutan am Bauch 0,3 ccm Vollkultur, eine andere 0,3 ccm  $\frac{1}{10}$  Kultur Str. 15a. Beide werden nach 24 Stunden getötet. Auf Blutagar abgeimpft, zeigt:

Maus 1 (0,3 ccm Vollkultur), bei der subcutan geringer Fibrinbelag bestand, vom Subcutangewebe: 2 grüne Kolonien. Vom Herzblut: 0.

Maus 2 (0,3 ccm  $\frac{1}{10}$  Kultur), bei der subcutan Spur Fibrinbelag erkennbar war, vom Subcutangewebe: 0. Vom Herzblut: 0.

Versuche, die mit dem hämolytischen Ausgangsstamm zu ungefähr demselben Zeitpunkt angestellt wurden, zeigen, daß dieser seine Pathogenität bei subcutaner Infektion der Maus voll bewahrt hat. Am 3. III. wurden noch bei 9 Mäusen durch subcutane Infektion mit 0,3 ccm  $\frac{1}{100}$  Serumbouillonkultur nach 24 Stunden starke Phlegmonen hervorgerufen, aus denen dichter Rasen hämolytischer Kolonien wuchs.

In einem Versuch vom 5. III. zeigten 3 Mäuse, mit je 0,2 ccm  $\frac{1}{10}$  der hämolytischen Kultur subcutan am Bauche gespritzt, nach 3 Tagen Phlegmonen, aus denen, wie aus Pleura, Peritoneum, Herzblut, Milz, Lunge und Niere dichte Rasen hämolytischer Streptokokken wuchsen.

#### Zusammenfassung:

Der vom Menschen stammende hämolytische Str. 15, der Mäuse noch in  $\frac{1}{1000}$  Kultur in 2 Tagen tötet und in  $\frac{1}{100}$  Kultur (vielleicht auch in stärkeren Verdünnungen) subcutane Phlegmonen setzt, wird,



in sehr kleiner Dosis (0,3 ccm  $\frac{1}{100000}$ ) einer Maus intraperitoneal injiziert, in einer Stunde bei starker Keimverminderung in den grünen Zustand umgewandelt. Der grünwachsende Stamm behält bei Züchtung auf Blutagar seine Wachstumseigentümlichkeit monatelang bei, hat aber die Pathogenität im Subcutangewebe der Maus vollkommen eingebüßt, während zu derselben Zeit der hämolytische Ausgangsstamm diese Fähigkeit unvermindert bewahrt hat.

#### Versuch 11.

Str. E. Der Stamm wurde am 8. I. von einem Nasenabstrich gezüchtet; er bildete auf Blutagar zarte, stark hämolytische Kolonien, in Serumbouillon wuchs er klar mit flockigem Bodensatz.

Eine Virulenzeinstellung bei intraperitonealer Infektion vom 10. I. ergibt als binnen 24 Stunden tödliche Dosis für Mäuse 0,3 ccm  $\frac{1}{10}$  Kultur. Mäuse, die mit  $\frac{1}{100}$  und  $\frac{1}{1000}$  Kultur infiziert werden, überleben und sind nach 3 Tagen frei von Streptokokken.

Bei subcutaner Infektion am Bauche wurde in zahlreichen Versuchen, durch 0,2 ccm  $\frac{1}{10}$ ,  $\frac{1}{100}$  und  $\frac{1}{1000}$  Kultur in 24 Stunden eine Phlegmone und chronische Allgemeininfektion hervorgerufen.

17. II. Eine Maus intraperitoneal infiziert mit 0,3 ccm  $\frac{1}{1000}$  Kultur. Punktion der Bauchhöhle und Aussaat auf Blutagar.

Punktion nach  $\frac{1}{2}$  Stunde: Dichter Rasen hämolytischer Kolonien.

„ „ 1 „ : Dichter Rasen hämolytischer Kolonien.

„ „ 2 „ : Zahlreiche hämolytische Kolonien.

Nach 3 Stunden getötet. Auf Blutagar: Peritoneum: 18 hämolytische Kolonien, 1 grüne Kolonie. Herzblut: 0.

Die nach 3 Stunden aus dem Peritoneum gewonnene grüne Kolonie wird auf Blutagar abgeimpft und weiter gezüchtet. Es wächst ein dichter Rasen intensiv grüner Kolonien, Str. E. a. Der Stamm hält sowohl bei täglich als auch bei zweimal wöchentlich vorgenommener Überimpfung den grünen Zustand unverändert bei, bildet aber nach 2—3 Tagen, bei Zimmertemperatur gehalten, einen hämolytischen Hof um die grüne Zone.

#### Subcutaner Tierversuch mit Str. E. a.

2. III. Maus 1 erhält subcutan am Bauche 0,3 ccm Vollkultur des grünwachsenden Str. E. a.

Am nächsten Tage getötet. Keine Phlegmone.

Auf Blutagar: Subcutangewebe und Herzblut: 0 Str.

Maus 2 erhält 0,3 ccm  $\frac{1}{10}$  Kultur subcutan am Bauche.

Am nächsten Tage getötet. Keine Phlegmone.

Auf Blutagar: Subcutangewebe und Herzblut: 0.

Der hämolytische Originalstamm, der gleichartig zweimal wöchentlich überimpft wurde, ruft noch am 15. IV. bei Infektion mit 0,2 ccm  $\frac{1}{100}$  Kultur subcutane Phlegmonen mit Allgemeininfektion hervor.

#### Zusammenfassung:

Der hämolytische Streptokokkus E. spaltet, intraperitoneal injiziert bei Anwendung einer sehr kleinen Dosis ( $\frac{1}{100}$  der tödlichen Dosis) nach 3 Stunden grüne Kolonien ab. Der grünwachsende Stamm, der

auf Nährböden sehr üppig wächst und in seinem grünen Zustand monatelang verharret, hat die Fähigkeit, im Subcutangewebe der Maus anzugehen, vollständig verloren.

#### Versuch 12.

Str. Sp. 7. II. Stamm aus Hydrocelenflüssigkeit gezüchtet. Er bildet auf Blutagar tautropfenförmige, stark hämolytische Kolonien; in Serumbouillon wächst er klar mit flockigem Bodensatz.

9. II. Virulenzeinstellung bei intraperitonealer Infektion:

Maus a: 0,3 ccm  $\frac{1}{10}$  Kultur. 15. II. Munter; getötet. Sofort seziert. Auf Blutagar: Peritoneum: Dichtester Rasen hämolytischer Kolonien. Herzblut: 20 hämolytische Kolonien.

Maus b: 0,3 ccm  $\frac{1}{100}$  Kultur. 15. II. Munter; getötet. Sofort seziert. Auf Blutagar: Peritoneum: 11 hämolytische Kolonien. Herzblut: 24 hämolytische Kolonien.

Maus c: 0,3 ccm  $\frac{1}{1000}$  Kultur. 15. II. Munter; getötet. Sofort seziert. Auf Blutagar: Peritoneum: spärlich hämolytische Kolonien. Herzblut: 0.

16. II. Eine Maus wird subcutan am Bauche infiziert mit 0,2 ccm  $\frac{1}{10}$  Serumbouillonkultur; eine zweite gleichartig mit 0,2 ccm  $\frac{1}{100}$  Kultur. Beide Tiere nach 24 Stunden getötet, seziert und auf Blutagar abgeimpft. Sie zeigen an der Infektionsstelle Phlegmonen. Aus diesen und dem Peritoneum wächst dichter Rasen hämolytischer Kolonien.

19. II. Zwei Mäuse intraperitoneal infiziert mit je 0,2 ccm  $\frac{1}{10000}$  Kultur.

Maus 1. Nach 2 Stunden getötet, sofort seziert. Auf Blutagar: Peritoneum und Niere: Spärlich hämolytische Kolonien.

Maus 2. Nach 4 Stunden getötet, sofort seziert. Auf Blutagar: Peritoneum: Spärlich grüne Kolonien. Niere: 2 grüne Kolonien.

Aus den grünen Kolonien der Niere von Maus 2 wird der grünwachsende Stamm Str. Sp. a. gezüchtet, der sowohl bei täglicher Überimpfung auf Blutagarplatten, als auch bei Züchtung in Serumbouillon sein charakteristisches grünes Wachstum beibehält. Dies ist auch am 6. IV. noch unverändert; der Stamm ist aber seit dem 1. III. nur zweimal wöchentlich überimpft worden.

2. III. Eine Maus erhält subcutan am Bauche 0,3 ccm der Vollkultur des Str. Sp. a.; eine zweite Maus 0,3 ccm  $\frac{1}{10}$  Kultur. Beide Tiere werden nach 24 Stunden getötet, sofort seziert. An der Infektionsstelle keine Phlegmone. Bei Abimpfung aus dem Subcutangewebe und dem Peritoneum auf Blutagarplatten kein Wachstum von Streptokokken.

Der gleichartig fortgezüchtete hämolytische Ausgangsstamm hat sich bisher nicht verändert. Er erzeugte am 21. II. bei vier subcutan am Bauche mit je 0,2 ccm  $\frac{1}{100}$  Kultur infizierten Mäusen noch starke Phlegmonen, aus denen bei zwei Tieren dichtester Rasen hämolytischer Kolonien wuchs, während von den beiden anderen sehr zahlreiche Kolonien zu züchten waren.

#### Zusammenfassung:

Bei einem frischen hämolytischen Streptokokkenstamm vom Menschen, der in recht großen, intraperitoneal verabfolgten Dosen ( $0,2 \frac{1}{10}$ ) in 6 Tagen nicht tötete und in niedrigen Dosen ( $0,2 \frac{1}{10000}$ ) ebenso wie in den höheren eine chronische Infektion bei Mäusen hervorrief, die nach 6 Tagen noch deutlich nachzuweisen war, gelang es erst bei Anwendung sehr geringer Mengen ( $0,2$  ccm  $\frac{1}{10000}$ ) bei einer von zwei intra-

peritoneal infizierten Mäusen eine Vergrünung des Stammes zu erzielen. Der so gewonnene grünwachsende Stamm Str. Sp. a. hatte zu einer Zeit, als die Infektiosität des hämolytischen Originalstammes im Subcutangewebe der Maus noch unverändert war, seine Pathogenität völlig eingebüßt. Es gelang nicht mehr, mit Vollkultur des grünwachsenden Stammes subcutane Phlegmonen bei der Maus hervorzurufen, während der hämolytische Stamm selbst in einer Verdünnung von  $\frac{1}{100}$  noch unter Bildung einer Phlegmone anging.

Versuch 13.

Str. Ur. 10. II. Str. Ur. aus Blut eines Falles von Sepsis gezüchtet. Der Stamm wächst auf Blutagar in feinen, tautropfenförmigen Kolonien mit starker Hämolyse, in Serumbouillon trübe mit Bodensatz.

14. II. Bei einer Virulenzeinstellung bei intraperitonealer Infektion stirbt die mit 0,3 ccm  $\frac{1}{10}$  Serumbouillonkultur infizierte Maus nach 24 Stunden; zwei weitere Mäuse, die mit je 0,3 ccm  $\frac{1}{100}$  bzw.  $\frac{1}{1000}$  Kultur infiziert wurden, überleben bis 5. III.

16. II. Eine Maus wird subcutan am Bauche mit 0,2 ccm  $\frac{1}{10}$  Serumbouillonkultur infiziert, eine zweite erhält gleichartig 0,2 ccm  $\frac{1}{100}$  Kultur. Beide Tiere, am nächsten Tage getötet und sezirt, zeigen Phlegmonen an der Infektionsstelle. Von dieser, sowie vom Peritoneum auf Blutagar ausgestrichen, ergibt dichten Rasen hämolytischer Kolonien.

17. II. Eine Maus intraperitoneal infiziert mit 0,3 ccm  $\frac{1}{10000}$  Kultur. Punktion d. Bauchhöhle nach  $\frac{1}{2}$  Std.: Auf Blutagar: Reichl. schwach hämol. Kol.

„ „ „ „ 1 „ : „ „ : Spärl. schwach hämol. Kol.  
 „ „ „ „ 2 „ : „ „ : Reichl. anhämol. Kolonien.

Getötet nach 3 Stunden. Auf Blutagar: Peritoneum: 7 schwach hämolytische Kolonien. Herzblut: 0.

Die nach 2 Stunden aus der Bauchhöhle gewonnenen anhämolytischen Kolonien werden auf Blutagarplatten weitergeführt und zeigen nach einer Blutagarpassage deutlich grünes Wachstum. Als Str. Ur. a. wird der Stamm regelmäßig, anfangs mit täglich, später mit zweimal wöchentlich vorgenommener Überimpfung, fortgezüchtet und bleibt unverändert.

2. III. Eine Maus wird subcutan am Bauche infiziert mit 0,3 ccm einer frischen Serumbouillonkultur des grünwachsenden Str. Ur. a.; eine zweite Maus erhält 0,3 ccm einer  $\frac{1}{10}$  Kultur. Beide Tiere werden nach 24 Stunden getötet und sezirt. Die Abimpfung beider Mäuse von der Impfstelle und aus dem Peritoneum auf Blutagar ergibt kein Wachstum von Streptokokken.

Der hämolytische Ausgangsstamm Str. Ur., der in gleicher Weise fortgezüchtet wurde, rief am 23. II. in einer Dosis von 0,2 ccm  $\frac{1}{100}$  Kultur subcutan eingespritzt, bei 9 behandelten und 5 unbehandelten Mäusen eines subcutanen Desinfektionsversuches starke Phlegmonen hervor, aus denen auf Blutagar dichte Rasen hämolytischer Streptokokken wuchsen.

Zusammenfassung:

Der hämolytische Str. Ur. aus einem Fall von Sepsis, der für Mäuse nur in geringem Maße virulent war, konnte durch intraperitoneale Injektion einer kleinen, sicher nicht tödlichen Menge in eine anhämolytisch wachsende Form umgewandelt werden, die nach einer

Blutagarpassage in eine grünwachsende Form übergang, welche sich bei längerer Fortzucht auf Blutagar konstant hielt. Im Vergleich zum hämolytischen Originalstamm hatte der grünwachsende Str. Ur. a. seine Pathogenität für Mäuse völlig verloren. Selbst in einer Dosis, die 100 mal stärker war, als die beim hämolytischen Ausgangsstamm zur Phlegmonenbildung erforderliche, gelang es nicht mehr, örtliche Eiterungen hervorzurufen.

#### Versuch 14.

Str. Hi. 10. II. Str. Hi., aus einer Dermatitis herpetiformis gezüchtet, bildet auf Blutagar zarte Kolonien mit starker Hämolyse, in Serumbouillon wächst er trübe mit Bodensatz.

14. II. Virulenzeinstellung bei intraperitonealer Infektion ergibt als binnen 24 Stunden tödliche Dosis für Mäuse 0,3 ccm  $\frac{1}{10}$  Serumbouillonkultur, 0,3 ccm  $\frac{1}{100}$  Kultur tötete nach 3 Tagen, 0,3 ccm  $\frac{1}{1000}$  überlebte.

16. II. Eine Maus erhält subcutan am Bauche 0,2 ccm  $\frac{1}{10}$  Serumbouillonkultur; eine zweite gleichartig 0,2 ccm  $\frac{1}{100}$  Kultur. Nach 24 Stunden getötet, zeigen beide Tiere Phlegmonen an der Infektionsstelle. Auf Blutagar wachsen von diesen, wie aus dem Peritoneum dichter Rasen hämolytischer Streptokokken.

17. II. Eine Maus intraperitoneal infiziert mit 0,3 ccm  $\frac{1}{10\ 000}$  Kultur. Punktion d. Bauchhöhle nach  $\frac{1}{2}$  Std.: Auf Blutagar: 1 schwach hämol. Kolonie.

„ „ „ „ 1 „ : „ „ : 3 grüne Kolonien.

„ „ „ „ 2 „ : „ „ : spärlich anhäm. Kol.

Nach 3 Stunden getötet; sofort sezirt. Auf Blutagar: Peritoneum: 5 anhämolytische Kolonien. Herzblut: 0.

18. II. Eine der nach einer Stunde erhaltenen grünen Kolonien wird auf Blutagar weitergeimpft, geht aber nach einer Passage auf der Blutagaroberfläche ein. — Eine der nach 3 Stunden gewonnenen anhämolytischen Kolonien wird gleichfalls auf Blutagarplatten weitergeführt und bildet nach einer Blutagarpassage einen dichten Rasen sehr zarter deutlich grünwachsender Kolonien. In Serumbouillon wächst der Stamm klar mit Bodensatz. Auf Blutagarplatten hält sich der Stamm, zweimal wöchentlich überimpft, unverändert. (Str. Hi. b.)

2. III. Eine Maus wird subcutan am Bauche mit 0,3 ccm Vollkultur des grünwachsenden Stammes Hi. b. infiziert; eine zweite Maus erhält gleichartig 0,3 ccm  $\frac{1}{10}$  Kultur. Am nächsten Tage getötet, zeigen beide Tiere Phlegmonen an der Infektionsstelle. Die Abimpfung auf Blutagar ergibt:

Maus 1. (0,3 ccm Vollkultur): Subcutangewebe: Dichter Rasen grüner Kolonien. Herzblut: Zahlreiche grüne Kolonien.

Maus 2. (0,3 ccm  $\frac{1}{10}$  Kultur): Subcutangewebe: Dichter Rasen grüner Kolonien. Herzblut: 0.

#### Zusammenfassung:

Bei einem vom Menschen stammenden hämolytischen Streptokokkenstamme von mäßiger Virulenz bei intraperitonealer Infektion sind nach intraperitonealer Verimpfung einer sicher nicht tödlichen Dosis (0,3  $\frac{1}{10\ 000}$ ) nach 1 Stunde grüne, nach 2 und 3 Stunden anhämolytische Kolonien durch Punktion der Bauchhöhle mit Capillaren und

Aussaat auf Blutagar, bzw. durch Sektion, zu gewinnen. Während die grünen Kolonien nicht weiter zu züchten waren, wandeln sich die anhä-molytischen Kolonien nach einer Blutagarpassage in grünwachsende um, die sich längere Zeit ohne Veränderung ihrer Wachstumsform weiterzüchten ließen. Werden große Dosen frischer Serumbouillonkultur des grünwachsenden Stammes Mäusen unter die Bauchhaut gespritzt, so findet man nach einem Tage eine Phlegmone, aus der ein dichter Rasen grünwachsender Kolonien aufgeht. Bei der mit Vollkultur infizierten Maus ist eine Allgemeininfektion durch das reichliche Wachstum grüner Kolonien aus dem Herzblut zu erkennen, während bei der mit  $\frac{1}{10}$  Kultur infizierten Maus das Herzblut steril bleibt.

Es ist also hier die Infektiosität des grünwachsenden Stammes für Mäuse noch erhalten; ob eine gewisse Abschwächung stattgefunden hat, läßt sich mangels vollständiger Einstellung des vergrüntem Stammes nicht entscheiden.

#### Versuch 15.

**Str. Treib.** Am 8. X. aus einem Kniegelenksabsceß gezüchtet. Der Stamm bildet auf Blutagar tautropfenförmige Kolonien mit hämolytischen Höfen, in Serumbouillon wächst er leicht trübe mit Bodensatz.

Eine Virulenzeinstellung bei intraperitonealer Infektion am 11. X. zeigt als innerhalb 24 Stunden für Mäuse tödliche Dosis 0,3 ccm  $\frac{1}{100}$  Serumbouillonkultur. 0,3 ccm  $\frac{1}{1000}$  töteten Mäuse am zweiten Tage.

15. X. Zwei Mäuse werden intraperitoneal infiziert mit 0,3 ccm  $\frac{1}{100}$  Serumbouillonkultur, nach einer Stunde getötet und auf Blutagar abgeimpft.

**Maus 1. Peritoneum:** Dichter Rasen hämolytischer und grüner Kolonien. Herzblut und Niere: Dichter Rasen hämolytischer und grüner Kolonien.

**Maus 2. Peritoneum:** Dichter Rasen hämolytischer und grüner Kolonien. Herzblut: Spärlich hämolytische und grüne Kolonien. Niere: Spärlich hämolytische Kolonien.

Eine grüne Kolonie aus dem Peritoneum von Maus 1 wird auf Blutagar abgeimpft und bei zweitägiger Überimpfung weitergezüchtet. (Str. Treib. b.) Der Stamm behält auf Nährboden seinen grünen Zustand bei.

Aus derselben Maus wird auch eine hämolytische Kolonie weitergezüchtet. (Str. Treib. a.)

19. X. Virulenzeinstellung des Str. Treib. a. (hämolyt.) und Treib. b. (grünwachsend) bei intraperitonealer Infektion.

A. Str. Treib. a.

**Maus 1.** 0,3 ccm  $\frac{1}{100}$  Serumbouillonkultur. Nach 2 Tagen munter. Getötet. Auf Blutagar wächst aus Peritoneum und Niere dichter Rasen hämolytischer Kolonien.

**Maus 2.** 0,3 ccm  $\frac{1}{1000}$  Kultur. Nach 3 Tagen munter. Getötet. Auf Blutagar wachsen aus dem Peritoneum 20 grüne Kolonien, aus Herzblut und Niere kein Wachstum von Streptokokken.

Eine dritte mit 0,3 ccm  $\frac{1}{10\ 000}$  infizierte Maus zeigte nach 3 Tagen kein Wachstum von Streptokokken mehr.

B. Str. Treib. b.

**Maus 3.** 0,3 ccm Vollkultur. Nach 2 Tagen munter. Getötet. Auf Blutagar: Aus Peritoneum und Herzblut wächst dichter Rasen hämolytischer Kolonien, während grüne Kolonien nicht zu differenzieren sind. Im Ausstrich der Niere sind in dem dichten Rasen hämolytischer Kolonien 4 grüne Kolonien zu erkennen.

**Maus 4.** 0,3 ccm  $\frac{1}{10}$  Kultur. Nach 3 Tagen munter. Getötet. Auf Blutagar wächst aus Peritoneum, Herzblut und Niere dichter Rasen grüner Kolonien.

#### Zusammenfassung;

Aus diesem Versuche ergibt sich zunächst, daß der vergrünte Stamm Tr. b. seine Fähigkeit, akut tödliche Infektionen bei der Maus zu erzeugen, wohl verloren hat, da selbst die Maus, welche 0,3 ccm Vollkultur erhielt, nach 2 Tagen noch völlig munter ist.

Aber auch der nach 1 Stunde aus der Maus gezüchtete hämolytische Stamm Tr. a. hat, soweit dies der hier angeführte Versuch erkennen läßt, an Virulenz eingebüßt, da die vorher noch akut tödliche Dosis 0,3 ccm  $\frac{1}{100}$  Serumbouillonkultur, intraperitoneal eingespritzt, trotz reichlichen Wachstums aus dem Peritoneum die Maus nicht krank gemacht hat.

Von besonderem Interesse ist hier die Tatsache, daß der vergrünte Stamm in erheblichem Maße in der Maus die Eigenschaft der Hämolyse wiedergewonnen hat, während er sich, auf Blutagar gezüchtet, grün gehalten hatte.

Ferner ist bemerkenswert, daß nach 3 Tagen aus einer Maus, die mit einer sicher nicht akut tödlichen Dosis des hämolytischen Stammes infiziert wurde, der gleichfalls eine einständige Mäusepassage durchgemacht hat, Kolonien der grünen Wachstumsform zu züchten sind.

Übersieht man die Ergebnisse dieser Versuche, so ist zunächst noch die Frage zu erörtern, ob die Vergrünung der bis dahin hämolytischen Streptokokken durch die kurzdauernde Tierpassage als sicher anzunehmen ist, oder ob etwa an die Möglichkeit zu denken wäre, daß ein von Anfang an in der Gesamtkultur vorhandener Anteil in grünwachsendem Zustand befindlicher Kokken durch eine Art Auslese oder Anreicherung in der Tierpassage in den Vordergrund tritt. In beiden Fällen hätte man es ja mit einer Zustandsänderung der Gesamtkultur zu tun, könnte aber bei Annahme der letzteren Eventualität nicht gut von einer Abspaltung der grünen Kolonien von den hämolytischen durch den Tierversuch sprechen. Kuczynski und Wolff erörtern diese zweite Möglichkeit nicht und sehen in der Vergrünung ohne weiteres eine „Verlustmutation“ als Ergebnis der Tierpassage. Dieser Standpunkt ist eine konsequente Folgerung aus der von uns widerlegten Behauptung, daß die Vergrünung nicht an der Infektionsstelle

erfolgen kann und daß die vergrünenden Streptokokken dem baldigen Untergang verfallen müssen. Die Unhaltbarkeit auch der letzteren Behauptung ergibt sich ohne weiteres aus unseren Versuchen 14 und 15. Hier konnten wir in einem Falle (Vers. 14) mit dem grünwachsenden Stamm Phlegmonen und Allgemeininfektionen bei Mäusen erzeugen; im zweiten Falle (Vers. 15) waren bei der mit  $0,3 \frac{1}{10}$  intraperitoneal infizierten Maus nach drei Tagen noch reichlich grüne Keime aus dem Peritoneum und den Organen zu züchten, während bei der Infektion mit 0,3 ccm Vollkultur nach 2 Tagen der Rückschlag in den hämolytischen Zustand eingetreten war. Ebenso spricht gegen den Untergang der grünen Keime der Umstand, daß man sie noch Tage und Wochen nach der Infektion mit hämolytischen Streptokokken aus den Mäusen züchten kann, eine Tatsache, die Kuczynski und Wolff in ihrer ersten Mitteilung zugeben.

Betrachtet man die Versuche im einzelnen, so wird man sich für die Annahme, daß die Vergrünung der Streptokokken im Körper erfolgt, entscheiden müssen. Es spricht hierfür besonders Versuch 3 und Versuch 7, wo nach einer sehr starken Keimverminderung im Subcutangewebe bzw. Peritoneum ausschließlich grüne Kolonien erhalten werden. Man müßte hier schon den gezwungenen Schluß ziehen, daß die ursprünglich in geringer Anzahl vorhandenen grünwachsenden Streptokokken im Tierkörper gegenüber der Mehrzahl der hämolytischen Keime in ihrer Erhaltung außerordentlich begünstigt wären; zu dieser Annahme gibt aber die Gesamtheit der bisher beobachteten Tatsachen keine zwingende Veranlassung.

Wie schon oben erwähnt, macht Jacobsthal auf den Gehalt frisch aus dem Menschen gezüchteter hämolytischer Streptokokken an einzelnen grünwachsenden Kolonien aufmerksam, die sich bei fraktionierter Aussaat erkennen lassen. Wir können seine Angaben für einzelne Fälle bestätigen.

Str. 87. Von Dr. Levinthal frisch aus einem an Masern-Pneumonie gestorbenen Kinde bei der Sektion gezüchtet und uns am 20. IV. freundlichst überlassen.

1 Öse Bouillonkultur wird in 10 ccm steriler Bouillon verteilt und 1 Öse davon auf zwei Blutagarplatten ausgestrichen. Auf der ersten Platte wachsen zahlreiche zarte Kolonien mit starken hämolytischen Höfen, daneben ca. 50 mittelgroße flache Kolonien mit starker Grünfärbung des Nährbodens. Auf der zweiten Platte finden sich spärlich Kolonien von beiden Formen.

Es wird eine hämolytische und eine grüne Kolonie abgeimpft; die von diesen weitergezüchteten Stämme spalten bei weiterer fraktionierter Aussaat nicht mehr ab.

Str. 85 wurde am 4. IV. von einem an Masern-Pneumonie gestorbenen Kinde aus dem Knochenmark der Rippen von Dr. Levinthal gezüchtet und uns am 15. IV. überlassen. Die Aussaat wurde in der oben beschriebenen Weise vorgenommen. Es wuchsen auf der ersten Blutagarplatte zahlreiche gut trennbare hämolytische und grünwachsende Kolonien. Auf der zweiten Platte wuchsen 23 hämolytische, 40 grünwachsende Kolonien. Je eine hämolytische und grüne

Kolonie von der zweiten Platte wurden weiter gezüchtet und spalteten bei mehrfacher Untersuchung nicht mehr ab.

Gleichwohl zeigte sich bei einem mit dem spontan nicht mehr abspaltenden hämolytischen Stamme angestellten Reagensglasversuche unter der Wirkung des chemotherapeutischen Mittels eine Umwandlung in den grünen Zustand.

Dieser zweite Fall ist ein Beweis dafür, daß die Vergrünung hämolytischer Streptokokken nicht auf einer Einschleppung ursprünglich vorhandener grünwachsender Anteile der Bouillonkultur beruht, sondern daß eine experimentelle Umwandlung in den grünen Zustand stattfindet. Dieselbe Erscheinung zeigt auch in Versuch 15 die mit dem hämolytischen Stamm Str. Treib. a. infizierte, nach 3 Tagen getötete Maus. Auch dieser Stamm war von einer hämolytischen Einzelkolonie gezüchtet worden und spaltete trotzdem im Tier grünwachsende Keime ab.

Es besteht im übrigen für uns kein Zweifel, daß es nicht wenige Streptokokkenstämme gibt, bei denen keinerlei Anteil von Keimen in grünem Zustande vorhanden ist. Hierfür sprechen zahlreiche gelegentliche Erfahrungen bei chemotherapeutischen Versuchen an der subcutanen Streptokokkenphlegmone, vor allem Fraktionierungsversuche, die wir an hochvirulenten, aber im Tierversuch leicht vergrünbaren Streptokokkenstämmen vorgenommen haben; über letztere wird, wie bemerkt, in der zweiten Mitteilung berichtet.

Die Sachlage ist wohl also die: Hämolytischen Streptokokkenkulturen kommt generell in höherem oder geringerem Maße die Fähigkeit zu, grünwachsende Kolonien abzuspalten. Dies kann im Reagensglas stattfinden, läßt sich aber leicht und besonders deutlich in den ersten Stunden nach der Infektion von Mäusen erzielen.

Was nun aber die Beziehungen von Vergrünung und Pathogenität betrifft, so dürfte kein Zweifel bestehen, daß entsprechend der schon oben angeführten Ansicht Morgenroths ein Zusammenhang zwischen dem Verlust der hämolytischen Höfe, d. h. der Vergrünung und der Abnahme der Pathogenität besteht.

Man darf wohl annehmen, daß die Pathogenität einer Kultur um so geringer sein wird, je größer der prozentuale Anteil der im vergrünten Zustande in ihr befindlichen Keime ist. Dagegen muß mit Entschiedenheit abgelehnt werden, daß grünwachsende Streptokokken im Organismus der Maus nicht existenz- und wachstumsfähig seien, wie dies Kuczynski und Wolff in vorzeitiger Verallgemeinerung annehmen. Je größer die experimentellen Erfahrungen auf diesem Gebiete werden, desto mannigfaltiger und verwickelter erscheinen auch die beobachteten Phänomene. Betrachtet man die Versuche 10–13, so möchte man geneigt sein, einen vollständigen Verlust der Pathogenität



mit der Vergrünung anzunehmen. Versuch 14 und 15 lehren dagegen, daß die Infektiosität bei der Vergrünung erhalten bleiben kann, wenn auch bei Versuch 15 die Virulenz für Mäuse bei intraperitonealer Infektion mit dem grünwachsenden Stamm um etwa das Tausendfache abgeschwächt ist. Bei der subcutanen Infektion im Versuch 14 ist der Grad der Abschwächung nicht genau festzustellen. Wir verweisen auch hier auf die beiden in Versuch 1 und 2 beschriebenen grünwachsenden Stämme, mit denen wir in zahlreichen Versuchen chronische Infektionen bis zu einer Dauer von drei Wochen hervorrufen konnten, ohne daß jedoch der Tod der Tiere akut eintrat.

Man hat also nach diesen Untersuchungen das Recht, anzunehmen, daß mit der Vergrünung ein im Ausmaße wechselnder Verlust der Pathogenität verbunden ist.

Dies erlaubt aber noch nicht den Schluß, daß beide Zustandsänderungen der Streptokokken notwendig miteinander verknüpft sein müssen. Der Versuch 15 zeigt zum ersten Male, daß aus der kurzdauernden Mäusepassage auch hämolytische Stämme gewonnen werden können, die einen analogen Virulenzverlust erlitten haben, wie die gleichzeitig isolierten grünwachsenden Stämme.

So erscheint das Auftreten der grünwachsenden Kolonien wohl als Indikator für den Virulenzverlust, ohne daß jedoch dieser ausschließlich an den grünen Zustand gebunden wäre.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin [Leiter: Professor Dr. C. Flügg e], Bacteriologische Abteilung [Leiter: Prof. Dr. B. Heymann].)

## Neue Versuche über die Bedeutung der Tröpfcheninfektion für die Ausbreitung der Lungenschwindsucht.

Von

Stabsarzt Dr. E. Hippke,  
kommandiert zum Institut.

Mit 1 Textabbildung.

Bei der grundlegenden Wichtigkeit der Frage nach den wesentlichsten Übertragungsmöglichkeiten der Tuberkulose ist es verständlich, daß ebenso wie der Kliniker und Pathologe auch der Hygieniker sich bemüht, Klarheit über die Entstehungsweise dieser Krankheit zu gewinnen. In den letzten Jahren häuften sich namentlich die Beobachtungen — ich nenne nur die Veröffentlichungen von Schloß<sup>1)</sup>, Hamburger und Müllegger<sup>2)</sup>, Unverricht<sup>3)</sup>, Dietl<sup>4)</sup>, Peyser<sup>5)</sup> — wo kurzes nahes Zusammensein mit Kranken ganz offenbar die Ansteckung bewirkt hatte, während andererseits beim Einhalten einer größeren Entfernung keine Infektionen vorkamen. Ferner ergaben Sektionsbefunde (E. Albrecht<sup>6)</sup>, H. Albrecht<sup>7)</sup> Kuss<sup>8)</sup> Ghon<sup>9)</sup> u. a., daß der Primäreffekt sehr häufig in den Lungen nachweisbar und auf eine Bacilleninhalation zurückzuführen ist — daß also dieser schon von Koch<sup>10)</sup> für wahrscheinlich gehaltene Infektionsweg tatsächlich zu Recht besteht.

Bei allen diesen Beobachtungen handelt es sich allerdings niemals um lückenlose Beweisführung, und ein Ausschluß der sonstigen Infektionsmöglichkeiten, vor allem der Berührungen oder der Staubein- atmung, war nicht möglich. Ein solcher kann vielmehr nur im Tier- versuch erreicht werden. Auch mit Tieren waren zwar Untersuchungs- reihen angestellt, in denen Meerschweinchen durch Kranke angehustet wurden, so von Heymann<sup>11)</sup>, Moeller<sup>12)</sup> und zuletzt Chaussé<sup>13)</sup>; aber die damit erreichten Infektionen entsprachen nicht ganz den Er- wartungen, die man auf Grund künstlicher Versprayung von Sputum oder Bazillenkulturen erwarten durfte. So fand Heymann trotz mehrstündiger Behustung von 25 Tieren nur 6, Moeller von 8 Tieren nur 2, Chaussé von 79 Tieren (in 8 Serien) nur 1 Tier tuberkulös in- fiziert.

Dieses geringe Ergebnis muß wahrscheinlich darauf zurückgeführt werden, daß die Auswahl der Patienten, die für eine solche Übertragungsform in Betracht kommt, nicht sorgfältig genug gewesen ist. Man hatte vielleicht nicht genügend berücksichtigt, daß Sputum und Hustentröpfchen zwar beide dem Bronchialschleim ihre Entstehung verdanken, daß aber das Auswerfen von Bacillen im Sputum und von Bacillen in Tröpfchen durchaus nicht parallel zu gehen braucht. Bei derartigen Versuchen muß lediglich darauf gesehen werden, ob die Versuchsperson reichlich bacillenhaltige Bronchialtröpfchen verstreut, und dies muß durch ausreichende Vorversuche festgestellt werden. Nur wenn man die Kranken unter diesem Gesichtspunkte auswählte, waren zahlreichere Infektionen zu erwarten; denn die Verhältnisse für eine Infektion des Meerschweinchens durch Inhalation liegen, wie schon von Heymann u. a. hervorgehoben ist, verhältnismäßig sehr ungünstig. Geeignete Verstreuer sind aber nicht immer leicht zu finden; und wenn sie gefunden sind, lassen sie sich oft aus äußeren Gründen nicht zu einem Versuch verwenden. Aus eigener Erfahrung kann ich bestätigen, daß man dadurch leicht dazu kommt, mit den Anforderungen an die Tröpfchenverstreuerung herunter zu gehen und zum Tierversuch Patienten zu wählen, von denen innerhalb einer kurzen Frist eine Meerschweincheninfektion gar nicht zu erwarten ist, obwohl die Verstreuerung für die Infektion eines Menschen vielleicht längst ausreicht. — Auf eine bessere Auswahl der Patienten ist vermutlich der viel günstigere Erfolg zurückzuführen, den Chausse in neueren Versuchsreihen erzielte. Unter 152 von Phthisikern angehusteten Meerschweinchen (18 Serien) fand er 31 (aus 10 Serien) tuberkulös infiziert. Dabei hatte aber auch diesmal nicht eine vorherige Prüfung auf Tröpfchenverstreuerung stattgefunden, die grundsätzliche Vorbedingung für den positiven Ausfall derartiger Versuche sein muß.

In Erkenntnis der Wichtigkeit einer Kontrolle der Verstreuerung habe ich Versuche angestellt, in denen bei sicher verstreueden Patienten die geringste Zeit und die kleinste Zahl von Hustenstößen festgestellt werden sollte, durch die noch eine Infektion von Meerschweinchen möglich war. Außerdem sollten die verschiedenen Formen von Verstreuerung in ihrer Bedeutung für die Infektion geprüft werden. Es wurden daher zwar auch Patienten zu den Versuchen herangezogen, die besonders viel verstreuten, aber neben diesen zur Ermittlung der Grenze, von welcher ab der Patient gefährlich wird, auch eine Anzahl von spärlichen Verstreuern. Ferner wurden auch bei qualitativ verschiedenen Verstreuerformen vergleichende Tierversuche angestellt.

Die Versuchsanordnung mußte grundsätzlich jede andere Infektionsmöglichkeit ausschalten. Der Kranke und das Versuchstier hielten sich nur während der Dauer der Versuche im gleichen Raume auf, das Tier

war dabei in einem Käfig eingeschlossen und wurde niemals vom Kranken berührt. Die Käfige waren von verschiedener Konstruktion, je nachdem das Tier durch ein Ansatzrohr oder ganz frei behustet werden sollte. Für die Behustung durch ein Ansatzrohr wurden hölzerne Kästen von solcher Breite verwendet, daß das Versuchsmeerschweinchen eben bequem darin sitzen konnte. Die Breite betrug gewöhnlich 10 cm, die Höhe 20 cm, die Länge 32 cm. In der Mitte der schmalen Vorderwand war ein kreisförmiger Ausschnitt von 4 cm Durchmesser, an den nach außen eine 3 cm lange Blechhülse anschloß, die sich konisch erweiterte bis zu einem Durchmesser von  $4\frac{1}{2}$  cm. Mit dieser Blechhülse war ein 15 cm langes Glasrohr von  $4\frac{1}{2}$  cm Durchmesser durch einen ganz kurzen Gummischlauch elastisch verbunden. Das freie Ende des Rohrs hielt der Kranke beim Husten dicht vor den Mund. Das Meerschweinchen im Innern des Kastens saß auf einem erhöhten Drahtrost, der Kopf, an dessen natürlicher Haltung nichts geändert wurde, war durch eine Halsguillotine, die sich 10 cm hinter der Vorderwand befand, derartig fixiert, daß die Nase des Tieres sich  $2\frac{1}{2}$  cm hinter der Mittelöffnung der Vorderwand befand. Die Entfernung Patientemund—Tiernase betrug also mindestens  $15 + 1\frac{1}{2} + 3 + 2\frac{1}{2} = 22$  cm, falls der Mund fest an die Öffnung des Glasrohrs gelegt wurde.

Im unteren Abschnitt der Rückwand befand sich ebenfalls eine Öffnung von 4 cm Durchmesser, damit eine der eingehusteten Luft entsprechende Luftmenge bequem entweichen konnte. Sonst war der Kasten während des Versuchs geschlossen, die Tiere gewöhnten sich an die Bewegungsbeschränkung schnell und zeigten durch den bis zu  $1\frac{1}{2}$  Stunden dauernden Aufenthalt im Kasten keinerlei Schädigung.

Die frei zu behustenden Tiere saßen in kurzen aus Messing hergestellten Röhren, wie sie zum Findelschen Inhalationsturm verwendet wurden; der Durchmesser betrug 7 cm, die Länge 16 cm, der vordere Abschluß bestand in einer sehr weitmaschigen Drahtgitterhaube, die die Röhre um 5 cm verlängerte. Deckelverschluß am hinteren Ende. Mit einem Wärmeschutz aus mehreren Lagen Papier versehen, ertrugen die Tiere auch in diesen Röhren den Aufenthalt ohne Nachteil. — Die jedesmalige Desinfektion der Kästen erfolgte durch kräftiges mehrmaliges Abscheuern aller Teile mit 10 proz. Sublimatlösung, die Glasrohre wurden mit trockener Hitze desinfiziert, die Metallröhren in strömendem Wasserdampf.

Einige Vorversuche, bei denen in den Kästen statt der Tiere nur Kontrollobjektträger angebracht waren, ergaben, daß bei einer Anzahl von Hustenstößen bacillenhaltige Tröpfchen nachzuweisen waren. Der größte Teil der Versuche wurde in den verstreuerarmen Monaten Juni und Juli vorgenommen, allerdings in den günstigen Morgenstunden; ein Versuch fand im Oktober, die beiden letzten im Januar statt. Zur

ersten Gruppe von vier Versuchen wurden ausschließlich solche Patienten herangezogen (darunter ein Kehlkopfkranker), die nur sehr wenige Bacillen verhusteten, welche z. T. sogar nur in Mundtröpfchen waren. Ein weiteres Tier wurde zum Vergleich dem Behusten durch einen Kranken ausgesetzt, der zwar viel Bronchialtröpfchen jedoch in diesen keine Bacillen verstreute. Alle Versuche verliefen negativ. — Über die Einzelheiten gibt folgende Zusammenstellung Aufschluß:

Tabelle I.

Tier	Monat	Versuchsdauer in Stunden	Zahl der Hustenstöße	Tröpfchenverstreung	Tiersektion
M 6	Juni	1/4	13	} vereinzelte Tröpfchen mit 1—10 Bacillen keine	} negativ
M 2	"	1/2	19		
M 3	"	1/4	17		
M 9	"	1/4	10		
M 4	"	1/4	12		

Zu einer zweiten Gruppe von 10 Versuchen wurden 8 Patienten herangezogen. Dies waren sämtlich Kranke, die in reichlicher oder mittlerer Menge bacillenhaltige Bronchialtröpfchen verhusteten. Ein Patient wurde zu 3 Versuchen herangezogen, indem er unmittelbar hintereinander drei Tiere 5 Minuten, bzw. 15, bzw. 20 Minuten behustete, hauptsächlich um festzustellen, ob dadurch verschiedene Infektionsresultate zu erzielen waren. Sämtliche 10 Tiere wurden infiziert. Über Einzelheiten gibt folgende Tabelle Aufschluß:

Tabelle II.

Tier	Monat	Versuchsdauer in Stunden	Zahl der Hustenstöße	Tröpfchenverstreung	Tierinfektion (Monate)	Tiersektion
M 5	Juni—Juli	1/12	17	Mittelmäßig	3 1/2	+
M 7		1/2	33	bis	2 1/2	+++
M 8		1/4	27	reichlich	1 1/2	+++
M 10		1/4	30	Bronchialtröpfchen	1 1/2	+
M 12		1/3	22	mit	4	+
M 15		1/2	60	mehreren	1 1/2	+++
M 17		1	14	hundert	2 1/2	++
M 22		1	22	Bacillen	2	++++
M 25		1 1/4	8		1	+++
M 20		1 1/2	27		3	+

Parallel zu diesen Kastenversuchen mit Behustung durch ein Ansatzrohr wurden drittens Versuchsreihen angestellt, in denen die Tiere mit frei aus der fixierenden Röhre hervorragendem Kopf auf 25—30 cm angehustet wurden. Wie bei den Kastenversuchen wurden auch hier zuerst 3 Patienten mit geringer Verstreung bzw. sehr großen Tröpfchen ausgewählt; alle Tiere blieben frei von Tuberkulose.

Tabelle III.

Tier	Monat	Versuchsdauer in Stunden	Zahl der Hustenstöße	Tröpfchenver- streuung	Tiersektion	
M 18	Juni u. Juli	$\frac{1}{3}$	10	vereinzt. Tröpfch. klein, wenig Bac.	negativ	
M 14		$\frac{1}{2}$	28			groß, viel Bac.
M 16		$\frac{3}{4}$	8			klein, wenig Bac.

Ferner behusteten 4 Kranke mit starkem Bacillenbefund in den Tröpfchen je 1 Meerschweinchen; von diesen Tieren bekam nur eins Tuberkulose, und zwar eine Tuberkulose des linken Auges.

Tabelle IV.

Tier	Monat	Versuchsdauer in Stunden	Zahl der Hustenstöße	Tröpfchenver- streuung	Tiersektion
M 19	Juli	$1\frac{1}{2}$	22	mäßig viel Bron- chialtröpfchen mit mittlerem Ba- cillengehalt	neg.
M 23	"	1	24		+
M 27	"	$1\frac{1}{4}$	14		neg.
M 29	"	$\frac{3}{4}$	20		neg.

Bemerkenswert war, daß in 2 Versuchen dieselben Patienten je ein Tier im Kasten und in den Röhren behusteten unter sonst ähnlichen Bedingungen; beide Kastentiere bekamen Tuberkulose, beide in Röhren mit freiem Kopf exponierte Tiere blieben gesund.

Die Ursache dieses ungünstigen Ergebnisses lag vielleicht darin, daß, wie bei Vorversuchen mit einem Eosinspray ersichtlich wurde, die Luftbewegung, selbst eine solche, wie sie im geschlossenen Raum immer vorhanden ist, einen Einfluß auf die Tröpfchenrichtung ausübt; auch wohl darin, daß die Versuchspersonen oft von vornherein dem Hustenstoß eine falsche Richtung gaben, besonders unterhalb des Tieres vorbei. Es erschien daher eine weitere Versuchsreihe wünschenswert, bei der wenigstens die letztere Fehlerquelle einigermaßen ausgeschaltet wurde. An einem Eisenträger waren dreimal 2 Meerschweinchen übereinander in Röhren fixiert angebracht, so daß der Kranke jetzt seine Hustenstöße gleichzeitig gegen 6 ihm in ungefähr gleicher Entfernung frontal gegenüber sitzende Tiere richtete, von denen einige voraussichtlich stets im Verstreungskegel blieben. Die Entfernungen betragen 35 bis 40 cm. Ergänzt wurden diese Versuche noch dadurch, daß dicht oberhalb und dicht unterhalb der Tierköpfe Rahmen mit je 3 Objektträgern angebracht waren; auf diese Weise besaß man eine Kontrolle über die tatsächliche Verstreung während des Hustenversuchs und war also nicht allein auf die Resultate der Vorversuche angewiesen. Zu dem ersten

derartigen Versuch, der im Oktober stattfand, wurde ein Kranker herangezogen, der in mäßigem, ständig abnehmendem Umfang Bronchialtröpfchen verstreute, die eine geringe Zahl von Tuberkelbacillen enthielten. Die Verstreuung während des 1 Stunde dauernden Versuchs war trotz der Zahl von 58 Hustenstößen gering, die oberen Kontrollplatten enthielten keine Bronchialtröpfchen, die unteren insgesamt 18, von denen 6 negativ waren; von den positiven enthielten 5 kleinere insgesamt 25 Bacillen, 7 größere 306. Keines der Tiere zeigte — wie gemäß der geringen Verstreuung zu erwarten war — eine tuberkulöse Infektion.

Für einen zweiten Versuch im Januar wurde ein Kranker gewählt, der zahlreichere bacillenhaltige Tröpfchen verstreute, doch waren diese Tröpfchen sehr groß und hatten vielfach gar nicht runde Tröpfchenform, sondern sahen aus wie Sputumflocken, die aber trotz ihrer Größe durch sehr kräftige Hustenstöße bis zu 1 m verstreut wurden. Solch eine Verstreuungsform kommt bei käsig-pneumonischen Formen häufiger vor, es sind die Fälle, die auch sehr reichliche Sputummassen liefern. — Die Tiere waren außerdem schräg aufgerichtet befestigt, um die Nasen in günstigerer Projektion zu exponieren. Resultat: Keines der Tiere wurde tuberkulös, zwei der Tiere starben bereits nach 4 bzw. 14 Tagen, eins mit einer Vereiterung der Submentaldrüse, eins an Pneumokokkenpneumonie. Die Drüsen des Respirations- wie des gesamten Digestionstrakts, ferner auch der Submentaleiter des ersten Tieres wurde getrennt auf andere Tiere subcutan weitergeimpft; aber auch dadurch ließen sich nirgends Tuberkelbacillen nachweisen. Also verlief auch dieser Versuch völlig negativ.

Zu einem dritten Versuch, ebenfalls im Januar, wurde dann ein Kranker verwendet, der mit bezug auf Anzahl und Kleinheit der Tröpfchen als auch auf Zahl der in ihnen enthaltenen Tuberkelbacillen als gefährlicherer Verstreuer anzusehen war. Er verhustete fast ausschließlich kleine positive Bronchialtröpfchen. Dieser Patient behustete die 6 Tiere zweimal morgens je  $\frac{1}{2}$  Stunde mit  $42 + 53 = 95$  Hustenstößen. Beide Male bestätigten die Kontrollplatten die Resultate des Vorversuchs, beim zweiten Mal z. B. wurden 72 kleine Bronchialtröpfchen mit insgesamt 2394 Bacillen, außerdem 9 größere Bronchialtröpfchen mit 4408 Bacillen in  $\frac{1}{2}$  Stunde auf den  $2 \times 3$  Objektträgern verstreut. Am zweiten Tage war absichtlich ein Platzwechsel der Tiere gegeneinander vorgenommen worden, ein Austausch der Etagen. Resultat: Sämtliche 6 Meerschweinchen bekamen Tuberkulose. Über die drei Sechstiersversuche orientiert kurz Tabelle V.

Ein Kranker, der erstens viel und zweitens kleine tuberkulosehaltige Tröpfchen verstreute, hatte daher auch bei dieser den natürlichen Verhältnissen durchaus entsprechenden Versuchsanordnung die Infektion der Meerschweinchen mit voller Sicherheit bewirkt.

Tabelle V.

Tier	Monat	Versuchsdauer in Stunden	Zahl der Hustenstöße	Tröpfchenverstreung	Tiersektion
Versuch 1.					
M. 32-37	Oktober	1	58	gering, wenig Bacillen	sämtl. neg.
Versuch 2.					
M. 43-48	Januar	1/2	64	viel große Tropfen, mittlere Bacillenzahlen	sämtl. neg.
Versuch 3.					
M. 49-54	Januar	2 mal 1/2 = 1	42 + 53 = 95	stark, kleine Tröpfchen, viel Bacillen	sämtl. positiv

Immerhin war bei den mit freiem Kopf exponierten Tieren ein positives Resultat schwerer zu erzielen als in den Kastenversuchen, und es liegt nahe, daran zu denken, daß außer dem Einfluß der leichten Luftbewegung auf die Tröpfchen noch andere Momente erschwerend mitgewirkt haben. Ein solches kann z. B. darin gefunden werden, daß der Patient beim Anhusten der mit freiem Kopf exponierten Tiere durch die auf den Hustenstoß jedesmal folgende tiefe Inspiration eine Luftströmung verursacht, welche die schwebenden Tröpfchen zu ihm zurückführt und gegen welche die geringfügige Inspiration der Meerschweinchen machtlos ist. Beim Husten in den Rohransatz der Kästen fällt diese rückläufige Strömung fort, weil der Patient die Luft außerhalb der Röhre durch die Nase aspiriert. — Befinden sich Menschen dem Hustenden gegenüber, so ist aber die Rückwärtsströmung nicht von gleicher Bedeutung, weil dann der Exponierte mit so viel kräftigerem Strom als die Meerschweinchen die verschleuderten Tröpfchen ansaugt.

Über die Auswertung der Sektionsergebnisse der Versuchstiere sei folgendes bemerkt: Alle Tiere wurden, soweit sie nicht vorher von selbst starben, meist erst etwa 2—3 Monate nach dem Versuch durch Nackenschlag getötet, nur die Tiere der letzten 2 Versuche wurden bereits nach 1 1/2—2 Monaten getötet. Ausstrichpräparate wurden von allen makroskopisch verdächtigen Organen und außerdem grundsätzlich von allen wichtigen Lymphdrüsen angefertigt, auch falls sie unverdächtig erschienen, nämlich Axillar-, Kniefalten-, Submental-, Submaxillar-, Cervical-, Mesenterial- (distal und proximal), Promontorium-, Milzhilus-, Portal-, schließlich Bronchial- und Substernaldrüsen. So gelang öfter der Bacillennachweis noch in Drüsen, die makroskopisch ganz unverdächtig waren. Die Färbung erfolgte mit Carbolfuchsin-Salzsäurealkohol oder nach Konrich. In all den Fällen, wo trotz makroskopischen Tuberkuloseverdachts in den Ausstrichen keine Bacillen gefunden wurden, erfolgte Fortimpfung des Materials unter die Bauchhaut eines weiteren Meerschweinchen, sogar falls nötig, noch in einer dritten Generation; außerdem wurden verdächtige Organe eingebettet und die Schnittserien auf Bacillen durchgemustert. Meist gelang der Bacillennachweis bereits in den Organ- und Drüsenausstrichen. Nur diejenigen Tiere wurden als positiv bezeichnet, in



deren Organen sich Tuberkelbacillen nachweisen ließen. Infolgedessen wurden bei einer Anzahl weiterer Tiere in einzelnen Organen makroskopische Veränderungen festgestellt, die mehr oder weniger Verdacht auf (leichte) Tuberkulose erregten, und zwar waren es bei diesen 12 Tieren in 9 Fällen die Lungen- bzw. Bronchialdrüsen, einmal die Halsdrüsen und einmal die Mesenterialdrüsen, die Veränderungen zeigten. Bei den sicher infizierten Tieren ließen sich in 6 Fällen isolierte Infektionen nachweisen, und zwar je einmal Respirationsorgane bzw. Halslymphdrüsen, je 2 mal Drüsen der Bauchhöhle bzw. Augen. Sonst Beteiligung sowohl des Respirations- als auch des Digestionstraktus, doch war in 8 Fällen der tuberkulöse Prozeß in Lungen- und Bronchialdrüsen bei weitem am stärksten vorgeschritten, derart, daß hier die Drüsen bereits stark verkäst waren, während im Darmtraktus nur frische Herde zu finden waren. Nur in 3 Fällen bestanden ganz gleichmäßig fortgeschrittene Prozesse in den Respirations- und Digestionsorganen. Wenn somit sicherlich ein großer Teil der in den Bronchialtröpfchen enthaltenen Bacillen von den Schleimhäuten des Respirations- und Digestionstraktus aufgenommen wird und beim Versuchstier von hier ausgehend eine Tuberkulose verursacht, was von Hara<sup>15)</sup> auf Grund seiner experimentellen Arbeiten besonders betont wird, so vermag doch sicherlich ein anderer Teil der Tröpfchen — wahrscheinlich die kleineren — unmittelbar bis an das respiratorische Epithel der Lungen zu gelangen und hier eine primäre Lungentuberkulose zu verursachen, wie das die sehr gleichmäßige Aussaat frischer kleinster Tuberkel in den Lungen ohne weiteres vermuten läßt, die ja anfangs alle voneinander getrennt im sonst noch gesunden Gewebe liegen, und wie das von Heymann<sup>29)</sup> experimentell nachgewiesen wurde.

Auffällig war auch die schon von Calmette<sup>16)</sup> betonte häufige Beteiligung der Augen. Bei 5 von 41 Inhalationstieren wiesen die Augen Geschwürsbildungen und Verschleierung der Hornhaut auf, teils einseitig, teils doppelseitig, einmal mit Phthisis bulbi. In 2 dieser Fälle wurden im Eiter oder in den Schnittserien Tuberkelbacillen nachgewiesen, in den anderen Fällen nicht, trotz Zentrifugierens der Schnitte nach Guillery.

Von der Tuberkulinprobe wurde häufig Gebrauch gemacht. Bei insgesamt 5 Meerschweinchen (einschließlich einiger Impftiere) wurden intracutane Tuberkulinproben mit 0,02 Alt-Tuberkulin 1—4 mal angestellt. Von 14 laut Bacillenfund sicher tuberkulösen Tieren zeigten 8 eine sicher positive, 4 eine fragliche, 2 eine völlig negative Reaktion, letztere trotz dreier Proben und trotzdem eins der Tiere eine starke allgemeine Tuberkulose hatte. Von 31 weiteren Tieren, bei denen keine Bacillen gefunden wurden, zeigten 26 eine sicher negative, 5 eine fragliche Reaktion; von letzteren 5 Tieren boten 3 bei der Sektion makroskopisch einigen Verdacht auf geringe Tuberkulose-Organveränderungen, jedoch war das auch bei Tieren mit sicher negativer Reaktion der Fall. Wertvoller war die Beobachtung, daß die Reaktion bisweilen erst 3 bzw. 10, 10<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Wochen nach der Infektion auftrat; nach 10 Tagen war sie noch negativ. Mit diesen Einschränkungen war die Reaktion zur Orientierung brauchbar, wenn auch, wie alle Untersucher betonen, durchaus nicht beweisend, weder beim positiven noch beim negativen Resultat.

Ob es sich bei allen diesen Versuchstieren um primäre Lungentuberkulose oder um Infektion von anderen Schleimhäuten aus gehandelt hat, war insofern für mich nicht von Interesse, als in jedem Falle die Bacillen aus Hustentröpfchen stammten und damit die von mir gestellte Frage in positivem Sinne beantwortet war. Zu genaueren Untersuchungen über den Ort der primären Infektion durch die Tröpfchen waren die von mir seziierten Tiere kaum geeignet. Ich glaube, daß Chausseé zu weit geht,

wenn er im Anschluß an seine Versuche mit künstlichem Spray zu dem Schluß kommt, daß einerseits schon ein Bacillus, der in die Alveolen gelangt, eine Infektion setzen kann, und daß andererseits zur Infektion vom Digestionstraktus aus mehr als 10 Millionen Bacillen erforderlich sind. Meine den natürlichen Verhältnissen viel mehr entsprechende Versuchsanordnung bot jedenfalls ganz andere Infektionsgelegenheiten als künstliche Fütterungs- und Sprayversuche.

Ein Vergleich zwischen genauerer quantitativer und qualitativer Differenzierung der Tröpfchenbefunde und andererseits Art und Schnelligkeit der Tierinfektion führt zu keinem verwertbaren Ergebnis. Sehr geringe Infektionen scheinen viele Monate zu brauchen, bis sich eine ausgebreitete Tuberkulose im Tierkörper entwickelt. Die Stärke und Art der Infektion hängt, selbst wenn man den Umfang der während des Versuchs erfolgten Verstreuerung gut kennt, zu sehr von Zufälligkeiten ab. Das beweist der letzte Sechstierversuch, in dem alle 6 Tiere so gleichmäßig wie möglich der Infektion ausgesetzt waren. Mehrere Tiere zeigten schwerste allgemeine Infektion mit völlig verkästen Drüsen schon nach 1½ Monaten, während ein Tier nach 2 Monaten nur eine ganz geringe Infektion im Bezirk der Leber aufwies.

Werden somit von einer besonderen Gruppe von Phthisikern, nämlich solchen, die sowohl zahlreiche als auch kleine bacillenhaltige Bronchialtröpfchen beim Husten verstreuen, Versuchstiere durch Inhalation angesteckt und Menschen voraussichtlich noch erheblich mehr gefährdet, so wird es nunmehr darauf ankommen, festzustellen, ob überhaupt ein größerer Prozentsatz von Phthisikern eine derartige gefährliche Verstreuerung aufweist. Nur wenn das der Fall ist, verdient dieser Infektionsweg für die Allgemeinheit Beachtung und eventuell lebhaftes Interesse.

Um ein ausreichendes Bild vom wirklichen Umfang der Verstreuerung zu gewinnen, mußte eine große Anzahl Kranker aus Polikliniken, Heilstätten, Krankenhäusern untersucht werden, auch waren einige allgemeine Vorstudien über Größe und Inhalt von Hustentröpfchen, auch über Tröpfchenflug erforderlich, um einige wenige Lücken in den früheren umfangreichen Versuchsreihen von Heymann<sup>17)</sup>, Ziesche<sup>18)</sup> u. a. auszufüllen.

Zur Frage der Entstehung von Bronchialtröpfchen nur einige Bemerkungen. — Aus den Arbeiten von Aron<sup>19)</sup>, Nenninger<sup>20)</sup>, Geigel<sup>21)</sup>, Magne und Chaussé<sup>22)</sup> geht hervor, daß an der Stimmritze beim Husten Strömungsgeschwindigkeiten von 40 sogar bis zu 100 m in der Sekunde (mehr als 100 mm Hg Druck) entstehen, also Geschwindigkeiten, wie sie sonst nur bei einem Orkan vorkommen. Chaussé stellte fest, daß zum Versprayen von Sputum Stromgeschwindigkeiten von über 30 m pro Sekunde erforderlich seien, so daß Bronchialschleim, der

bis zum Kehlkopf gelangt ist, dort sicherlich losgerissen werden kann, wenn durch gut funktionierenden Stimmritzenschluß ein so hoher intratrachealer Druck hervorgerufen werden kann. In der Trachea ist die Stoßkraft der Luft nur  $\frac{1}{4}$  so stark wie in der Glottis, vielleicht zu gering zur Tröpfchenbildung, hier würde dann der Schleim nur stoßweise distalwärts geschoben werden. Geigel sagt dazu: „Es erklärt sich so, warum man beim Katarrh der Luftwege so lange abhusten muß, um den Schleim vorwärts zu bringen; ist er aber einmal in der Stimmritze angelangt, so fliegt er beim ersten Hustenstoß leicht heraus.“

Königer<sup>23)</sup> nennt diese Tröpfchen „Kehlkopftröpfchen“; doch scheint mir die von Ziesché gewählte Bezeichnung „Bronchialtröpfchen“ zweckmäßiger, die Betonung der Herkunft des Materials ist wichtiger als die des Ortes der Losreißung.

Über Flug- und Schwebedauer der Tröpfchen ist schon früher besonders an Mundtröpfchen so intensiv gearbeitet worden, daß darüber nur wenig zu ergänzen war. Vor allem ist experimentell genügend erforscht, daß diese Tröpfchen durch den Hustenstoß im allgemeinen nur bis  $\frac{3}{4}$  m vom Munde vorwärts geschleudert werden; gelegentlich bei 2 und mehr Meter Entfernung gefundene Tröpfchen gehören zu den unwichtigen Ausnahmen. Selbst bei hustenden Rindern fand ich keine größeren Entfernungen<sup>24)</sup>. Die Schwebedauer ist ebenfalls gering; zwar findet man nach Minuten noch Tröpfchen schwebend, aber die Hauptmasse der großen und mittleren Tröpfchen senkt sich sehr schnell zu Boden, — im Gegensatz zu dem feinen Nebel eines künstlichen Sprays im geschlossenen Raum, der sich bacillenhaltig bis zu 7 Stunden schwebend erhält. So ist es in ganz überragendem Maße die unmittelbare Wirkung des Hustenstoßes, die Gefahr bringt.

Einige zahlenmäßige Bestimmungen über Verstreueungsumfang, über Größe der verstreuten Tröpfchen und über das Verhältnis der Bronchialtröpfchen erschienen noch erwünscht. Für die Erlaubnis, in Polikliniken und an Schulkindern darüber Versuche anstellen zu dürfen, bin ich den Herren Direktoren His, Kraus, Czerny (Charité), Finkelstein (Kinderkrankenhaus Reinickendorf), Hoffmann (Medizinalamt Berlin), hier besonders Herrn Abteilungsvorsteher Professor Seligmann, zu besonderem Dank verpflichtet.

Es waren insgesamt 16 Patienten mit Masern, Grippe, Keuchhusten, Diphtherie, Tuberkuloseverdacht, und zwar 8 Erwachsene und 8 Kinder, die zu 17 Versuchen herangezogen wurden. Die vorher nur sorgfältig gereinigten Objektträger wurden nach der Exposition ohne jede Nachbehandlung unter Zuhilfenahme eines Kreuztisches abgesehen, die Tröpfchen gezählt und mit Okularmikrometer ihr Durchmesser in  $\mu$  bestimmt, wobei zur Beurteilung allerdings zu berücksichtigen ist, daß ein Tröpfchen in der Schwebelänge einen geringeren Durchmesser hat als

nach dem Aufprall. Die Gesamtzahl der so gefundenen Tröpfchen war sehr verschieden, sie schwankte von 305 Tröpfchen in  $\frac{1}{2}$  Stunde bei 35 cm Entfernung bis zu 8493 Tröpfchen in 10 Minuten bei 50 cm Entfernung, stets auf einer Fläche von 40 Objektträgern. Zahlen von 5—6000 in 10 Minuten sind häufig. Der Husten bei einer leichten Bronchitis, wie sie beim Beginn von Infektionskrankheiten häufig ist, fördert oft ergiebige Tröpfchenmengen.

Die Größe der Tröpfchen, von denen viele Tausende gemessen wurden, betrug von  $30 \mu$  (d. i. die Größe einer kleineren Epithelzelle) bis zu  $3000 \mu$  Durchmesser; kleinere ( $15 \mu$ ) und größere Durchmesser gehören zu den Seltenheiten. Die Durchschnittsgrößen schwanken jedoch von  $80—800 \mu$ . Bei  $\frac{1}{2}$  m fand noch keine deutliche Abnahme der größeren Tröpfchen statt. — Wohl der wichtigste Punkt ist der Tröpfcheninhalt: Deutlich lassen sich schon ungefärbt, besser nach Färbung mit Methylblau, die beiden bekannten Grundformen unterscheiden. Erstens die Mundtröpfchen, charakterisiert durch zahlreiche polygonale Plattenepithelien der Mundschleimhaut. Diese Tröpfchen enthalten alles, was sich im Mundspeichel findet evtl. auch Tuberkelbacillen, jedoch nur einzeln und in sehr geringer Zahl; zweitens die Bronchialtröpfchen, deren reine Form nur aus Leukocyten, Eiterkörperchen, besteht; außer den zelligen Elementen kommen in diesen Tröpfchen an Bakterien nur solche vor, die in den Lungen des Kranken vorkommen, also Tuberkelbacillen, die bisweilen auch intracellulär zu liegen scheinen, Kokken, kurz die Bestandteile, die sich im reinen Lungensputum finden. Nur falls diese Bronchialtröpfchen im Munde mit Speichel in Berührung kommen, werden sie umgeben oder vermengt mit den Bestandteilen des Speichels. Im allgemeinen sind die Mundtröpfchen erheblich größer als die Bronchialtröpfchen, die in der Mehrzahl kleiner als  $500 \mu$  sind, doch fand ich letztere gelegentlich auch bis zu  $1875 \mu$  Durchmesser ja sogar  $2550 \mu$ , Tröpfchen, die man ebenso gut Eitertropfen nennen könnte. Außer diesen beiden Grundformen finden sich aber noch Tröpfchen, die gar nichts von zelligen Bestandteilen enthalten, dagegen des öfteren einzelne Bakterien. Ihre Größe ist meist sehr gering, kann aber bis zu  $500 \mu$  betragen. Aus der Art der Bakterien läßt sich schließen, daß diese Tröpfchen sowohl aus der Mundhöhle als auch aus der Luftröhre stammen können. Über das Verhältnis der 3 Gruppen zueinander ergaben sich Zahlen wie  $44\% : 39\% : 16\%$  oder  $62\% : 32\% : 6\%$  oder  $55\% : 16\% : 28\%$ . Eine auch nur annähernd brauchbare Durchschnittszahl läßt sich dafür nicht gewinnen, weil es Kranke gibt, die fast nur Mundtröpfchen, andere, die fast ausschließlich Bronchialtröpfchen verstreuen. Besonders im Hinblick auf die Tuberkulose, wo sich ja das ganze Interesse auf die bacillenhaltigen Bronchialtröpfchen erstreckt, erwies sich die Berücksichtigung der Gesamtverstreung als

ungenügend; es kommt dabei allein auf die Befunde an Bronchialtröpfchen an.

Alle diese Untersuchungen waren so vorgenommen, daß die Tröpfchen auffangenden Objektträger in ruhiger Zimmerluft standen. Es blieb noch die Frage offen, ob wohl die Luftbewegung durch In- und Expiration und überhaupt die Luftströmungen einen erheblichen Einfluß auf die Zahlen der auf einer Einheitsfläche aufgefangenen Tröpfchen ausübte. Vor allem interessierte die Frage, ob durch die starke inspiratorische Saugwirkung eine konzentrierende Ablenkung und damit Häufung der Tröpfchen stattfand. Um dies zu ermitteln, wurde ein Spray mit wäßriger Eosinlösung hergestellt, der nach zahlreichen Versuchen und Kontrollen unter stets gleichem Druck von 4 Atm. arbeitend eine gleichmäßige Verstreuerung förderte, die außer einem sehr feinen Nebel auch Tröpfchen von 20 bis 1000  $\mu$  Durchmesser lieferte, deren Größe also etwa den Hustentröpfchen entsprach. Der perzipierende Apparat bestand aus einem in 1 m Entfernung aufgestellten Trichter mit 10 cm Durchmesser, in den in verschiedener Anordnung mit weißem Papier beklebte Objektträger auswechselbar eingebaut waren. Teils wurden sie auf einem Drahtgitter befestigt, das die Trichteröffnung abschloß, teils wurden sie kulissenartig angeordnet derart, daß die gesamte Luft bei der Inspirationsbewegung zwischen 2 in 10—11 mm Abstand montierten Objektträgern hindurchstreichen mußte und nun bei einem Teil der Versuche direkt hinter dieser Öffnung in 9 mm Entfernung auf einen dritten Objektträger traf, dadurch zur Teilung gezwungen wurde und nun diesen dritten Objektträger beiderseits umströmen mußte. Auf diese Weise umstrich die inspirierte Luft vier Längskanten der 3 Objektträger. Der Trichter stand durch einen sehr langen Gummischlauch mit einem Blasebalg in Verbindung, der in bezug auf Luftmengen und Atemzeiten die Lungentätigkeit eines erwachsenen Menschen möglichst sorgfältig nachahmte. Ein Vorschaltsschirm ermöglichte sehr genaue Expositionszeiten, die stets 60 Sekunden betragen.

Weit entfernt, dadurch den natürlichen Verhältnissen nahe kommen zu wollen, ließ sich auf diese Weise immerhin ermitteln, ob überhaupt eine Ablenkung von Tröpfchen durch die hin- und herbewegte Luft stattfand. Die Kraftwirkung war dabei infolge der großen Mündungsöffnung sicherlich geringer als beim atmenden Menschen, doch war das unvermeidlich, wenn man genügend große Vergleichszahlen haben wollte.

Die Vergleiche zwischen ruhigen und pulmotorisch beeinflussten Aufnahmefeldern ergaben meistens eine deutliche Ablenkung von Tröpfchen im Sinne der Aspiration. Die Tröpfchen waren dann nach dem Mittelspalt zu und auf der Mittelkulissee gehäuft und hatten sich auf letzterer auch auf den seitlichen Abschnitten niedergeschlagen, wohin

sie bei geradlinigem Flug, ohne Ablenkung durch Saugwirkung, überhaupt nicht hätten hingelangen können. Es fand sich aber noch eine empfindlichere Methode zum Nachweis der Ablenkung: Läßt man an dem Dreikulissenfeld die Tröpfchen tangential vorbeistreichen, erst an einer Kulisse, dann am Spalt, dann an der zweiten Kulisse, so werden sie bei der Inspirationsbewegung so weit abgelenkt, daß sich die feinen Tröpfchen zum Teil auf der zweiten Kulisse jenseits des Spalts niederschlagen, so daß dieses Feld bald die doppelte Zahl Tröpfchen enthält als das erste; auch das zurückliegende Mittelfeld zeigt Niederschlag, und zwar ausschließlich ganz feine Tröpfchen in größerer Zahl. All das kommt bei ruhigem Aufnahme-feld nicht zur Beobachtung. Diese Beeinflussung grade der kleinen und kleinsten Tröpfchen durch den Inspirationsstrom erscheint besonders im Hinblick auf die Tuberkuloseübertragung bedeutungsvoll, bei der die kleinen Bronchialtröpfchen die wichtigste Rolle spielen.

Ferner ergab sich, was aus dem Gesagten eigentlich von selbst folgt, daß größere Luftströme, die senkrecht oder schräg die Tröpfchenflugbahn trafen, schon im Zimmer (um so mehr wohl im Freien) eine stark ablenkende Wirkung haben. Von vornherein war dies nicht zu erwarten, weil ja die Luftgeschwindigkeit des Hustenstoßes meist erheblich größer ist als die des ablenkenden Luftstroms. Man muß aber bedenken, daß die Pulsivkraft der kleinen Tröpfchen sehr schnell abnimmt und sich in einiger Entfernung vom Hustenden eine Zone herstellt, in der die Tröpfchen nur noch mit geringer Kraft vorwärtsbewegt werden oder ruhig schweben.

Über die speziellen Verhältnisse der Tröpfchenverstreuerung der Phthisiker sollten mir weitere Versuche an Lungenkranken Auskunft geben.

Das Krankenmaterial, das in Betracht kam, setzte sich aus zwei verschiedenen und getrennt zu betrachtenden Gruppen zusammen: Erstens den Kranken der Heilstätten und zweitens den Kranken der Krankenhäuser. Bei den Kranken der Heilstätten handelte es sich im allgemeinen um leichtere Fälle; wenn sich auch eine ganze Anzahl von ihnen im dritten Stadium befanden, so waren sie doch in der überwiegenden Mehrzahl nicht bettlägerig, häufig auch fieberfrei. Im Gegensatz dazu waren die Krankenhauspatienten zum größeren Teil bettlägerig, befanden sich alle im dritten Stadium, hatten häufig hohes Fieber. Für die zuhausewohnenden gar nicht oder nur zeitweise behandelten Kranken eine eigene Gruppe aufzustellen, erscheint nicht erforderlich, da sie sich nach ihrem Befund mühelos der ersten oder zweiten Gruppe einordnen lassen. Von ihnen ist im allgemeinen nur zu sagen, daß sie infolge des Mangels an geeigneter Behandlung und oft auch durch ungeeignete Lebensweise in größerer Zahl an akuten und chronischen Katarrhen der

Luftwege leiden als die Krankenhaus- und vor allem als die Heilstättenpatienten. An Krankenmaterial standen durch das freundliche Entgegenkommen der Herren Direktoren und die bereitwillige Hilfe der Herren Stationsärzte die Kranken folgender Institute zur Verfügung:

Tuberkulose-Fürsorge L.V.A. Berlin (Prof. A. Kayserling),  
Heilstätte Beelitz (Dr. Graeßner und Dr. Frischbier) (L.V.A. Berlin),

Heilstätte Grabowsee (Dr. Schultes) (L.V.A. Brandenburg),

Heilstätte Belzig (Dr. Fricke) (Vereinsheilstätte),

Krankenhaus Moabit (Abt. Prof. G. Klemperer),

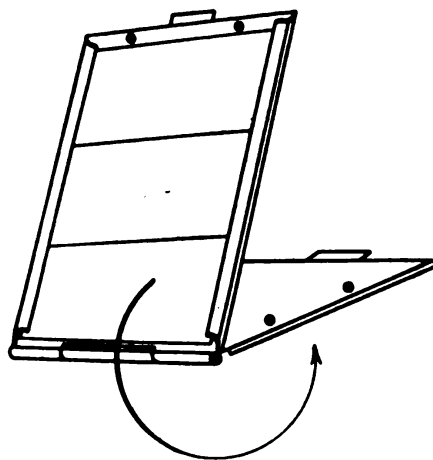
Krankenhaus Westend (Abt. Oberarzt Schultz),

Krankenhaus Schöneberg (Abt. Prof. Huber).

Allen diesen Anstaltsleitern, namentlich aber auch den zahlreichen Stationsärzten, durch deren tatkräftige Mithilfe es allein möglich war, die Arbeiten im gewünschten Umfang und mit der erforderlichen Genauigkeit durchzuführen, bin ich zu sehr großem Dank verpflichtet.

Zur Ermittlung, in welchem ungefähren Umfang wohl überhaupt von allen Kranken mit offener Lungenphthise — ohne die geringste Krankenauslese — Tuberkelbacillen beim Husten ausgeworfen werden, wurden zahlreiche Versuche mit Behüstung von Objektträgern angestellt.

Dazu erschien eine einfache handliche Vorrichtung erforderlich, in der die unentbehrliche, aber auch ausreichende Zahl von Objektträgern pro Versuch zu einer quadratischen Fläche ( $7,6 \times 7,6$  cm) nebeneinander montiert leicht transportabel, genügend geschützt und außerdem leicht auswechselbar vorhanden waren. Es wurde daher von mir aus dünnem Blech ein Apparat konstruiert ähnlich einem zusammenklappbaren Taschenspiegel (s. Abb.; Vertrieb F. u. M. Lautenschläger, Berlin N., Chausseestr. 92). An Stelle der Spiegelfläche sitzen die 3 Objektträger, die an ihrer Kurzkante durch einen Falz gehalten werden und sich leicht auswechseln lassen; die oberste Langkante braucht einen Schutz gegen Herausgleiten bei ungeschickter Handhabung, diesen Zweck erfüllen zwei arretierende Knöpfe, durch Buckelung der Grundplatte auf einfachste Weise hergestellt. Der Deckel ist durch Charnier an der unteren Kante befestigt, er schließt durch Schnepferschluß und läßt sich beim Öffnen bis zu einem Winkel von  $315^\circ$  drehen, wodurch er als Basis



zum Aufstellen des geöffneten Rahmens dient, dessen Glasfläche dann in einer Neigung von  $45^\circ$  steht. Buckelungen an den Seitenkanten des Deckels verhindern eine Berührung des geschlossenen Deckels mit der Objektträgerfläche, so daß ein Abscheuern angetrockneter und ein Verwischen evtl. noch feuchter Tröpfchen nicht eintreten kann. Ist die Stärke des Weißblechs nicht zu gering gewählt, so eignen sich diese Hustenrahmen (nötigenfalls noch durch eine Lage Wellpappe gesichert) auch gut zum Postversand. Die Päckchenschläge der üblichen Versandgefäße von Lautenschläger sind hierfür gut brauchbar. Die Reinigung und Desinfektion bietet keinerlei Schwierigkeiten.

Diese Objektträgerfläche wurde von den Kranken auf 25—30 cm Entfernung behuset; bei sitzenden Hustern wurde der Rahmen auf den Tisch gestellt, so daß also die Glasfläche eine Elevation von  $45^\circ$  hatte; stehenden Kranken wurde der Rahmen vorgehalten; bettlägerige Kranke bekamen die Rahmen meist auf die Bettdecke gestellt, oder der Rahmen stand auf einem Stuhl dicht neben dem Bettrand.

Die Verarbeitung des Materials ist einfach: Die Objektträger werden aus dem Rahmen herausgezogen, durch dreimaligen Zug durch die Flamme fixiert und nach Ziehl-Neelsen gefärbt; auch die Konrichsche Methode der Entfärbung mit Natriumsulfit eignet sich für umfangreichere Arbeiten gut wegen der Alkoholersparnis und der klaren Sicht, wenn die Entfärbung auch etwas mehr Zeit erfordert. Die allein wichtigen Bronchialtröpfchen sind leicht zu erkennen, da sie infolge ihres Leukocytenreichtums intensiv dunkel gefärbt sind im Gegensatz zu den größeren hellen Mundtröpfchen. Man zentriert das Tröpfchen mit schwacher Vergrößerung, mustert mit Ölimmersion durch und kann sich in wenigen Minuten orientieren, ob Tuberkelbacillen vorhanden sind oder nicht. Dabei ist nur zu beachten, daß nicht alle Bronchialtröpfchen Tuberkelbazillen zu enthalten brauchen, wenn das auch meistens der Fall ist. Es kommt auch vor, daß Patienten trotz Bacillenreichtums im Sputum keine Bacillen in den Tröpfchen haben. Das ist aber selten und nötigt dann zu Nachuntersuchungen.

Vor allem mußte eine zeitliche Grenze gefunden werden für die erforderliche Expositionsdauer des Rahmens. Es war ja von vornherein höchst wahrscheinlich, daß ganz kurze Expositionszeiten nur einen geringen Prozentsatz an Bacillenhustern ergeben würden. Eine derartige Versuchsreihe war auch für die Frage der Gefährlichkeit der Phthisiker im öffentlichen Verkehr von Bedeutung.

Das Ergebnis war folgendes:

Verstreuung bei einigen willkürlichen Hustenstößen.

Heilstättenmaterial:

Unter 587 Kranken — 43 Bacillenhuster = 7,3%.



der Tröpfcheninfektion für die Ausbreitung der Lungenschwindsucht. 137

Daraus geht also hervor, daß von den Kranken schon bei einigen (häufig sogar willkürlich hervorgerufenen) Hustenstößen in beachtenswertem Prozentsatz Bacillen verstreut werden.

Vom wirklichen Umfang der Verstreung gibt dies naturgemäß kein richtiges Bild, man muß eine Zeitlang exponieren. Die Rahmen wurden daher ausgeteilt zu zwangloser Behüstung während einer Stunde an 1—3 Tagen. Ergebnisse:

Expositionszeit je 1 Stunde, 1—3 Tage.

1. Heilstätten:

Unter 70 Kranken — 27 Bacillenhuster = 38,6%.

2. Krankenhäuser:

unter 18 Kranken — 8 Bacillenhuster = 44,4%.

Nun war die Frage, ob noch häufigere Wiederholungen, vielleicht 2 Wochen lang, das Bild noch wesentlich veränderten.

Expositionszeit je 1 Stunde an mehr als 3 Tagen bis zu 14 Tagen

1. Heilstätten:

unter 88 Kranken — 33 Bacillenhuster = 37,5%.

2. Krankenhäuser:

unter 54 Kranken — 28 Bacillenhuster = 51,8%.

Die Ausbeute war also nur wenig gesteigert. Es war dies von vornherein zu erwarten; denn es ist sehr naheliegend, daß nach wenigen Tagen das Interesse der sich selbst überlassenen Kranken an der Fortführung des Versuchs erlahmt, der Rahmen wird vergessen und nicht weiter behüster. Das wurde auf Befragen oft zugestanden. Dies beweist auch der Umstand, daß hierbei die quantitative Ausbeute durchaus nicht besonders viel größer war. Es genügt also im Durchschnitt eine Exposition von 3 Tagen völlig, um die Frage, ob der Kranke zur Zeit bacillenhaltige Tröpfchen verstreut, zu entscheiden.

Weiter interessiert die Frage, von welchen Umständen überhaupt die Verstreung von Bronchialtröpfchen abhängig ist, und welchen Einfluß Zeit, Körperhaltung, Alter, Geschlecht auf den Verstreungsumfang haben.

Zahlreiche Vergleiche von Tröpfchenbefunden und klinischer Untersuchung führten zu dem Resultat, daß 3 Forderungen erfüllt sein müssen, damit überhaupt Bronchialtröpfchen verstreut werden.

1. Der allgemeine Kräftezustand muß eine kräftige Hustenbewegung zulassen;

2. Der Stimmritzenschluß darf nicht behindert sein;
3. Die Bronchialschleimhaut muß sich in einem katarrhalischen Zustand befinden.

Weiter ist zur Förderung von Bronchialtröpfchen nichts nötig. Mundtröpfchen werden viel häufiger verschleudert, beim Sprechen, Niesen, oder wenn bei Hustenstößen zu Beginn die Lippen geschlossen gehalten und unter dem Druck der exprimierten Luft plötzlich geöffnet werden. Da sie aber einmal nur sehr selten und wenig Tuberkelbacillen enthalten, andererseits meistens zur Inhalation viel zu groß sind, so sind sie für die Übertragung bei Tuberkulose, wie schon gesagt, unwichtig und verwirren nur die Beurteilung.

Zu den drei Forderungen sei folgendes bemerkt:

1. Schwerkranke, die sehr kurzatmig sind, sich vor Schwäche im Bett nicht aufzurichten vermögen, nur schwache Hustenstöße hervorbringen, fördern überhaupt keine Bronchialtröpfchen. Die Geschwindigkeit des Luftstroms bleibt selbst auf der Höhe der Expirationsleistung offenbar zu gering, um Bronchialtröpfchen abzulösen, sicherlich unter der erforderlichen Geschwindigkeit von etwa 30 m/s. Es ist eben für einen Expirationsdruck, der zur Ablösung von Bronchialtröpfchen führt, eine nicht unerhebliche Muskelanspannung erforderlich.

2. Daß der Stimmritzenschluß nicht behindert sein darf, ist durch ältere Untersuchungen bereits klargelegt. Ziesché wies besonders darauf hin, daß Phthisiker mit Kehlkopftuberkulose durchaus nicht vorzugsweise Bacillenhuster sind, wie man vielleicht von vornherein annehmen könnte. Meist hört man sofort am matten unscharfen Hustengeräusch, daß ein exakter Stimmritzenschluß nicht möglich ist. Bei 13 Kehlkopfkranken fand ich trotz mehrfacher Untersuchung überhaupt keine Verstreuung von Bronchialtröpfchen. Nur in drei weiteren Fällen wurden ganz vereinzelt Bronchialtröpfchen festgestellt, 2 davon mit positivem spärlichen Bacillenbefund (bis zu 10 Bacillen). Der eine dieser Kranken behustete versuchsweise ein Meerschweinchen, doch reichte die Verstreuung in  $\frac{1}{4}$  Stunde nicht aus, das Tier zu infizieren. Ziesché hat seiner Zeit unter 11 Kehlkopfphthisikern dreimal ganz spärliche Bacillenverstreuer gefunden. Die Infektionsgefahr auf dem Wege der Inhalation ist bei ihnen also sicherlich geringer als bei anderen Phthisikern; daher ist der Kehlkopfspezialist nicht so gefährdet wie z. B. der Röntgenologe, der den Patienten bei der Durchleuchtung husten läßt. Für letzteren Fall hat daher Kreuzfuchs<sup>25)</sup> zweckmäßigerweise den Ersatz des Hustenlassens durch Zählenlassen vorgeschlagen.

3. Praktisch besonders wichtig ist, daß ein Katarrh der Luftwege vorhanden sein muß und zwar ein feuchter Katarrh; trockener Reizhusten fördert keine Bronchialtröpfchen. In einem chronischen Reiz-

stadium befindet sich wohl fast jede Phthisikerlunge, und umschriebene katarrhalische Veränderungen der Bronchialschleimhaut, so daß Schleim gebildet wird, sind meistens vorhanden. Das braucht aber nicht immer zur Verstreung von Bronchialtröpfchen zu führen, sondern eine Disposition dazu liegt meistens erst dann vor, wenn der Bronchialschleim schon bis dicht unterhalb der Stimmbänder gelangt ist, wo die physikalischen Vorbedingungen zur Loslösung in Tröpfchenform am besten erfüllt sind. Daraus ergibt sich als Folgerung, daß sobald durch eine Reihe von Hustenstößen der Schleim an dieser Stelle entfernt ist, die Verstreung für einige Zeit aufhört; der Patient hat „abgehustet“. Auch bei sehr reichlicher Schleimbildung und masserhafter Expektion findet meist keine Bildung von feinen Bronchialtröpfchen statt, sondern es werden nur große Sputumballen entleert. Im Grunde genommen sind natürlich die Bronchialtröpfchen dem Material und der Zusammensetzung nach nichts anderes als kleinste Sputumballen, die eben nur durch ihre Flugfähigkeit und dadurch, daß sie direkt inhaliert werden können, besonders gefährlich sind. Trotzdem besteht kein Parallelismus zwischen Sputumabsonderung und Bronchialtröpfchenbildung; bei reichlichem Sputum fehlt oft jede Verstreung, andererseits fand ich mehrere Kranke, die gar kein Sputum auswarfen — manche Kranke verschlucken es —, aber doch bacillenhaltige Bronchialtröpfchen aushusteten. Schon *Blume*<sup>26)</sup> fand dies 1905 in 4 Fällen. Meistens sind physikalische Zeichen eines bestehenden Katarrhs vorhanden. Gelegentlich kann es auch vorkommen, daß das Sputum frei von Bacillen ist, daß aber in den Tröpfchen trotzdem Bacillen verstreut werden und umgekehrt. All dies aber nur bei Kranken, deren Sputumbefund auch sonst ungleichmäßig und im ganzen gering ist. Sonstige Kriterien eines Verdachts auf Tröpfchenverstreung ließen sich trotz zahlreicher vergleichender Untersuchungen nicht gewinnen; auf das Stadium der Krankheit kommt es wenig an; im ersten Stadium gibt es ebenso starke Bacillenhuster wie im dritten; auch die cirrhotischen Formen zeigten gar nicht selten gefährliche Verstreung.

Mit der Notwendigkeit des Vorhandenseins eines Katarrhs der Luftwege hängt es zusammen, daß der Prozentsatz an Bacillenhustern deutlichen und starken jahreszeitlichen Schwankungen unterliegt. Im Sommer und Herbst ist die Verstreung gering, erst im Spätherbst wird sie stärker, um im Winter, aber auch noch bis ins Frühjahr hinein, ihren größten Umfang zu erreichen. Sicher spielt die Abhärtung der Kranken, wie sie in den Heilstätten systematisch betrieben wird, dabei eine wichtige Rolle.

Damit kommen wir zur Frage der Verstreungsschwankungen bei den gleichen Patienten. Auch hier steht die Verstärkung durch den akuten Katarrh ganz im Vordergrund, der wiederum von Jahreszeit

und Witterung weitgehend abhängig ist. Die Kranken wissen selbst ganz gut, welches Wetter ihnen frische Katarrhe bringt. Sie erkennen den Wert der Abhärtung. Und wie im Laufe der Heilstättenbehandlung Husten- und Sputumabsonderung abnehmen oder gar aufhören, so geht auch die Verstreuung von Bronchialtröpfchen zurück, — um allerdings oft genug später, sobald der Kranke wieder draußen in der Arbeit steht, von neuem aufzuflackern.

Auch Tagesschwankungen sind deutlich. Untersucht man eine größere Anzahl Patienten (50—100) 3 mal am gleichen Tage, und zwar morgens früh, mittags und gegen Abend, so findet man, daß die stärkste Verstreuung morgens früh nach dem Aufstehen stattfindet; mittags kaum die Hälfte davon, abends wieder stärker. Schon Moeller betont ähnliche Unterschiede. Daß auch die Körperhaltung von großem Einfluß ist, wurde bereits früher erwähnt. Körperliche Bewegung, der Einfluß von Kälte, von bewegter Luft, kurz das Aufsein wirkt begünstigend auf die Verstreuung ein, während feste Bettruhe die Verstreuung vermindert. Bei der Bettruhe kommt noch dazu, daß der Kranke im Liegen — falls er sich zum Husten nicht aufrichtet — keine hinreichend kräftigen Hustenstöße zu fördern vermag. Versuchsweise wurden einige Patienten, die sonst im Aufsein regelmäßig Bacillen verhusteten, einen Tag lang ins Bett gelegt, wo sie ohne sich aufzurichten Rahmen behusteten: Sie verstreuten nur bacillenfreie Mundtröpfchen. Das wird nicht immer so sein, weist aber auf die Bedeutung der Körperhaltung hin. — Das Geschlecht scheint keinen deutlichen Einfluß auf die Verstreuung auszuüben. Das Alter spielt bei Erwachsenen wohl auch nur eine geringe Rolle; es liegt wohl an der Art des Krankmaterials, daß die meisten Bacillenhuster zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr standen. — Von größter Wichtigkeit erscheint die Frage, wie lange überhaupt bei einem Patienten eine Verstreuungsperiode dauert. Dazu waren laufende Nachkontrollen erforderlich, viele Monate lang. Es ergab sich, daß die Kranken, welche überhaupt Bacillenhuster waren, diese Eigenschaft meistens mit großer Gleichmäßigkeit behielten. Dabei kam allerdings der Umstand zu Hilfe, daß die Untersuchungen im Sommer (Juni) also einer verstreuungsarmen Jahreszeit begannen, und sich bis in den darauf folgenden März erstreckten, also einer Jahreszeit mit weit stärkerer Verstreuung. Würde man diese Kranken weiter verfolgen, so fände man mit großer Wahrscheinlichkeit, daß ein erheblicher Teil von ihnen im Laufe des Frühlings wieder negativ wird, aber möglicherweise im darauf folgenden Winter von neuem Bacillen verhustet. Eine Patientenliste, in welcher der erste und der letzte Untersuchungsmonat aufgeführt ist, und außerdem der Monat, in dem der Umschlag ins Negative erfolgte, füge ich hier an.

Tabelle VI. Sommer 1920 bis Frühjahr 1921.

Patient	Erste Untersuchung	Umschlag ins Negative	Letzte Untersuchung
1.	8. IX. 20 +	—	28. X. 20 +
2.	27. X. + + +	—	3. XII. +
3.	8. IX. +	—	26. XI. + + + (akuter Katarrh)
4.	16. VI. + + +	—	30. VI. +
5.	21. IX. +	—	18. II. 21 +
6.	Juli +	Januar 21	—
7.	26. XI. + + +	—	Januar 21 +
8.	26. XI. + +	—	5. I. +
9.	26. XI. +	—	11. I. + +
10.	14. VI. + +	—	9. VII. 20 +
11.	19. VII. +	20. VIII.	Febr. 21 neg.
12.	22. IX. + +	—	22. I. +
13.	22. IX. +	Januar 21	—
14.	22. IX. +	Januar 21	—
15.	8. IX. +	—	Januar 21 +

Anderseits ließ sich vermuten, daß andere Phthisiker, die im Sommer keine Bacillen verhussteten, im Laufe des Winters positiv werden würden. Zu einer derartigen Versuchsreihe wurden einige Patienten herangezogen, die im Sommer zwar auch vereinzelte Bronchialtröpfchen verstreuten, jedoch in diesen niemals Bacillen. Von 15 untersuchten Kranken wurden 6 im Laufe des Winters zu Bacillenhustern.

Tabelle VII. Sommer 1920 bis Frühjahr 1921.

Patient	Erste negative Untersuchung	Umschlag in das Positive	Negativ geblieben
1.	} Juni 1920	Februar 1921	—
2.		Februar	—
3.		—	Februar
4.		Februar	—
5.		Februar	—
6.	} Juli	März	—
7.		—	} Februar
8.		—	
9.		—	
10.	} September	—	—
11.		März	—
12.		März	—
13.	} November	—	März
14.		—	Februar
15.		—	Februar

Des weiteren bleibt aber noch die Frage offen, ob von den Bacillenhustern auch in kurzer Zeit eine erhebliche Anzahl solcher Tröpfchen verstreut werden, die auf dem Inhalationswege eine Lungeninfektion

möglich machen. Dazu gehört, daß diese Bronchialtröpfchen nur einen sehr geringen Durchmesser haben, aber trotzdem eine nicht gar zu geringe Anzahl Tuberkelbacillen in sich tragen. Die feineren Bronchialverzweigungen tragen anfangs noch ein einreihiges Flimmerepithel, im weiteren Verlauf jedoch tritt das respiratorische Epithel auf, und zwar noch bei einem Durchmesser von ungefähr 500  $\mu$ . Sollen die aspirierten Tröpfchen bis in feinste Bronchiolen gelangen, — was aber zum Zustandekommen einer Infektion durchaus nicht erforderlich ist — so dürfen sie zum mindesten einen Durchmesser von 500  $\mu$  nicht überschreiten. Dabei ist noch zu beachten, daß, wie schon früher erwähnt, ein auf dem Objektträger niedergeschlagenes Tröpfchen einen größeren Durchmesser hat als das gleiche Tröpfchen im Fluge. Die Flugfähigkeit eines 500  $\mu$  großen Tröpfchens ist zweifellos vorhanden; daß die Schwebefähigkeit keine lange ist, erscheint unwichtig, da ohnehin die Hauptgefahr in der unmittelbaren Wirkung des Hustenstoßes selbst liegt. Will man eine Grenze festlegen, so erscheint mithin der Durchmesser von 500  $\mu$  am ungezwungensten, wenn man sich auch stets vergegenwärtigen muß, daß sicherlich noch viele Tröpfchen zwischen 300 und 500  $\mu$  wegen ihrer Größe von der Schleimhaut der großen Bronchien abgefangen werden.

Um festzustellen, ob überhaupt genügend Tröpfchen von höchstens 500  $\mu$  Durchmesser mit einer nennenswerten Zahl von Tuberkelbacillen in kurzer Zeit verhuschet werden, waren umfangreiche Zählungen und Messungen aller Bronchialtröpfchen erforderlich, die sich bei den Hustenstößen der Kranken in 3—4 Tagen auf den 3 Objektträgern des Versuchsrahmens niederschlugen. Die Tröpfchendurchmesser wurden mit Okularmikrometer bei schwacher Vergrößerung gemessen, ein Teilstrich entsprach 25  $\mu$ ; die Abrundung auf ein vielfaches von 25  $\mu$  erschien zur Größenbestimmung meist ausreichend, da einerseits Bronchialtröpfchen unter 100  $\mu$  ziemlich selten sind, andererseits viele Tröpfchen beim Aufprall keinen völlig kreisförmigen, sondern ovalen oder unregelmäßigen Rand bekommen, so daß eine Schätzung nicht zu vermeiden ist. In einzelnen Fällen findet man neben diesen größeren auch ganz kleine Tröpfchen abwärts bis zu etwa 20  $\mu$  Durchmesser, die unter Öl-immersion gefunden und gemessen werden müssen. Die Auszählung der in den Tröpfchen enthaltenen Tuberkelbacillen erfolgte stets mit Kreuztisch. Dabei sieht man, daß die Bronchialtröpfchen zwar nicht alle, aber — wenn überhaupt — in der überwiegenden Mehrzahl Tuberkelbacillen enthalten. In den allerkleinsten Tröpfchen mit einem Durchmesser von 15—20  $\mu$  findet man fast immer nur je einen Bacillus; bis zu 100  $\mu$  dann etwas mehr, gelegentlich 15, 17 sogar 30 Bacillen; zwischen 100 und 500  $\mu$  steigt die Bacillenzahl deutlicher an, bleibt aber meistens auch unter 100, steigt gelegentlich bis zu 250, auch 380,

ausnahmsweise fanden wir 684 und 845 Bacillen. — Die größeren Bronchialtröpfchen über 500  $\mu$  bis über 2 mm im Durchmesser zeigen unverhältnismäßig größere Bacillenzahlen. Man findet sehr oft mehr als 100 Bacillen, nicht selten mehr als 1000; ich nenne Zählungen wie:

Durchmesser in $\mu$ . . . .	750	825	875	1125	1200	1325
Tuberkelbazillen: . . . .	1497	7782	1261	23448	4919	3075

Aber diese Tröpfchen sind sicherlich zu groß und zu schwer, um bis in tiefere Luftwege aspiriert zu werden; vielleicht, daß sie auf lädierter Rachen-, Tracheal- oder Bronchialschleimhaut gelegentlich Infektionen bewirken. Aber um auf dem Digestionsweg Schaden anzurichten, sind die Bacillenmengen immer noch viel zu klein. Selbst ein Meer schweinchen bedarf zu solcher Infektion weit größerer Dosen. Diese großen Bronchialtröpfchen müssen also für die Infektionsfrage als weit unwichtiger betrachtet werden als die kleinen Tröpfchen mit ihren spärlichen Bacillen. Die Mehrzahl der Bronchialtröpfchen ist jedoch kleiner als 500  $\mu$ ; des öfteren wird die 500  $\mu$ -Grenze überhaupt nicht überschritten. Wichtiger ist die Frage nach der Minimalgrenze. Die überwiegende Mehrzahl der Fälle zeigt keine oder nur ganz wenige Tröpfchen unter 100  $\mu$  Durchmesser. Kleinere Tröpfchen als 15—20  $\mu$  habe ich niemals finden können, und Chaussé irrt sicherlich, wenn er die Durchmesser gefährlicher Tröpfchen auf 2—20  $\mu$  schätzt. Er überträgt dabei offenbar die Verhältnisse eines künstlichen Sprays ohne weiteres rein theoretisch auf menschliche Hustentröpfchen, was nicht zulässig ist; erst Messung und Zählung ist entscheidend. — Hin und wieder kommen Befunde vor, wo man auch in reichlicher Anzahl ganz kleine Tröpfchen findet.

Folgende typische Befunde positiver Bronchialtröpfchen auf 3 Objektträgern mögen die Mannigfaltigkeit der Formen erläutern:

1. mäßige Verstreuung großer und kleiner Tröpfchen.
 

Durchmesser	über 500 $\mu$	6 B. Tr.	233 Bac.
	100—500 $\mu$	7 B. Tr.	103 „
2. mäßige Verstreuung hauptsächlich große Tröpfchen.
 

	über 500 $\mu$	10 B. Tr.	2265 Bac.
	100—500 $\mu$	5 B. Tr.	38 „
3. stärkere Verstreuung, hauptsächlich kleine Tröpfchen
 

	über 500 $\mu$	6 B. Tr.	809 Bac.
	100—500 $\mu$	20 B. Tr.	864 „
4. sehr starke Verstreuung, meist kleine und kleinste Tröpfchen.
 

	über 500 $\mu$	39 B. Tr.	16428 Bac.
	100—500 $\mu$	306 B. Tr.	6892 „
	unter 100 $\mu$	74 B. Tr.	232 „

Berücksichtigt man, daß die großen Tröpfchen als weniger gefährlich betrachtet werden müssen, so sind die kleinen Bacillenzahlen im Vergleich zu den Sputumbefunden, wo ein einziger Tropfen Millionen von Bacillen enthalten kann; und diese wenigen Bacillen wären ganz bedeutungslos, wenn sie nicht inhaliert würden.

Niemals kommt es vor, daß ausschließlich Tröpfchen unter  $100 \mu$  verstreut werden, sondern stets sind dann auch genügend größere Tröpfchen von  $100-500 \mu$  Durchmesser vorhanden. So wichtig und gefährlich auch an sich das Vorkommen dieser kleinsten immer noch bacillenhaltigen Tröpfchen für die Übertragung ist, kann man sie daher in der täglichen Untersuchungspraxis doch unberücksichtigt lassen, weil sie eben niemals isoliert vorkommen. Man spart dadurch viel Zeit. Denn drei auch mit kleinsten Tröpfchen stark beschickte Objektträger unter Ölimmersion mit Kreuztisch durchzumustern und auszuzählen, erfordert 10–20 Arbeitsstunden; ein derartiger Zeitaufwand für die Untersuchung eines verdächtigen Patienten ist sowohl dem Arzt als auch der Untersuchungsstation unmöglich. Im Gegensatz dazu sind Bronchialtröpfchen gefärbt bis zu  $100 \mu$  herunter für das bloße Auge noch deutlich zu erkennen, und auch die gewählte maximale Durchmessergränze von  $\frac{1}{2}$  mm läßt sich bei geringer Übung nach Augenmaß, nötigenfalls durch Vergleich mit einem Millimetermaßstab, sehr sicher bestimmen. Die Mundtröpfchen, die an ihrer viel schwächeren Färbung sofort zu erkennen sind, läßt man unberücksichtigt. So überblickt man rasch alles Notwendige, und erspart sich weiter einen großen Teil der Arbeit dadurch, daß man auf das im allgemeinen nicht erforderliche Auszählen der Bacillen verzichtet, und nur bei jedem Bronchialtröpfchen feststellt, ob es Tuberkelbacillen enthält oder nicht. Zur ganzen Durchmusterung aller 3 Objektträger braucht man dann im Höchsthalle 60 Minuten, bei mäßiger Verstreung sehr viel weniger; wobei man sich allerdings darüber klar sein muß, daß man nicht restlos alles gezählt hat, was vielleicht noch gefährlich sein könnte.

Lassen wir für den praktischen Gebrauch die Zählungen der kleinsten Tröpfchen unter  $100 \mu$  unberücksichtigt und schalten wir die Fälle, in denen fast ausschließlich große Tröpfchen über  $500 \mu$  verstreut werden, als unwesentlich aus, so bleiben die Tröpfchen von  $100-500 \mu$  übrig, die immerhin den Hauptanteil der auf den Objektträgern befindlichen Tröpfchen ausmachen. Diese Fälle gliedern sich nach der Anzahl der bacillenhaltigen Bronchialtröpfchen in zwei Gruppen. Die eine zeigt nur wenige derartige Tröpfchen, so daß man anzunehmen berechtigt ist, daß diese Kranken nicht in der Lage wären, bei einer etwa 1 stündigen Behustung ein Meerschweinchen zu infizieren. Sind sie auch nicht ungefährlich, so bilden sie doch zur Zeit keine große Gefahr, so daß es genügt, sie als „verdächtig“ mehrmaligen Untersuchungen in etwa monat-



lichen Abständen und beim Auftreten frischer Katarrhe zu unterziehen, um sicher zu sein, daß der Umfang der Verstreung nicht zunimmt. Bei der zweiten Gruppe von Kranken findet man dagegen in reichlicherer Anzahl kleinere bacillenhaltige Tröpfchen, etwa 20—100; derartige Bacillenhuster infizieren Meerschweinchen mit großer Sicherheit in kurzer Zeit, wir sind also gezwungen, sie auch im Hinblick auf die Menschen, die sich ständig in ihrer Nähe aufhalten als „gefährlich“ zu bezeichnen. Selbstverständlich ist das eine wenig scharfe Klassifizierung, durch die sich der behandelnde Arzt nicht gebunden zu fühlen braucht.

Es bleibt noch die Frage, wie bei einer solchen groben Scheidung in „verdächtige“ und „gefährliche“ Verstreuer sich das Verhältnis der beiden Gruppen zueinander zahlenmäßig gestaltet. Selbst eine ungefähre Schätzung müßte sich indeß auf ein sehr großes Zahlenmaterial stützen. Ich habe den Eindruck, daß man unter der Masse der gleichzeitig vorhandenen Phthisiker nur einen kleinen Teil, etwa  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{8}$  aller Bacillenhuster als „gefährlich“ zu bezeichnen gezwungen ist, so daß bei zu Grundlegung von etwa 20—40% Bacillenhustern kaum mehr als 5% der vorhandenen Phthisiker als zur Zeit gefährliche Bacillenhuster in Frage kommen werden.

Diese Verstreuer aber zu ermitteln, ist von großer Wichtigkeit und ohne besondere Schwierigkeit. Der Arzt braucht nur einen der geschilderten (oder einen improvisierten) Hustenrahmen und ferner ein Mikroskop zu seiner Verfügung zu haben, dann ist er in der Lage, die Untersuchung selbst auszuführen. Eine große Erleichterung wäre es, wenn derartige „Apparate zur Untersuchung von Hustentröpfchen“ oder kurz „Hustenrahmen“ (neben den Sputumversandgefäßen) in den Apotheken vorrätig gehalten werden könnten. Dorthin bezieht der Arzt den Rahmen, läßt ihn vom Kranken 3 Tage besonders in den Morgenstunden (!) behusten und sendet ihn dann der zuständigen Untersuchungsstation, die ihm den Befund mitteilt. Ist das Resultat stark positiv, so sind besondere Maßnahmen erforderlich.

Die Entscheidung, worin diese Maßnahmen bestehen, ist Sache des Arztes bzw. der Fürsorgestelle, und wird je nach den vorliegenden Verhältnissen verschieden sein müssen. In vielen Fällen wird Aufklärung und Belehrung darüber ausreichen, daß für den Kranken Entfernung auf Armlänge — Kopf abwenden — Hand vor den Mund halten — während der Hustenstöße erforderlich ist; für den Gesunden Abstand halten, Abwenden und ev. Atemanhalten; und daß durch diese einfachen Vorschriften die Tröpfcheninfektion verhütet werden kann. Allerdings genügt dies nur, wenn der Kranke und seine Umgebung verständig und interessiert sind und wenn die sonstigen Verhältnisse günstig liegen. Ist die Wohnung eng und übervölkert, sind kleine Kinder da, hat der Kranke womöglich nicht einmal ein eigenes Bett, so sind energischere

Maßnahmen erforderlich; sei es nun, daß das Kind oder daß der Kranke zeitweise aus der Familie entfernt wird — vielleicht wird das nur während der Wintermonate, wo die Verstreuung besonders stark ist, erforderlich sein; — sei es, was besonders wichtig ist, daß man den Zuzug solcher Kranken in gesunde Familien hinein verhindert [Hamburger<sup>27)</sup>].

Gesetzgeberische Maßnahmen als Grundlagen für derartige Entscheidungen, am besten in der Form eines Tuberkulose-Fürsorge-Gesetzes im Sinne A. Kayserlings<sup>28)</sup>, erscheinen allerdings unentbehrlich. Dann aber wird es gelingen, mit der hier vorgeschlagenen grundsätzlichen Erweiterung unserer diagnostischen Untersuchungen eine der wichtigsten und bisher zu wenig beachteten Infektionsquellen gründlicher als bisher zu erfassen und die durch diese drohende Gefahr weitgehend einzuschränken. Das würde in der Tuberkulose-Bekämpfung sicher einen guten Schritt vorwärts bedeuten.

Vorstehende Arbeit wurde mit Mitteln der Robert Koch-Stiftung zur Bekämpfung der Tuberkulose ausgeführt.

#### Literaturverzeichnis.

- 1) Schloß, *Jahrb. f. Kinderheilk.* 1885 u. 1917 und *Berl. klin. Wochenschr.* 1917, Nr. 48, 49, 50. — 2) Hamburger und Müllegger, *Wien. klin. Wochenschr.* 1919, S. 33. — 3) Unverricht, *Berl. klin. Wochenschr.* 1920, Nr. 43, S. 33. — 4) Dietsch, *Brauers Beitr.* 25. — 5) Peyser, *Wien. Wochenschr.* 1920, Nr. 23. — 6) Albrecht, E., *Frankfurter Zeitschr. f. Pathol.* Nr. 1. — 7) Albrecht, H., *Wien. klin. Wochenschr.* 1919, Nr. 10. — 8) Kuss, *L'hérédité parasitaire de la Tb. humaine.* Paris 1898. — 9) Ghon, *Der primäre Lungenherd.* Wiesbaden 1912. Ferner Ghon u. Potoschnig, *Brauers Beitr.* 40, H. 1 u. 2, S. 87. — 10) Koch, R., *Die Ätiologie der Tuberkulose* 1884, S. 79. — 11) Heymann, *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* 30. s. auch Flügge, *Die Verbreitungsweise und Bekämpfung der Tuberkulose.* Leipzig 1908. — 12) Moëller, *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* 32, 205. — 13) Chausse, *Ann. de l'inst. Pasteur* 1914. — 14) Chausse, *Ann. de l'inst. Pasteur* 1916 u. *Bull. Pasteur* 15, 33. 1917. — 15) Hara, *Baumgartens Arbeiten* 7, 1911. — 16) Calmette, *L'infection bacillaire de la tuberculose.* Paris 1918. — 17) Heymann, *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* 30. 1897 und 38. 1901. — 18) Ziesché, *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* 57, 50. 1907. — 19) Aron, *Virchows Archiv* 129, 429. 1892 u. *Zeitschr. f. klin. Med.* 54, 136. 1904. — 20) Nenninger, *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* 38, 94. 1901. — 21) Geigel, *Virchows Archiv* 161, 173. 1900. — 22) Magne u. Chausse, *Archiv med. exper. et d'annal. Path.* Nr. 3, 1916. — 23) Königer, *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* 34, 119. 1900. — 24) Hippke, *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* 91, 330. 1920. — 25) Kreuzfuchs, *Dtsch. med. Wochenschr.* 1920, S. 1145. — 26) Blume, *Berl. klin. Wochenschr.* 1905, S. 1072. — 27) Hamburger, *Wien. klin. Wochenschr.* 1914, S. 467. — 28) Kayserling, A., *Die Bekämpfung der Tuberkulose durch die Gesetzgebung.* Referat Sept. 1920. *Öffentl. Ges.-Pfleger.* S. 397. 29) Heymann, *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* 60. 490. 1908.

[Aus dem Hygienischen Institut der Universität Basel].

## Der Gehalt des Blutserums an artspezifischem Eiweiß.

Von  
R. Doerr und W. Berger.

Das Blutplasma enthält bekanntlich Eiweißstoffe, welche Antigenfunktionen besitzen und mit ihren Antikörpern artspezifisch reagieren. Für den Nachweis dieser artspezifischen Proteine stehen drei Methoden: die Präzipitation, die Komplementbindung und der anaphylaktische Versuch zur Verfügung, die sich in quantitativen Abstufungen ausführen lassen, so daß die Ergebnisse nicht nur über die Existenz eines bestimmten artspezifischen Plasma- oder Serumeiweißes Aufschluß bieten, sondern auch eine Aussage über seine Menge — oder unpräjudizierlich ausgedrückt — über seine Wirkungsstärke gestatten. Speziell das anaphylaktische Reihenexperiment ermöglicht sehr exakte Messungen, wenn man gewisse Kautelen anwendet und als positives Resultat nur den Tod im akuten Schock bezeichnet (Doerr und Russ). Da von den Eiweißantigenen und ihren Antikörpern nichts bekannt ist als ihre Wechselbeziehung, die eben in den drei genannten Reaktionen manifest wird, erscheint es selbstverständlich, daß alle maßanalytischen Untersuchungen auf diesem Gebiete nur darauf hinauslaufen können, daß man eine Reaktionskomponente an der anderen mißt, daß man also das Antigen bei konstantem Antikörper variiert oder umgekehrt eine bestimmte Antigenmenge als Standard wählt und ihr Verhalten zu gesetzmäßig abnehmenden Antikörperquanten prüft.

Bei der Anwendung dieses durch den derzeitigen Stand unseres Wissens oktroyierten Schemas auf die Eiweißantigene der Blutsra und ihre Antikörper ist man stets\*) von der unbewiesenen Voraussetzung

\*) Eine Ausnahme bildet in dieser Beziehung nur Thomsen, der es als wichtig bezeichnet, zu messenden Versuchen über Anaphylaxie stets das Serum eines bestimmten Aderlaßblutes zu benutzen und in zugeschmolzenen Eprovetten aufzubewahren. Als Grund führt Thomsen an, daß die für die Sensibilisierung wie für die Schockauslösung wichtige Serumfunktion, „wie bekannt“, an die Globuline geknüpft ist und daß die Menge der Globuline bei den einzelnen Pferden nicht unbedeutend variieren kann. „nicht am wenigsten während einer Immunisierung mit (Diphtherie-) Toxin“. Experimentelle Belege für diese, wie sich zeigen wird, wichtige, aber nicht ganz zutreffend begründete Ansicht werden nicht angeführt. (Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 27, 1917, S. 216.)

ausgegangen, daß die Blutsera verschiedener Individuen der gleichen Spezies denselben Gehalt an artspezifischem Protein aufweisen. Man charakterisiert z. B. den Wirkungsgrad eines Pferdepräzipitins durch die Angabe, sein Titer betrage 1 : 1000 und meint damit, daß 0,1 ccm eines solchen präzipitierenden Antiserums noch mit 1000fach verdünntem Pferdeserum einen deutlichen Niederschlag gibt; oder es wird festgestellt, daß 0,00001 ccm Pferdeserum gerade noch ausreicht, um ein Meerschweinchen aktiv anaphylaktisch zu machen. Diese und analoge Behauptungen haben natürlich nur dann einen Sinn, wenn Pferdeserum als spezifisches Eiweißantigen immer gleich intensiv wirkt; andernfalls wäre ja der Maßstab veränderlich, die Messung somit nicht reproduzierbar. Man hat indes anscheinend die Konstanz der Antigenfunktion des Blutserums einer bestimmten Tierart a priori nicht angezweifelt, weil die Blutflüssigkeit ihre physikalische Beschaffenheit nicht minder wie ihre chemische Zusammensetzung mit großer Zähigkeit festhält und weil insbesondere auch der Gesamt-Eiweißgehalt selbst unter pathologischen Bedingungen nur innerhalb relativ enger Grenzen schwankt; daß unter diesen Umständen gerade das für die betreffende Tierart spezifische Bluteiweiß stärkeren Veränderungen unterworfen sein könnte, war ein fernab liegender Gedanke. Dazu kam noch ein weiteres Moment. Das Studium der Anaphylaxie hatte ergeben, daß sogar die Antigenwerte verschiedener Serumarten anscheinend fast keine Differenzen aufweisen. Besredka und Steinhardt fanden, daß sich die geringste Menge Pferdeserum, welche subcutan injiziert Meerschweinchen noch deutlich überempfindlich macht, auf 0,00001 ccm beläuft, und denselben Wert ermittelten Doerr und Russ für Rinderserum, H. Pfeiffer für Schweine- und Menschenserum. Es gewinnt also fast den Anschein, als ob alle Säuger einen identischen Spiegel von artspezifischem Eiweißantigen in ihrem Blutplasma aufrecht erhalten, so wie sie ja auch hinsichtlich des osmotischen Druckes ihrer Blutsera außerordentlich übereinstimmen. Wenn aber schon verschiedene Tierarten so wenig voneinander abweichen, mußte wohl die Annahme erheblicher Unterschiede innerhalb derselben Spezies eo ipso als unwahrscheinlich gelten.

Die angeführten Argumente sind gewiß bestechend. Es fragt sich nur, ob die bisher angestellten Messungen den erforderlichen Grad von Genauigkeit besitzen und ob nicht doch auch widersprechende Daten in der Fachliteratur vorliegen. Die erste Frage darf — worauf wir hier nicht näher eingehen wollen — rundweg verneint werden. Was die zweite anlangt, sei daran erinnert, daß Rosenau und Anderson 10 mal weniger Pferdeserum benötigten als Besredka und Steinhardt, um Meerschweinchen aktiv gegen Pferdeserum zu präparieren (0,000001 ccm). Da die präparierende (sensibilisierende) und die schockauslösende Funk-

tion nur verschiedene Formen der Antigenwirkung einer einheitlichen Substanz (des Anaphylaktogens) sind (Doerr und Russ), kann man erwarten, daß es auch einem oder dem anderen Experimentator aufgefallen sein müßte, daß gleichartig sensibilisierte Meerschweinchen auf verschiedene Proben einer und derselben Serumart ungleich stark reagieren. Das war nun auch de facto der Fall. Gleich im Beginne der Anaphylaxieforschung hatte sich gezeigt, daß aktiv präparierte Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Reinjektion von 5 ccm Pferdeserum in verschiedenen Laboratorien verschieden empfindlich waren; Besredka und Steinhardt registrierten bei dieser Versuchsanordnung eine Mortalität von nur 25%, während Otto sowie Rosenau und Anderson eine ungleich höhere Sterbeziffer beobachteten. Besredka und Steinhardt bezogen die Differenz ganz richtig auf die Unterschiede der benützten Pferdeserumproben und bezeichneten der Denkweise jener Epoche gemäß ihre Sera als weniger „toxisch“; aber Rosenau und Anderson traten ihnen entgegen und fertigten die französischen Autoren mit den Ergebnissen vergleichender Titrations ab, die man heute wohl als insuffizient bezeichnen würde.

Indes existieren solche Andeutungen nicht nur für Pferdesera, sondern auch für Menschensera. Wladyczko behauptete 1911, daß Blutsera von Syphilitikern im Anaphylaxieversuch „giftiger“ seien, als Sera von nicht syphilitischen Menschen, d. h. daß gegen Menschenserum überempfindliche Meerschweinchen durch kleinere Dosen von Luesserum als von Normalserum akut getötet werden können und W. Misch hat diese Angaben 1916 mit einer zuverlässigeren Technik und unter Ausschaltung etwaiger Fehlerquellen bestätigt. Da sich Misch überzeugen konnte, daß das Luesserum auf normale (nicht sensibilisierte) Meerschweinchen nicht stärker wirkt als nicht syphilitisches Menschenserum, so nimmt er an, „daß die Toxizität der Sera luetischer Personen lediglich auf einem vermehrten Gehalt an Eiweißsubstanzen“, insbesondere an Globulinen beruht. Wir werden auf diese Erklärung noch kurz zurückkommen und möchten hier nur den Ausdruck „Toxizität“ als irreführend und überholt zurückweisen, da er zu der Annahme verleitet, daß das Serum bzw. das in ihm enthaltene Antigen bei der Reinjektion giftig wirkt, obwohl es doch längst sicher erwiesen ist, daß erst die Reaktion des Antigens mit dem Antikörper die Schädigung involviert (Doerr).

Endlich läßt sich auch die bekannte, aber bisher noch nicht geklärte Beobachtung heranziehen, daß die Frequenz der Serumkrankheit beim Menschen nicht nur von der Individualität der injizierten Individuen (Wolff-Eisner, Eppinger, Coca) und von der Größe der eingespritzten Serumdosis (Ruffer, Daut), sondern auch von der besonderen Beschaffenheit der injizierten Sera abhängt. Zunächst be-

stehen anscheinend sehr bedeutende Unterschiede zwischen verschiedenen Serumarten, da Penna, Cuenca und R. Kraus nachzuweisen versuchten, daß Rinderserum im Gegensatze zu Pferdeserum höchst selten Serumkrankheit hervorruft, selbst wenn man Volumina bis zu 100 ccm einspritzt\*). Dann wirken aber auch verschiedene Proben von Pferdeserum ungleichartig. Das hat bereits Bujwid konstatiert, und Bokay berichtete später, daß namentlich die sofortigen Reaktionen Erstinjizierter nach gewissen Pferdeserumproben gehäuft auftreten. Allerdings lassen sich diese Erfahrungen nur unter Vorbehalt für theoretische Schlußfolgerungen verwenden, so lange nicht feststeht, daß die Serumkrankheit ebenso wie die Anaphylaxie auf der Reaktion zwischen Eiweißantigen und korrespondierendem Antikörper beruht; Coca verfißt neuerdings mit stichhaltigen Gründen den entgegengesetzten Standpunkt und faßt die Serumkrankheit mit den Arzneidiosynkrasien und dem Heufieber in eine eigene Gruppe pathologischer Phänomene zusammen, für deren Zustandekommen nicht die vorausgegangene Sensibilisierung des Organismus wie bei der Anaphylaxie ausschlaggebend ist, sondern die hereditäre Veranlagung.

Unsere Aufmerksamkeit wurde auf das durch die vorstehenden Ausführungen begrenzte Problem anlässlich eines zu anderen Zwecken unternommenen Versuches gelenkt, welcher im Prinzip darin bestand, daß wir eine gemessene Menge Menschenserum (0,05 ccm) einerseits mit 2 ccm Normalkaninchenserum, andererseits mit 2 ccm präcipitierenden Antimenschenserums vom Kaninchen versetzten und zwei Serien von gleich großen Meerschweinchen mit fallenden Dosen der beiden Reaktionsgemische subcutan präparierten. Nach Ablauf von 21—25 Tagen wurde die Hypersensibilität der Tiere gegen Menschen- und gegen Kaninchen-Serum durch intravenöse Reinjektion in der üblichen Weise geprüft.

#### Versuch I.

A) 10 ccm 200fach verdünntes Menschenserum (= 0,05 ccm) wurden mit 8 ccm 0,85% NaCl-Lösung und 2 ccm Serum eines normalen Kaninchens vermischt, so daß das Reaktionsvolumen 20 ccm betrug. Jeder Kubikzentimeter enthielt somit 0,1 ccm Kaninchenserum und 0,0025 ccm Menschenserum. Mit fallenden Dosen des Gemisches wurden nun Meerschweinchen subcutan sensibilisiert und nach 21—25 Tagen mit Kaninchen- resp. mit Menschenserum intravenös reinjiziert. Alle anderen Details sind aus Tabelle I ohne weiteres zu entnehmen (s. S. bedeutet schwere Symptome, Null soll besagen, daß das betreffende Tier nicht anaphylaktisch reagierte).

\*) Diese Angaben wurden jedoch von Netter und Cosmovici bestritten.

Tabelle I.

Prot. N. des Meer- schwein.	Präparierende Dosis		Intervall in Tagen	Reinjektions-Dosis		Resultat der Reinjektion
	Kaninchen- Normal- serum	Menschen- Serum		Kaninchen- Serum	Menschen- Serum	
1.	0,2	0,005	21	—	0,2	tot in 3 Min.
2.	0,2	0,005	21	—	0,1	s. S. überlebt.
3.	0,2	0,005	21	0,4	—	tot in 3 Min.
4.	0,02	0,0005	21	—	0,4	tot in 3 Min.
5.	0,02	0,0005	21	—	0,1	fast Null
6.	0,004	0,0001	21	—	0,4	Null
7.	0,004	0,0001	22	0,4	—	tot in 3 Min.
8.	0,004	0,0001	25	0,1	—	tot in 3 Min.
9.	0,0008	0,00002	25	0,4	—	tot in 3 Min.
10.	0,0008	0,00002	22	0,1	—	tot in 3 Min.
11.	0,00016	0,000004	21	0,4	—	Null
12.	0,00016	0,000004	25	0,4	—	Null

B) In der zweiten Hälfte des Versuches kam ein genau gleich hergestelltes Gemenge zur Anwendung, nur mit dem Unterschiede, daß nicht Normalkaninchen Serum, sondern das Serum eines mit Menscheneiweiß intensiv vorbehandelten Kaninchens G 43 benutzt wurde, welches mit Menschenserum kräftige Niederschläge gab. Es trat daher auch in der hier verwendeten Mischung Präcipitatbildung ein, doch wurde der Niederschlag durch mechanische Einwirkung zu einer homogenen, dicht getrüben Suspension verteilt, die dann zur aktiven Sensibilisierung der Meerschweinchen diente. Im übrigen wurde ganz analog vorgegangen wie sub A. Tabelle II liefert Aufschluß über das Ergebnis.

Tabelle II.

Prot.-Nr. d. Meerschw.	Präparierende Dosis		Intervall in Tagen	Reinjektionsdosis		Resultat der Reinjektion
	Kaninchen- Immun- serum	Menschen- serum		Kaninchen- serum	Menschen- serum	
1.	0,2	0,005	21	—	0,2	fast Null
2.	0,2	0,005	22	—	0,2	fast Null
3.	0,2	0,005	21	0,4	—	tot in 3 Min.
4.	0,02	0,0005	21	—	0,4	Null
5.	0,02	0,0005	21	—	0,4	Null
6.	0,02	0,0005	22	0,4	—	tot in 3 Min.
7.	0,004	0,0001	21	0,4	—	tot in 3 Min.
8.	0,0008	0,00002	22	0,1	—	tot in 3 Min.
9.	0,0008	0,00002	25	0,4	—	tot in 3 Min.
10.	0,00016	0,000004	21	0,4	—	tot in 3 Min.
11.	0,00016	0,000004	25	0,4	—	tot in 3 Min.

Vergleicht man beide Tabellen miteinander, so fällt zunächst auf, daß in der zweiten Serie kein einziges Meerschweinchen gegen Menschenserum überempfindlich war. Aber diese Erscheinung ist nichts anderes als eine Neutralisation von Eiweißantigen durch den korrespondierenden Antikörper (das zugehörige Präcipitin), wurde schon vor Jahren beschrieben (Doerr und Moldovan) und soll uns an dieser Stelle nicht beschäftigen. Dagegen muß es wohl als sehr merkwürdig bezeichnet werden, daß in der ersten Serie 0,0008 ccm Kaninchenserum notwendig waren, um die Meerschweinchen gegen Kanincheneiweiß anaphylaktisch zu machen, in der zweiten dagegen nur 0,00016 ccm; vielleicht wäre die Differenz sogar noch größer gewesen, wenn man die zweite Reihe nicht gerade bei dieser Dosis abgebrochen, sondern weiter fortgesetzt hätte. Da in jeder Serie je zwei Meerschweinchen auf die Präparierung mit 0,00016 ccm identisch reagierten, konnten Irrtümer oder Versuchsfehler wohl ausgeschlossen werden.

Eine Erklärung ist in doppeltem Sinne möglich. Entweder vermag die Reaktion mit Antigen die Proteine der antikörperhaltigen Sera gewissermaßen zu aktivieren, eine Annahme, die wegen des engen Zusammenhanges zwischen Antikörper und Eiweiß der Antisera erwogen werden mußte, oder die Sache lag einfach so, daß das Normalkaninchenserum unter den gewählten Versuchsbedingungen weit schwächer als artspezifisches Eiweiß („Kanincheneiweiß“) wirkte als das präcipitierende Immuserum des Kaninchens G 43. Die letztgenannte Alternative würde, falls sie bestätigt werden könnte, darauf hindeuten, daß gerade der Immunisierungsprozeß den Gehalt des Serums an biologisch aktiverem Eiweiß zu erhöhen imstande ist.

Es wurde daher zunächst in einem Reihenversuch ein direkter Vergleich zwischen der sensibilisierenden Kraft des Serums eines ganz ungebrauchten (auch nie zu Aderlässen benutzten) Kaninchens und des Serums eines zweiten Kaninchens S 55 angestellt, welches letzteres intensiv mit Schweineserum vorbehandelt war. Serum S 55 gab mit Schweineserum in sehr hohen Verdünnungen Präcipitation. Das subcutan injizierte Flüssigkeitsvolumen betrug bei der Sensibilisierung 2 ccm, das Intervall bis zur Reinjektion abermals 21 Tage; die Reinjektion erfolgte intravenös mit 0,4 ccm eines Normalkaninchenserums. In der folgenden Tabelle (Versuch II) sind nur die sensibilisierenden Serumdosen und der Erfolg der intravenösen Reinjektion angegeben, da alle übrigen Versuchsfaktoren bei sämtlichen Meerschweinchen identisch waren.

Die sensibilisierende Dosis für Normalkaninchenserum belief sich somit auf 0,0005 ccm, stimmte also mit dem im ersten Versuche gefundenen Wert überein; die für das Immuserum war mindestens 10 mal geringer.



**Versuch II.****A. Sensibilisierung mit Normalkaninchenserum:**

0,001 ccm	310 g	tot in 4 Minuten
0,00075 ccm	305 g	tot in 4 Minuten
0,0005 ccm	322 g	tot in 3 Minuten
0,00025 ccm	320 g	leichte Dyspnoe, Juckreiz
0,0001 ccm	300 g	Null

**B. Sensibilisierung mit Anti-Schweine-Kaninchenserum (S. 55):**

0,0005 ccm	280 g	tot in 3 Minuten
0,00005 ccm	290 g	tot in 5 Minuten

Wir gingen nun derart vor, daß wir bei einer größeren Anzahl Kaninchensera die Menge des Kanincheneiweißantigens austitrierten, aber nicht durch Bestimmung der sensibilisierenden Kraft, sondern durch Messung ihres schockauslösenden Vermögens bei Meerschweinchen, die gegen Kanincheneiweiß gleichartig sensibilisiert worden waren. Diese Variante bot den Vorteil, daß sie den nämlichen Tatbestand auf einem anderen Wege verifizierte und dadurch die Sicherheit der Ergebnisse steigerte.

**Versuch III.**

Am 10. II. 1921 wurden 17 Meerschweinchen mit je 0,02 ccm desselben, von einem ganz frischen Kaninchen stammenden Serums subcutan injiziert. 20 Tage später wurden sämtliche Tiere mit verschiedenen Kaninchensera intravenös reinjiziert und die Dosis letalis minima für jedes Kaninchenserum festgestellt.

A) Reinjektion mit dem Serum eines völlig ungebrauchten Kaninchens, an welchem insbesondere auch nie zuvor Aderlässe gemacht worden waren:

Nr.	Intravenöse Re- injektionsdosis	Gewicht des Tieres	Resultat
40	0,4 ccm	450 g	tot in 3 Minuten
41	0,3 ccm	380 g	s. S., überlebt
42	0,2 ccm	450 g	leichte Sympt., überlebt.

B) Reinjektion mit dem Serum von Kaninchen H 53, das gegen Pferdeeweiß immunisiert worden war. Das Serum war als Präcipitin fast unwirksam, enthielt also nur Spuren von Antikörper.

Nr.	Intravenöse Re- injektionsdosis	Gewicht des Tieres	Resultat
43	0,3 ccm	350 g	s. S., überlebt
44	0,2 ccm	337 g	s. S., überlebt
45	0,1 ccm	357 g	etwas Dyspn., sonst Null
46	0,03 ccm	380 g	fast Null
47	0,02 ccm	355 g	fast Null

C) Reinjektion mit Serum vom Kaninchen H 61; kräftiges Präcipitin für Menscheneiweiß (Titer 1 : 6400):

Nr.	Intravenöse Re- injektionsdosis	Gewicht des Tieres	Resultat
48	0,2 ccm	307 g	tot in 3 Minuten
49	0,03 ccm	340 g	tot in 7 Minuten
50	<b>0,02 ccm</b>	<b>422 g</b>	<b>tot in 8 Minuten</b>
51	<b>0,01 ccm</b>	<b>345 g</b>	<b>s. S., stürzt wiederholt unter Krämpfen nieder; überlebt.</b>

D) Reinjektion mit Serum vom Kaninchen H 31; kräftiges Präcipitin für Pferdeeiweiß (Titer 1 : 3200):

Nr.	Intravenöse Re- injektionsdosis	Gewicht des Tieres	Resultat
52	0,03 ccm	335 g	tot in 3 Minuten
53	0,025 ccm	290 g	tot in 3 Minuten
54	0,02 ccm	340 g	tot in 4 Minuten
55	<b>0,02 ccm</b>	<b>410 g</b>	<b>tot in 3 Minuten</b>
56	0,01 ccm	325 g	fast Null

Die Resultate gestalteten sich also ganz eindeutig. Für ein normales Kaninchenserum betrug die Dosis letalis minima **0,4 ccm** (oder 0,09 ccm pro 100 g Lebendgewicht), für die Immunkaninchensera H 61 und H 31 dagegen **0,02 ccm** (oder 0,0047 resp. 0,0048 pro 100 g); die Differenz belief sich daher fast auf das **Zwanzigfache**.

Weitere experimentelle Belege müssen einer ausführlichen Mitteilung an anderer Stelle vorbehalten werden, wo wir dann zeigen werden, daß sich die Steigerung des Gehaltes des Blutserums an artspezifischem Eiweiß auch an ein und demselben Tier nachweisen läßt, wenn man die Messungen vor und nach gewissen Eingriffen (von denen hier nur die parenterale Zufuhr artfremden antigenen Eiweißes genannt erscheint) ausführt. Ferner soll an der Hand detaillierter Versuchsprotokolle der Beweis erbracht werden, daß die Variabilität der Menge bzw. der Wirkungsstärke des artspezifischen Bluteiweißes nicht nur beim Kaninchen, sondern auch bei anderen Warmblütern, speziell beim Menschen und beim Pferde zu beobachten ist.

Was das Wesen der Erscheinung betrifft, ist es vor allem auszuschließen, daß die Steigerung der biologischen Aktivität des Blutserums einfach den Ausdruck einer Vermehrung des Gesamteiweißgehaltes des Blutplasmas darstellt.

Vergleicht man schwach wirkende normale und stark wirksame Immun-Kaninchensera im Löwesch Interferometer, so findet

man allerdings, daß die für Immunsera abgelesenen Werte um 1000 bis 2200 Trommelteile (in der 5 mm Kammer) höher sind. Auch das weniger empfindliche Pulfrichsche Eintauchrefraktometer zeigt zwischen Normalsera und Immunsera deutliche Refraktionsunterschiede, und zwar besitzen die Sera von Kaninchen, die mit Eiweißinjektionen behandelt wurden, entgegen einer kurzen älteren Mitteilung von Obermayer und E. P. Pick durchwegs einen höheren Refraktionswert. Bei 13 unbehandelten, vor der Nahrungsaufnahme untersuchten Tieren bewegte sich der Refraktionswert des Serums zwischen 46 und 54 Skalenteilen und betrug im Mittel 50 Skalenteile. Bei 5 gut präzipitierenden Immunsera wurde er zwischen 57 und 63 Skalenteilen, im Mittel bei 59,8 Skalenteilen gefunden. Die Refraktionswerte der Sera von mit Eiweiß behandelten Tieren, die nicht oder nur schwach präzipitierten, lagen zwischen obigen Zahlen z. B. bei 4 untersuchten Sera dieser Art zwischen 54 und 56 Skalenteilen, im Mittel also bei 55 Skalenteilen.

Um mit Sicherheit auszuschließen, daß diese Befunde nur einer individuellen Variabilität der Serumbeschaffenheit entsprechen, haben wir die refraktometrischen Veränderungen bei einem und demselben Tier verfolgt, indem wir bei mehreren Kaninchen Bestimmungen vor und 10 Tage nach einer parenteralen Injektion von artfremdem Serum ausführten. Stets waren Zunahmen des Refraktionswertes zu ermitteln, welche im Maximum 6 Skalenteile betrug; da aber diese Tiere schon früher immunisiert worden waren, so dürften die Differenzen gegen die ursprüngliche Norm größer gewesen sein und die beobachteten Steigerungen stellten nur den Effekt der letzten Einspritzung dar.

Nach den Untersuchungen von Reiss, Strauss und anderen Autoren werden Änderungen der Serumrefraktion in der Hauptsache durch den Eiweißgehalt des Serums bedingt. Beziehen wir obige Zunahme der Refraktion nach der Reiss'schen Skala auf Eiweiß, so erhalten wir im Gegensatz zu den gleich zu besprechenden Untersuchungen von L. Moll eine Zunahme um 1—2% Eiweiß, also um etwa  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$  des normalen Eiweißgehaltes\*). Diese Zunahme ist an sich nicht unbedeutend, im Vergleich zur Steigerung der Antigenfunktion dagegen zu gering, um eine Erklärung für die hier beschriebenen Phänomene zu liefern.

Es könnten aber qualitative Veränderungen des Bluteiweißes oder quantitative Veränderungen einzelner Eiweißkörper im Spiele sein. Schon 1904 hat L. Moll in sehr exakten Untersuchungsreihen festgestellt, daß mit Pferdeserum, Ziegenserum, Milch,

\*) Selbstverständlich wurde Erhöhung des Eiweißgehaltes durch Serumverdunstung ausgeschlossen. Das geht übrigens auch aus der mit der Eiweißvermehrung oft parallel gehenden Verschiebung des Albumin-Globulin-Verhältnisses hervor.

Kasein, Witte-Pepton, Gelatine subcutan injizierte Tiere ganz gesetzmäßig das Phänomen der Globulinvermehrung bei gleichbleibendem Eiweißgehalt des Serums darbieten. Übrigens hatte Moll bereits Vorläufer, welche die gleichen Beobachtungen machten (Seng, Atkinson, Joachim, E. P. Pick) und auch nach ihm hat dieses Thema eine Reihe von Autoren intensiv beschäftigt, denen wir wertvolle Mitteilungen verdanken (Ledingham, Banzhaf und Gibson, Hurwitz und Meyer, Meyer, Hurwitz und Taussig, Robertson, Langstein und Meyer, Glaessner, Cervello, Breinl u. v. a.). Nach der jüngsten Publikation von Reitstötter, welche übrigens von den bereits vorliegenden Ergebnissen wenig Notiz nimmt, kann das Albumin in einzelnen von Pferden gewonnenen Immunsera ganz fehlen und zur Gänze in Globulin umgewandelt sein, was sich nicht nur durch fraktioniertes Aussalzen mit Ammonsulfat, sondern auch durch Ermittlung der Goldzahlen konstatieren läßt. Reitstötter sieht in dieser Globulinvermehrung eine Wirkung des Fiebers, welches bei den Pferden durch die Immunisierung ausgelöst wird.

Wir haben diese Globulinvermehrung nach Eiweißinjektionen bei den zu den anaphylaktischen Versuchen verwendeten Sera und bei einer Reihe anderer Sera ebenfalls, aber auf anderem Wege festgestellt. Wir bedienten uns der von Nägeli und Rohrer ausgearbeiteten physikalischen Bestimmungsmethode. Das Verhältnis der Serumalbumine zu den Serumglobulinen wird dabei aus dem Refraktionswert (R) des Serums und aus seinem Viscositätswert ( $\eta$ ) ermittelt. Von unseren Untersuchungsergebnissen sei hier eine Gegenüberstellung von Normalsera und stark präcipitierenden Immunsera im Auszug wiedergegeben. Es geht daraus eine starke Globulinvermehrung von 29% auf 51% des Gesamteiweißes hervor.

	Zahl der untersuchten Sera	Albumine		Globuline	
		Mittelwerte	Grenzwerte	Mittelwerte	Grenzwerte
Normalsera	12	70,3%	62—75%	29,7%	22,5—38%
Immunsera	5	48%	40—57%	51%	42—60%

Auch bei den Globulinen deckten sich (wie beim Gesamteiweiß) die Ergebnisse der vergleichenden Untersuchung verschiedener Kaninchen mit den Resultaten fortlaufender Bestimmungen bei einzelnen Tieren. So fanden wir z. B. im Serum eines vor längerer Zeit mit Meerschweinchenserum vorbehandelten Kaninchens 60% Albumin und 40% Globulin, 10 Tage nach einer Reinjektion von 2 ccm Meerschweinchenserum dagegen 45% Albumin und 55% Globulin. In Prozenten des Serums ausgedrückt gaben die gewonnenen Resultate einen noch klareren Einblick in die stattgehabte Veränderung: vor der Injektion belief sich der

Gesamteiweißgehalt auf 6,14%, wovon 3,8% auf das Albumin, 2,46% auf das Globulin entfielen; nach der Injektion war der Eiweißgehalt auf 7,41% angestiegen, der Albuminanteil belief sich auf 3,33%, die Globulinfraction auf 4,08%. Die Albumine nahmen somit eher etwas ab; die Vermehrung des Gesamteiweißes beruhte fast zur Gänze auf der in den oben angeführten Untersuchungen wiederholt festgestellten Globulinvermehrung, die demnach nicht bloß eine relative, sondern eine absolute Vermehrung darstellt.

Nun haben Doerr und Russ 1909 aus Rinder- und Pferdeserum durch fraktioniertes Aussalzen mit Ammonsulfat ( $\frac{1}{3}$ ,  $\frac{1}{2}$ ,  $\frac{2}{3}$  und Ganzsättigung) 4 verschiedene Serumeiweißanteile isoliert und gezeigt, daß nur die leichter aussalzbaren Globuline Träger der beiden Anaphylaktogenfunktionen (der sensibilisierenden und der schockauslösenden Wirkung) waren, während sich die erst bei Ganzsättigung ausfallenden Albumine als fast völlig inaktiv erwiesen; das bei den Albuminen des Pferdeserums konstatierte schwache Sensibilisierungsvermögen wurde von Doerr und Russ auf die unreine Beschaffenheit der Präparate, d. h. auf anhaftende Globulinspuren bezogen. Doerr und Russ verwendeten zur Messung der anaphylaktogenen Funktionen den aktiv anaphylaktischen, von ihnen für solche Zwecke ausgearbeiteten und erprobten Reihenversuch. Es wurden also Meerschweinchen subcutan präpariert und intravenös reinjiziert und einerseits die kleinste sensibilisierende Dosis, andererseits die geringste akut tödliche Reinjektionsdosis für jede Eiweißfraction wie auch für das Gesamtserum festgestellt. Das Intervall (die Inkubationsperiode der aktiven Anaphylaxie) wurde konstant gehalten, um Vergleiche zu ermöglichen, und relativ kurz (mit 14 Tagen) bemessen. Diese Resultate wären geeignet, auf die beobachteten Unterschiede zwischen den Anaphylaktogenfunktionen von Normal- und Immunerum ein Licht zu werfen.

Dale und Hartley kamen allerdings 1916 zu anderen Schlüssen. Sie arbeiteten mit sehr reinen Proteinen aus Pferdeserum (Euglobulin, Pseudoglobulin und Albumin), sensibilisierten virginal weibliche Meerschweinchen mit Pferdeserum oder den isolierten Proteinen subcutan und prüften die Sensibilität der Uterushörner nach der Daleschen Technik. Es ergab sich, daß jedes der drei isolierten Proteine als Anaphylaktogen wirkte und daß sie sich in gekreuzten Versuchen zum Teil sogar als streng spezifisch erwiesen, indem Euglobulin nur gegen Euglobulin, nicht aber gegen Pseudoglobulin, Albumin nur gegen Albumin, nicht gegen Euglobulin präparierte; bei anderen Kombinationen war die Spezifität weniger markiert, indem z. B. Beziehungen zwischen Pseudoglobulin und Albumin zu bestehen schienen, die aber möglicherweise auf der nicht absoluten Reinheit der benutzten Präparate beruhen konnten. Den so auffälligen Gegensatz zu den auf exakte und große Versuchs-

reihen gegründeten Angaben von Doerr und Russ klären Dale und Hartley durch die Beobachtung auf, daß die Albuminüberempfindlichkeit beim Meerschweinchen viel längere Zeit zur Entwicklung beansprucht, als die aktive Anaphylaxie gegen Euglobuline, eine Differenz die besonders dann hervortritt, wenn man die Tiere nicht mit den isolierten Proteinen, sondern mit dem nativen, alle drei Anteile enthaltenden Pferdeserum sensibilisiert. Wenn Dale und Hartley z. B. Meerschweinchen mit 0,1 ccm Pferdeserum präparierten, so reagierte der Uterus nach 2—3 Wochen (also nach dem von Doerr und Russ gewählten Intervall) auf den Kontakt von 0,001 g Euglobulin (in 70 ccm Ringerlösung) mit einer maximalen Kontraktion, blieb aber selbst bei der Einwirkung von 0,005—0,01 g Albumin schlaff; wurde aber die Inkubation auf 30—35 Tage verlängert, dann genügte 0,001 g Albumin, um eine maximale Reaktion auszulösen. Diese interessanten Mitteilungen von Dale und Hartley würden durch einige Ergänzungen an Wert gewinnen. Man erfährt aus denselben nicht, ob die lange Inkubation der Albuminanaphylaxie auf die besondere Beschaffenheit des hier verwendeten Antigens oder nur auf quantitative Verhältnisse zurückzuführen ist. Bekanntlich konstatiert man Verlängerungen der anaphylaktischen Latenzperiode auch bei der Sensibilisierung mit kleinsten Mengen eines Anaphylaktogens (Rosenau und Anderson, Doerr und Russ, Uhlenhuth und Haendel). Es braucht sich dabei nicht gerade um Serum zu handeln, vielmehr gehorchen andere Anaphylaktogene demselben Gesetz, dem übrigens auch die Toxine im gleichen Ausmaße unterworfen sind (Löwenstein und Busson). Es fällt nun auf, daß die excessiv langen Inkubationen verschwanden, wenn Dale und Hartley ihre Meerschweinchen nicht mit Vollserum, sondern mit dem gereinigten Albumin präparierten; solche Tiere waren schon nach 17 Tagen maximal anaphylaktisch und wurden im typischen anaphylaktischen Experiment durch intravenöse Reinjektion von Albumin akut getötet. Es wäre daher ganz gut denkbar, daß man auch mit Vollserum kurzfristige Anaphylaxie gegen Albumin erzielt, wenn man die präparierende Serumdosis einfach steigert. Ferner wäre es erwünscht die sensibilisierende und schockauslösende Kraft der Euglobuline, Pseudoglobuline und Albumine neuerdings genau auszutitrieren und zwar nach dem Verfahren von Doerr und Russ, aber unter Berücksichtigung der für jede Fraktion optimalen Inkubation.

Daß auch Albumin anaphylaktogen wirken kann, geht aber aus den Experimenten von Dale und Hartley jedenfalls mit Sicherheit hervor. Für die vorliegenden Betrachtungen ist jedoch dieser Umstand ohne Bedeutung, da die absolute Menge des Albumins in unseren Immunsera ungefähr gleich geblieben war, so daß die Steigerung der Antigenfunktion ohnehin nur auf die Globulinvermehrung bezogen werden könnte.

Daß das Albumin als „langfristiges“ Anaphylaktogen (im Sinne von Dale und Hartley) in unseren mit 21 tägiger Inkubation ausgeführten Versuchen vielleicht gar nicht zur Geltung kam, würde somit nur die Ausschaltung eines irrelevanten Faktors bedeuten.

Ein Umsatz von Albumin in Globulin bei gleichbleibendem Gesamteiweißgehalt könnte allerdings für den Fall, daß die Auffassung von Dale und Hartley richtig ist, eine Zunahme der anaphylaktogenen Wirkung von Vollserum vortäuschen, wenn man den Grad der Überempfindlichkeit nach zu kurzem Termin bestimmt; nach längerem Intervall würde ein Ausgleich erfolgen. Es läge dann die Umwandlung eines spezifischen Serumproteins in das andere, also ein im Organismus erfolgter Spezifitätswechsel vor. Darum allein kann es sich jedoch bei der nachgewiesenen Gesamteiweiß- und Globulinvermehrung nicht handeln.

Inwieweit kann nun die Zunahme der Antigenfunktion durch die festgestellte absolute Globulinvermehrung begründet werden? Ein durchgängiger Parallelismus zwischen beiden Eigenschaften war nicht nachzuweisen. Die Steigerung der Antigenwirkung betrug in unseren Versuchen das 5—20fache, während die Globuline bei den Messungen von Moll und Reitstötter, sowie unseren eigenen Beobachtungen höchstens auf das 2—3fache anwuchsen. Das im Versuche III (B) verwendete Serum H 53 wirkte in vivo nur schwach schockauslösend und zeigte in vitro einen niedrigen Präcipitationstiter. Dabei enthielt es 3,8% Albumin und 3,1% Globulin. Das im Versuche III (D) verwendete intensiv schockauslösende und hochwertig präcipitierende Serum H 31 enthielt 3,32% Albumin und 4,98% Globulin (in Prozenten des Serums ausgedrückt). Wir beobachten hier also einen vermehrten Globulin-gehalt, der nicht einmal das Doppelte erreichte, dem aber eine Steigerung der Antigenwirkung auf das 20fache entsprach. Indes wäre eine ziffernmäßige Übereinstimmung nur unter der Voraussetzung zu erwarten, daß in die Relation zwischen Antigenmenge und Antigenwirkung kein dritter Faktor Einfluß nimmt. Das ist aber, wie erwähnt, nicht der Fall. Nach kleinen Antigenmengen wächst die Überempfindlichkeit langsamer, nach größeren Antigenmengen rascher, so daß selbstverständlich die Möglichkeit gegeben ist, in einem bestimmten Zeitpunkt bei doppeltem Antigengewicht ein höheres Multiplum von Antigenwirkung zu beobachten.

Daß aber nicht jede Art von Globulinvermehrung eine Zunahme der Antigenfunktion bedeutet, geht aus der Tatsache hervor, daß es nicht immer gelingt, durch künstliche in vitro bewirkte Globulinanreicherung eines Serums dessen Antigenwirkung zu erhöhen. Moll hat gezeigt, daß halbstündiges Erhitzen des Serums auf 56° C ohne oder mit schwachem Alkalizusatz zu einer Vermehrung der Globuline führt.

Wir haben nun solche Sera mit künstlich erhöhtem Globulingehalt im anaphylaktischen Experiment geprüft. Drei Serien von Meerschweinchen wurden mit fallenden Serumdosen präpariert und zwar 1. mit unerhitztem Normalkaninchenserum, 2. mit eine halbe Stunde in zugeschmolzener Ampulle auf 56° erhitzten Normalkaninchenserum und 3. mit wie 2 erhitztem aber vorher mit Natriumkarbonatlösung bis zu einer Konzentration von N/66 Lauge versetztem Serum. Selbstverständlich handelte es sich stets um die gleiche Probe Kaninchenserum.

#### Versuch IV.

Die Tiere wurden am 16. III. subcutan präpariert und am 21. Tag intravenös reinjiziert mit 0,4 ccm Normalkaninchenserum.

A) Sensibilisierung mit unverändertem Normalkaninchenserum:

Präparierende Dosis	Resultat der Reinjektion
0,001 ccm	tot in 4 Minuten
0,00075 ccm	tot in 4 Minuten
<b>0,0005 ccm</b>	<b>tot in 4 Minuten</b>
0,00025 ccm	leichte Dyspnoe, Juckreiz, Somnolenz
0,0001 ccm	fast Null

B) Sensibilisierung mit demselben auf 56° erhitzten Normalkaninchenserum:

Präparierende Dosis	Resultat der Reinjektion
<b>0,001 ccm</b>	<b>tot in 4 Minuten</b>
0,00075 ccm	fast Null
0,0005 ccm	s. S., fällt um, erholt sich nach 5 Min., überlebt
0,00025 ccm	Null
0,0001 ccm	Null.

C) Sensibilisierung mit demselben, bei schwach alkalischer Reaktion auf 56° erhitzten Normalkaninchenserum:

Präparierende Dosis	Resultat der Reinjektion
<b>0,0005 ccm</b>	<b>tot in 4 Minuten</b>
0,00025 ccm	leichte Dyspnoe, Somnolenz
0,0001 ccm	Null

Das künstlich mit Globulin angereicherte Serum B besaß also keine gesteigerte schockauslösende Kraft, sondern eher die bekannte Abschwächung der Antigenfunktion durch Erhitzen. Diese Abschwächung kam im Serum C nicht zur Geltung, vielleicht weil der Sodazusatz vor dem Erhitzen zu einer höhergradigen Globulinbildung geführt hat.



Die theoretische Bedeutung des hier beschriebenen Phänomens sehen wir in der Tatsache, daß der Bestand des Organismus an artspezifischem Bluteiweiß keine Konstante ist, sondern innerhalb ziemlich weiter Grenzen schwanken kann. Nach Untersuchungen von Dale und Hartley koexistieren im Plasma (Serum) der Warmblüter mehrere Eiweißantigene (Euglobuline, Pseudoglobuline, Albumine), die neben der Artspezifität noch eine auf chemisch-physikalischer Grundlage beruhende Sonderspezifität aufweisen. Die von uns beobachteten Schwankungen der Antigenwirkung könnten im Prinzip auch auf einer bloßen Verschiebung des Mengenverhältnisses dieser Proteine zu gunsten der leichter aussalzbaren Globulinfraktion bei gleichbleibendem Gesamteiweißgehalt beruhen. Da aber de facto eine beträchtliche Zunahme des Gesamteiweißgehaltes und der Globuline ohne wesentliche Reduktion der Albumine festgestellt wurde, liegt eine effektive Steigerung der Antigenwirkung des Serums durch Erhöhung des Globulingehaltes vor. Daß diese Steigerung gerade dann erfolgt, wenn blutfremde Eiweißstoffe parenteral einverleibt werden, erweckt den Eindruck eines regulatorischen Vorganges.

Praktisch gewinnt die Erscheinung Interesse, weil sie uns zwingt, im Laboratorium Normalsera und Immunsera auseinander zu halten, und zwar auch dann, wenn der Antikörpergehalt der Immunsera für die besondere Versuchsanordnung bedeutungslos wäre. Im anaphylaktischen Experiment beispielsweise darf ein antitoxisches Serum vom Pferde nicht einfach als Normalpferdeserum betrachtet werden, da ersteres stärkere sensibilisierende und schockauslösende Wirkungen bei gleicher Inkubationszeit des anaphylaktischen Zustandes besitzen kann. Weiter ist denkbar, daß die höhere Frequenz der Serumkrankheit nach Anwendung gewisser Sorten von Antiserum auf ihren höheren Globulingehalt zurückzuführen ist. Die Art und Dauer der Immunisierung nicht minder wie das verwendete Antigen könnten hierauf bestimmenden Einfluß üben. Jedenfalls erscheint die bisher übliche Prüfung der Heilsera auf primäre Giftigkeit durch einmalige Injektion von Meerschweinchen mit großen Dosen der zu prüfenden Serumproben ergänzungsbedürftig und zwar in der Richtung, daß man ihre sensibilisierenden und schockauslösenden Wirkungen im anaphylaktischen Reihenversuch ermittelt, ebenso ihren Gehalt an Gesamteiweiß und an den einzelnen Antigenfraktionen.

Endlich könnte die Titration der spezifischen Eiweißwirkung bei Sera von Patienten, die an bestimmten Krankheiten leiden, diagnostische Verwertbarkeit gewinnen, falls sich konstante Beziehungen ergeben, die ja nicht a priori unwahrscheinlich sind (Globulinvermehrung bei Carzinom). Über die zwei letzten Punkte sind Untersuchungen bereits im Gange.

### Literaturverzeichnis.

- <sup>1)</sup> Doerr und Russ, Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Th. **2**, 1909. — <sup>2)</sup> Besredka und Steinhardt, Annal. Pasteur **21**, 1907. — <sup>3)</sup> Pfeiffer, Das Problem der Eiweißanaphylaxie, Jena 1910. — <sup>4)</sup> Rosenau und Anderson, Hyg. Lab. Washington Bull. 1907, Nr. 36. — <sup>5)</sup> Doerr und Russ, Zeitschr. f. Immunitätsf. **2** und **3**, 1909. — <sup>6)</sup> Wladyczko, Zentralbl. f. Immunitätsf. Ref., 1911. — <sup>7)</sup> Misch, ebenda Orig. **24**, 1916. — <sup>8)</sup> Doerr, Handb. d. path. Mikroorganismen. 2. Aufl. **2**, 1913. — <sup>9)</sup> Coca, Hypersensitiveness, Tice's Practice of Medicine 1920. — <sup>10)</sup> Penna, Cuenca und Kraus, El Tratamiento del carbunco humano con el suero normal de bovino, Buenos Aires, 1920. — <sup>11)</sup> Moll, Hofmeisters Beiträge. **4**, 1904. — <sup>12)</sup> Obermayer und E. P. Pick, ebenda. **7**, 455, 1906. — <sup>13)</sup> Freund, Handb. d. allg. Pathol. von Krehl und Marchand. **2**, 1912. — <sup>14)</sup> Reitstötter, Zeitschr. f. Immunitätsf. **30**, 1920. — <sup>15)</sup> Rohrer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **121**, 221. — <sup>16)</sup> H. H. Dale und P. Hartley, Biochemical Journal, S. 408, 1916. Betreffs der andern Zitate vergleiche die Literatur in Nr. 8.

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

**HERAUSGEGEBEN**

VON

**PROF. DR. C. FLÜGGE** UND **PROF. DR. F. NEUFELD**

GEH. MED.-RAT

GEH. MED.-RAT UND DIREKTOR  
DES INSTITUTS FÜR INFEKTIONSKRANK-  
HEITEN „ROBERT KOCH“ IN BERLIN

**93. BAND. 2. UND 3: HEFT**

MIT 41 TEXTABBILDUNGEN

(AUSGEGEBEN AM 22. SEPTEMBER 1921)



**BERLIN**

**VERLAG VON JULIUS SPRINGER**

1921

**Preis M. 94.—**

Original from  
UNIVERSITY OF CALIFORNIA

Die

„**Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten**“

erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, deren drei einen Band bilden. Der Band umfaßt ca. 30 Druckbogen.

Das Mitarbeiterhonorar beträgt für den Druckbogen 40 Mark. Von den Sonderabdrücken jeder Arbeit werden auf Bestellung bis 60 Exemplare kostenlos geliefert, die weiter gewünschten gegen Berechnung.

Beiträge sind an

*Herrn Geheimrat Prof. Dr. C. Flügge in Berlin NW 7, Dorotheenstr. 28a*

oder an

*Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. F. Neufeld in Berlin N 39, Föhrer Str. 213*

postfrei einzusenden.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Mitarbeiter auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung auf das unbedingt erforderliche Abbildungsmaterial bedacht sein.

**Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9, Linkstr. 23/24**

*Fernsprecher: Amt Kurfürst, 6050—6053. Drahtanschrift: Springerbuch-Berlin*  
Reichsbank-Giro-Konto u. Deutsche Bank, Berlin, Dep.-Kasse C  
Postscheck-Konto für Bezug von Zeitschriften und einzelnen Heften:  
Berlin Nr. 20120 Julius Springer, für alle übrigen  
Zahlungen Berlin Nr. 11100 Julius Springer

93. Band.	Inhaltsverzeichnis.	2./3. Heft. Seite
<b>Näslund, Carl.</b>	Vorbeugungsmaßregeln gegen Fleckfieber und Recurrens bei der Ambulanz des Schwedischen Roten Kreuzes in Polen 1920. (Mit 1 Textabbildung) . . . . .	163
<b>Schnabel, Alfred.</b>	Die Blutgifte der Pneumokokken . . . . .	175
<b>Seligmann, E. und Heck, H.</b>	Hygienische Untersuchungen in Berliner Barackenschulen. (Mit 5 Textabbildungen) . . . . .	203
<b>Müller, Ernst Friedrich.</b>	Über die Bedeutung des blutbildenden Markes der Röhrenknochen für den Ablauf der akuten Infektionskrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Grippe . . . . .	223
<b>Kwasniewski.</b>	Über die Ansiedelung des Typhusbacillus in der Gallenblase und Leber, die durch ihn erzeugten Gewebsveränderungen, mit Bemerkungen zur Chemotherapie der Typhusbacillenträger. (Mit 8 Textabbildungen) . . . . .	252
<b>Elsler, M. und Silberstein, F.</b>	Beiträge zur Bakterienagglutination. I. Mitteilung	267
<b>Müller, A.</b>	Ist das unzersetzte Wasserstoffsperoxyd oder der aus ihm abgespaltene Sauerstoff Träger der Desinfektionswirkung? . . . . .	348
<b>Fraenkel, Eugen.</b>	Über Roseola paratyphosa. (Mit 7 Textabbildungen) . . . . .	372
<b>Wendtlandt.</b>	Untersuchung einiger atypischer Bakterien der Paratyphusgruppe .	386
<b>Rassfeld, L.</b>	Bakteriologische Leichenblutuntersuchungen mit besonderer Berücksichtigung der obligaten Anaerobier . . . . .	393
<b>Korff-Petersen, A. und Liese, W.</b>	Der Einfluß von Wandkonstruktion und Heizung auf die Wärmeökonomie von Gebäuden in hygienischer und wirtschaftlicher Beziehung. I. Mitteilung. (Mit 13 Textabbildungen) . . . . .	407
<b>Kisskalt, Karl.</b>	Die Sterblichkeit im 18. Jahrhundert. (Mit 4 Textabbildungen)	438
<b>Deussen, Ernst.</b>	Die Gramsche Bakterienfärbung, ihr Wesen und ihre Bedeutung. II. Teil. (Mit 2 Textabbildungen) . . . . .	512
	Autorenverzeichnis . . . . .	523

(Aus der Ambulanz des Schwedischen Roten Kreuzes in Minsk.)

## **Vorbeugungsmaßregeln gegen Fleckfieber und Recurrens bei der Ambulanz des Schwedischen Roten Kreuzes in Polen 1920.**

Von  
**Dr. Carl Näslund.**

Mit 1 Textabbildung.

Mitte Februar 1920 sandte das Schwedische Rote Kreuz im Auftrage des Internationalen Roten Kreuzes in Genève eine Ambulanz nach dem östlichen Polen, um die ansteckenden Krankheiten, vornehmlich Fleckfieber und Recurrens, zu bekämpfen. Die Ambulanz, die 20 Mitglieder umfaßte und eine vollständige Lazarettausrüstung für 100 Patienten mitführte, war bei ihrer Abreise nach Polen sowohl mit Schutzkleidung als auch chemischen Mitteln versehen, die einen Schutz gegen die Krankheit verbreitenden Läuse gewährleisten sollten. Inzwischen zeigte es sich bei den Versuchen<sup>1)</sup>, die unter der Wirksamkeit der Ambulanz ausgeführt wurden, daß es zur Zeit kein praktisch anwendbareres chemisches Schutzmittel gegen Läuse gibt, weshalb die Schutzmaßnahmen sich innerhalb der Ambulanz allein auf eine mechanische Ausschließung der Läuse beschränkten.

Schon am Anfang der Tätigkeit der Ambulanz zeigte sich die Notwendigkeit, viele Vereinfachungen und Änderungen der Schutzkleidung und der übrigen Schutzmaßnahmen auszuführen, bevor sie für den praktischen Gebrauch geeignet wurden. Diese Schutzmaßnahmen, die mit hin allmählich ausgearbeitet wurden und während des größten Teiles der Wirksamkeit der Ambulanz zur Anwendung kamen, will ich hiermit beschreiben.

Da der sicherste Schutz gegen Fleckfieber und Recurrens zweifellos eine mechanische Abschließung der Läuse vom Körper ist, so mußte die Anwendung sogenannter Schutzkleider eins der wichtigsten Hilfsmittel hierbei sein. Solche Schutzkleider müssen so konstruiert sein, daß sie einerseits ein Eindringen der Läuse unmöglich machen und andererseits verhindern, daß sie sich auf der Oberfläche des Kleides festsetzen und darauf herumkriechen. Das beste Mittel hierzu wären die zuerst

<sup>1)</sup> Das Resultat dieser Versuche sowie der Literaturübersicht auf diesem Gebiete ist in Svenska Läkaresällskapets Handlingar, 1920, Heft 4 vorhanden.

von Neufeld<sup>1)</sup> vorgeschlagenen Anzüge aus Öltuch, Gummi oder ähnlichen glatten Stoffen, aber in der Praxis ist der Gebrauch dieser Kleider dadurch erschwert, daß die Ausdünstung des Körpers verhindert wird und man nicht lange in einer derartigen Ausrüstung arbeiten kann. Sie sind ja auch hauptsächlich für kürzere Anwendung empfohlen worden. Dagegen hat es sich bei der Arbeit der Ambulanz gezeigt, daß es am praktischsten ist, Schutzanzüge anzuwenden, die aus dünnem Stoff angefertigt sind, mit Gummihandschuhen und Ärmeln aus Gummi



Abb. 1.

oder Gummistoff, nebst losen Gummibeinkleidern, die aus dem Anzug herausgezogen werden können. Durch diese Anordnung werden die Läuse verhindert, von den Armen zu den Beinen überzukriechen, da sie durch die Bewegung der Glieder von der glatten Oberfläche abgeschüttelt werden; andererseits wird die Körperausdünstung nicht derartig eingeschränkt, daß die Arbeit hierdurch erschwert wird.

An den Stellen, an denen die Ansteckungsgefahr am größten war, beispielsweise in der Entlausungsanstalt, auf Entlausungsexpeditionen usw., wurde ein Anzug gebraucht von dichtem und starkem Tuch, sogenanntem Zwirntuch<sup>2)</sup> (Abb. 1).

Das Kleid war mit Ärmeln, Hosen und Haube in einem Stück genäht und wurde durch eine ausreichende Öffnung in der Brustgegend gezogen. Die Hosen schlossen blind in den Socken, die aus derselben Stoffart wie der übrige Anzug und überall dicht mit ihm vereint waren. Vom Ellenbogen herab bis zur Handwurzel war der Stoff durch weiches Gummizeug ersetzt, das durch ein Gummiband um das Handgelenk herumgeschlossen werden konnte. Über das Ganze wurde dann ein festsitzender Gummihandschuh gezogen. Der Kopf wurde mit Hilfe einer Haube geschützt, die um den Hals herum mit der übrigen Kleidung zusammengenäht war. Vor dem Gesicht war die Haube mit einer Öffnung versehen, die 16 cm im Durchmesser betrug. Um die Läuse zu verhindern, durch diese Öffnung hineinzukriechen, war sie von einer

<sup>1)</sup> Med. Klinik 1915, Nr. 13.

<sup>2)</sup> Wegen der Schwierigkeiten, neue Kleidungsstücke anzuschaffen, mußte großes Gewicht darauf gelegt werden, daß die Kleider besonders stark waren. Falls dies nicht nötig ist, dürften dünnere Stoffarten besser zur Anwendung kommen, z. B. Ballonstoff.

glatten Metallmanschette umgeben, auf der die Läuse weder kriechen noch sich festsetzen konnten. Die Manschette, die aus vernickeltem Messing bestand, hatte denselben Durchmesser wie die Öffnung und war 3 cm hoch und ungefähr nach dem Gesicht geformt. Durch diese Öffnung konnte man sowohl sehen als auch atmen. Ein anderer Vorteil bestand darin, daß die Kleidung dadurch gelüftet werden konnte, und zwar derart, daß beim Aufheben der Metallmanschette und den daneben befindlichen Teilen des Anzuges Luft eingesaugt und dann beim Senken ausgeatmet wurde.

Die Bedeutung eines Gesichtsschutzes ist leicht ersichtlich, wenn man bedenkt, mit welcher relativ großen Geschwindigkeit die Kleiderläuse sich verbreiten, und ferner ihre Gewohnheit, sich in der Richtung nach oben zu bewegen. So führt z. B. Camerer (1919)<sup>1)</sup> an, daß eine Laus in anderthalb Stunden eine Strecke von 7 Metern zurücklegen kann. Neufeld und Schiemann (1918)<sup>2)</sup> haben ebenfalls durch Versuche bewiesen, daß Läuse, die auf Schutzkleidern aus Leinen oder Zwirnstoff placiert wurden, in kurzer Zeit bis zum Kopf gekrochen sind. Würde die Gesichtsoffnung keinen besonderen Schutz haben, dann wären die Möglichkeiten eines Eindringens der Läuse durch dieselbe ziemlich groß.

Um die Wirksamkeit des Schutzes, den dieser Metallring bietet, zu erproben, wurden fünf verschiedene Versuchsserien mit 5 Stück Kleiderläusen in jeder Serie gemacht. Die Läuse wurden in die Nähe der Metallmanschette gesetzt und mit Hilfe eines mäßig erwärmten Metallstabes, der in angemessenem Abstand von den Läusen placiert wurde, gezwungen, sich in der Richtung auf den Metallstab zu bewegen. Hierbei zeigte es sich, daß es 2 Läusen glückte, sich festzuhalten und nach 20 Minuten einige Millimeter auf dem horizontalen Teil des Ringes zu kommen, aber bei einer Bewegung des Kopfes fielen sie sofort herab. Alle übrigen Läuse konnten sich nicht auf der glatten Nickelfläche halten, sondern fielen entweder herunter oder blieben auf dem Stoff zurück, trotz wiederholter Versuche, sie auf den Ring zu bekommen.

Eine andere schwer zu lösende Frage der Konstruktion von Schutzkleidern ist die Schließung der Öffnung, durch welche die Tracht angezogen wird. Die Kleider, die mit gewöhnlichen Knöpf- oder Schnüreinrichtungen geschlossen werden, bieten natürlich keinen sicheren Schutz gegen Läuse, da es sich gezeigt hat, daß sich Läuse, die sich auf der Außenseite der Kleider befinden, so lange herumkriechen, bis sie eine Öffnung oder Umschlag finden, durch die sie eindringen können (vgl. Neufeld und Schiemann 1918)<sup>2)</sup>. Die meisten Schriftsteller

<sup>1)</sup> Camerer, W., Zur Läusebekämpfung. Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 158.

<sup>2)</sup> F. Neufeld u. O. Schiemann, Experimentelle Untersuchungen über eine läusesichere Schutzkleidung. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 23.

auf diesem Gebiete haben diese Frage auch beachtet, ohne daß sie zu einem praktischen Resultat gekommen sind. Allerdings schlägt Flügge (1915)<sup>1)</sup> einen Schutzanzug vor, an dem am Kragen eine mit Fliegenleim getränkte Rinne hergestellt und an dem die Öffnung auf dem Rücken und zwischen Ärmeln und Handschuhen mit Leukoplast abgedichtet wird.

Nicht durchführbar ist Knacks<sup>2)</sup> Vorschlag, nach welchem die Öffnungen mit Filzstreifen verdichtet werden, die in irgendein Läuse tötendes Mittel getaucht sind, denn es gibt keinen Stoff, der in diesem Falle die Läuse verhindern könnte, einzudringen.

An dem hier beschriebenen Schutzanzug habe ich die Frage folgendermaßen zu lösen versucht. Um die etwa 40 cm lange Öffnung über der Brust war eine 9 cm breite Manschette aus weichem Gummistoff festgenäht. Auf ihre Basis waren sowohl innen als auch außen in einem Zwischenraum von 5 bis 7 cm Bänder befestigt. Durch paarweises Ineinanderschlingen der inneren Bänder wurden die Kanten der Öffnung miteinander verbunden. Die Außenkante der Manschette konnte durch kleine Druckknöpfe zusammengehalten werden. Die so quer über die Brust gehende Gummimanschette wurde zusammengerollt, und die Rolle wurde durch die äußeren Bänder befestigt (Abb. 1). Durch diese Anordnung wurde eine völlige Aussperrung der Läuse bewirkt. Um das Zusammenrollen zu erleichtern, wurde die Manschette jedesmal mit 5% Camphervaseline eingeschmiert.

Weiter unten auf der Vorderseite befand sich gleichzeitig eine Öffnung, groß genug, zur Einführung eines Topfes. Diese Öffnung wurde auf gleiche Weise geschlossen, wie die oben beschriebene, und über dieselbe knöpfte sich eine Klappe von demselben Stoff, wie der übrige Anzug (vgl. Abb. 1). Um möglichst großen Vorteil von dem Schutze, welchen die glatten Gummianzüge gewähren, zu ziehen, wurde der Anzug, wie vorher gesagt, mit losen Beinkleidern von Gummistoff versehen, welche oben mit einem Gürtel um den Leib befestigt und unten an den Fußknöcheln abgeschlossen und in die Schuhe eingesteckt wurden (s. Abb. 1). Dadurch, daß die Beinkleider oben offen waren, ging die Ausdünstung von dem mit Gummistoff geschützten Körperteile ungehindert vor sich, und außerdem konnten sie bei Bedarf abgenommen werden. Wie bereits hingewiesen, war der untere Teil der Ärmel aus gleichem Gummistoff.

Bei Versuchen, welche mit etwas verbrauchten Kleidern ausgeführt wurden, um die Güte des erwähnten Gummistoffes zu konstatieren, ergab es sich, daß sich Kleiderläuse in der Regel auf dem Stoff festsetzen und

<sup>1)</sup> C. Flügge, Schutzkleidung gegen Flecktyphusübertragung. Med. Klinik 1915, S. 420.

<sup>2)</sup> A. V. Knack, Insektensichere Schutzkleidung. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, S. 922.



sich auch langsam fortbewegen konnten sowohl in horizontaler wie vertikaler Lage, aber immer fielen sie bei der Bewegung der Arme resp. Beine ab. Es ging somit aus den Versuchen hervor, daß die Aussichten sehr gering sind, daß Läuse bei der Arbeit auf den übrigen Teil des Schutzanzuges übergehen, aber es zeigte sich in der Praxis auf andere Weise, daß diese Ärmel und Beinkleider von Gummistoff allein keinen sicheren Schutz boten, weil einzelne Läuse in wiederholten Fällen auf der Außenseite des Schutzanzuges angetroffen wurden.

Das geeignetste Schuhzeug sind Stiefel, am besten blanke. Bei Anwendung solcher könnten oben genannte Beinkleider von Gummistoff ohne Nachteil entbehrt werden. Da der Anzug Beine und Füße vollständig umschließt, darf auch anderes Schuhzeug angewandt werden.

Um das Schuhzeug gegen Läuse zu schützen, hat die Ambulanz verschiedene Salben versucht. Irgendwelchen größeren Nutzen konnte man jedoch nicht konstatieren, und das einzige erprobte Mittel, Läuse hindern zu können, an den Stiefeln nach oben zu kriechen, scheinen ständig wiederholte Einreibungen mit 5 bis 10% Camphervaseline zu sein.

Während zweier Monate, in denen dieser Schutzanzug bei stark verlausten Fleckfieber- und Recurrenskranken angewandt wurde, zeigte es sich, daß er die Forderungen sehr gut erfüllt, welche an ihn gestellt werden können. Niemals wurde auf der Innenseite des Anzuges oder auf den Kleidern, die unter dem Schutzanzug getragen wurden, eine Laus angetroffen, und bei Versuchen mit neu eingefangenen Kleiderläusen, die auf verschiedene Teile eines freihängenden Schutzanzuges gesetzt wurden, gelang es niemals einer Laus in ihn hineinzukommen. Weiterhin war der Anzug sowohl bei der Arbeit außer dem Hause wie auch in der Entlausungsanstalt anwendbar, und es machte keine Schwierigkeit, auch in der warmen Jahreszeit in diesem Anzug zu arbeiten. Es gab sogar mehrere Fälle, daß der Schutzanzug, ohne ihn abzulegen, während 24 Stunden getragen wurde.

Um eine angenehmere Arbeit in dem Anzug zu ermöglichen, war er so konstruiert, daß er, wenn es wünschenswert war und sich ohne größeres Risiko machen ließ, auch ohne Haube angewandt werden konnte, z. B. während der Mahlzeiten, Reisen usw. Hierbei wurde der Anzug zuerst von Läusen gereinigt. Die Öffnung über der Brust wurde aufgeschnürt. Die Haube wurde auf den Rücken gelegt, so daß der Kopf aus dem Anzug hervorsah. Der Gummistoff rings um die Öffnung wurde um den Hals gelegt und vorn auf gewöhnliche Art zusammengebunden. Hierdurch hatte man den Vorteil, daß die Läuse, die eventuell nach oben an den Hals kriechen wollten, den Gummikragen passieren mußten, von wo sie leichter bei Kopfbewegungen abgeschüttelt wurden. Der Kragen konnte auch mit Camphervaseline eingeschmiert werden, was die Läuse wenigstens eine Zeitlang verhinderte, weiterzukommen.

Bei angestrenzter Arbeit an warmen Tagen wurde häufig durch Abnahme der losen Gummibeinkleider eine Erleichterung herbeigeführt.

Der oben beschriebene Anzug wurde immer dort angewandt, wo ein besonderer Schutz notwendig war, wie bei Entlausungsexpeditionen, in Entlausungsanstalten usw. In den Fällen, wo die Ansteckungsgefahr nicht so groß war, wie z. B. bei der Arbeit in einem nicht völlig läusefreien Lazarett oder bei einem kurzen Aufenthalt unter verlausten Patienten usw., wendete man eine einfachere Form von Anzügen an, die ganz aus Ballonstoff bestand. Der Öffnung für das Gesicht fehlte die Metallmanschette vollständig, und diese war so groß, daß das ganze Gesicht frei war. Im übrigen war der Anzug auf gleiche Weise konstruiert, wie der bereits beschriebene. Auch dieser Anzug konnte, ohne Haube anzuwenden, gebraucht werden. Die Hände wurden häufig durch Gummihandschuhe oder andere für diesen Zweck geeignete Bekleidungen geschützt.

Nicht immer konnten die Entlausungsexpeditionen in läusefreien Quartieren übernachten, sondern in mehreren Fällen mußte die Nacht an Orten verbracht werden, wo sich mit großer Wahrscheinlichkeit infektiöse Läuse befanden. In diesen Fällen wandte man entweder die oben beschriebenen Schutzkleider oder besonders konstruierte Schlafsäcke an. Diese Schlafsäcke waren aus Rohseide hergestellt, 2 m lang und 1 m breit. Der Sack setzte sich nach oben in einer angenähten Haube fort. An dem Vorderteil der Haube, dem Gesicht entsprechend, befand sich eine Öffnung von ungefähr 20 cm im Durchmesser. An der Kante der Öffnung befand sich ein Band, mit dem sie nach Belieben kleiner gemacht werden konnte. Sonst war der Sack überall dicht geschlossen, mit Ausnahme der Überziehstelle, gleich unter der Haube, wo sich eine bequeme Öffnung befand, die durch ein an der Kante befestigtes Band zugeschnürt werden konnte. Die einzige Stelle, durch die die Läuse möglicherweise in den Schlafsack eindringen konnten, war also die Gesichtsoffnung, aber durch Anwendung von Kopfkissen, die mit glattem Wachstuch überzogen waren, wurde die Möglichkeit verringert, daß Läuse bis zu diesem schwachen Punkt vordringen konnten. Zur größeren Bewegungsfreiheit war der Sack mit Ärmeln versehen, die in 3 Fingern blind endeten. Der Hals war mit einem Bande eingefast, mit dem die Haube auf dem Kopf befestigt wurde.

Durch die Länge und Weite des Schlafsackes sowie dünne und leichte Beschaffenheit des Stoffes brachte die Anwendung keinerlei Unbequemlichkeit mit sich. Der Sack erwies sich auch als wertvoller Teil der Ausrüstung beim Aufenthalt in schmutzigen Wohnungen, wo man das Vorhandensein von infektiösen Läusen vermutete.

Zur Befreiung der Schutzanzüge und der übrigen Kleider von Läusen wandte man auch die Cyanwasserstoffmethode an. Die Behandlung wurde in einer zu diesem Zweck konstruierten Cyanwasserkammer ausgeführt. Die Kammer bestand aus einer dichten Holzkiste, die 1 m breit, 1 m lang und  $1\frac{1}{2}$  m hoch war. Oben war sie mit einem dicht schließenden Deckel versehen, der mittels Angeln an der Kante der Kiste befestigt war. Am Boden der Kiste war ein Loch, in das ein emailliertes Eisengefäß von 10 Liter Rauminhalt hineinpaßte. An der Innenseite der Kiste befand sich dickes Papier. Die Kiste ruhte auf einer Eisenstange derart, daß sie mit einem einfachen Griff zurückgekippt werden konnte, wodurch man an das oben beschriebene Gefäß herankam, das an derselben Stange befestigt war, welche die Kiste trug.

Etwa 3 m über der oberen Öffnung der Kiste war ein Block placiert. Durch diesen Block lief eine Leine, an deren einem Ende sich eine 1 m lange Holzvorrichtung, zum Aufhängen von Kleidern, die der Cyanbehandlung unterliegen sollten, befand. Die Holzvorrichtung nebst den Kleidern wurde in die Kiste geworfen, darauf wurde die daran sitzende Leine in einem besonderen Einschnitt am Rande der Kiste placiert, worauf diese durch den Deckel geschlossen wurde, und man dann zuschraubte.

Bei der Cyanbehandlung der in der Kiste befindlichen Kleider wurde das Gefäß mit der bestimmten Menge Wasser und Schwefelsäure gefüllt, worauf das Cyannatrium in einer Papiertüte hineingelassen wurde. Die Kiste wurde schnell über das Gefäß gekippt, so daß deren Öffnung genau von dem entsprechenden Loch am Boden der Kiste umschlossen wurde. Das sich entwickelnde Gas drang hierdurch in die geschlossene Kiste ein und wirkte nach einer bestimmten Zeit auf die darin befindlichen Kleider ein. Um diese gegen eine Zerstörung durch die Schwefelsäure, die während der Gasentwicklung aus dem Gefäß aufstieg, zu schützen, stellte man in einem Abstand von 5 cm vom Boden, eine dichte Holzplatte, die so groß war, daß sie zwischen ihrem Rande und der Innenseite der Kiste auf allen vier Seiten einen 2 cm breiten Zwischenraum ließ, durch den das Gas hindurch mußte, um zu dem Teil der Kiste zu gelangen, wo die Kleider aufgehängt waren.

Nach Schluß der Behandlung wurde der Deckel geöffnet und die von den Läusen befreiten Kleider aus der Kiste genommen, und sie blieben dann frei über derselben hängen, bis sie hinreichend gelüftet waren. Dann wurden die Kleider herabgenommen und an der entgegengesetzten Seite der Kiste von einer läusefreien Person aufgesammelt und zur Aufbewahrung in einen besonderen Raum gebracht.

Die Cyankonzentration in der Kiste war verschieden. In der Regel hielt man 2 Volumprozent für ausreichend bei einer Wirkungszeit von einer Stunde, aber wegen der Schwierigkeit, einen vollkommen dichten Raum bei einer derartig improvisierten Cyankiste zu erhalten, nahm man bei warmem Wetter 3 Volumprozent und bei niedrigerer Temperatur als  $+5^{\circ}\text{C}$  4 Volumprozent. Es hatte sich durch eine große Menge verschiedener Versuche gezeigt, daß die geeignetsten Proportionen des angewandten Cyansalzes, Schwefelsäure und Wasser, die zur Herstellung eines Volumprozent Cyanwasserstoffes benötigt wurden, auf 1 cbm Luft 30 g Cyannatrium, 40 ccm Schwefelsäure und 40 ccm Wasser waren. Mithin wandte man bei der Cyanbehandlung mit 3 Volumprozent in der  $1\frac{1}{2}$  cbm großen Kiste, 135 g Cyannatrium 180 ccm Schwefelsäure und 180 ccm Wasser an.

Bei Kontrollversuchen mit lebenden Läusen und Läuseeiern<sup>1)</sup>, die in eine

<sup>1)</sup> Um festzustellen, ob Eier sowohl als auch entwickelte Läuse mit Sicherheit tot waren, wandte man die von Widmann (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 80, Heft 2, S. 289. 1915) und von Hase (Zeitschr. f. angew. Entomologie 1915, S. 265) angegebene Methode an.

mit Baumwollpfropfen verschlossene Glasröhre gesperrt wurden, die tief zwischen die Kleider in die Kiste getan wurde, konnte man die vollständige Wirksamkeit der Cyanbehandlung konstatieren.

Nach Schluß der Behandlung lüftete man bei trockenem und warmem Wetter die Entlausungskleider mindestens 15 Minuten lang und die Unterkleider 30 Minuten, bevor man sie wieder anzog. Bei kaltem (unter  $+5^{\circ}\text{C}$ ) oder feuchtem Wetter waren die entsprechenden Mindestzeiten 45 Minuten oder  $1\frac{1}{2}$  Stunde. Hiernach war es nie mit Gefahr oder Unannehmlichkeit verbunden, die Kleider wieder anzuziehen.

Zur Durchführung einer wirksamen Vorbeugung gegen Fleckfieber und auch Recurrens war es notwendig, die Baracke, die das Personal der Ambulanz bewohnte, vollkommen läusefrei zu halten. Man führte dieses dadurch aus, daß niemand, der im Verdacht stand, mit infektiösen Läusen behaftet zu sein, den Wohnraum betreten konnte, ohne sich vorher der Entlausung unterzogen zu haben.

Es war natürlich praktisch unmöglich, andauernd den Schutzanzug zu tragen, z. B. bei Krankenbesuchen in der Klinik der Stadt, in Privatwohnungen, in denen sich Fleckfieberkranke kürzlich befunden hatten, bei Konferenzen mit Ärzten oder Sanitätern, welche ständig mit derartigen Krankheiten zu tun hatten, sowie auf Reisen in verlausten Fuhrwerken oder Eisenbahnwagen. Bei solchen Gelegenheiten beachtete man die größtmögliche Vorsicht, und bei der Rückkehr war die Entlausung obligatorisch.

Zu diesem Zweck waren zwei Baderäume nebst An- und Auskleideraum eingerichtet worden. Der Auskleideraum bestand in beiden Fällen aus voneinander getrennten Vorräumen, Boden und Wände waren hier in einer Höhe von etwa einem Meter mit einem Laken verdeckt, das mit 5% Kresol- oder Lysollösung getränkt war. Im Auskleideraum legte man alle Kleider in einen dort befindlichen Sack oder Kasten, worauf man den Baderaum betrat. Der Auskleideraum war durch eine 50 cm hohe, mit einem Laken bedeckte Schwelle vom Baderaum getrennt. Nach dem Bade zog man im Baderaum oder in einem benachbarten Zimmer neue Kleider an. Die im Auskleideraum abgelegten Kleider wurden in der Cyankiste auf die beschriebene Art behandelt.

Die ursprüngliche Absicht der Ambulanz ging dahin, das Krankenhaus durch eine wirksame Entlausung der Patienten läusefrei zu halten. Hierdurch hätte man ohne Anwendung besonderer Schutzanzüge arbeiten können, dies war jedoch unmöglich, da man keine besondere Entlausungsanstalt bekommen konnte, sondern die aufgenommenen Patienten, die fast regelmäßig voll Läusen waren, mußten in einem der primitiven Baderäume der Krankenhausbaracken entlaust werden, wo eine einfache Entlausungsanstalt eingerichtet war. Bald zeigte es sich, daß das Krankenhaus unter solchen ungünstigen Verhältnissen nicht läusefrei gehalten werden konnte. Die Ansteckungsgefahr für

das Personal, das innerhalb des Krankenhauses arbeitete, war mithin ziemlich groß, und bereits im Beginn der Tätigkeit der Ambulanz mußten wirksame Schutzmaßnahmen ergriffen werden.

Sowohl das Ärzte- wie auch das übrige Pflegepersonal trugen daher während ihres Aufenthaltes im Lazarett die beschriebenen, einfacheren Schutzanzüge aus Ballonstoff mit Gesichtsoffnung sowie Gummihandschuhe oder einen anderen Händeschutz.

Um die Gefahr der Verbreitung der Läuse auf die Wohnbaracken zu verringern, wurde das An- und Ausziehen der Schutzanzüge in einem in jeder Baracke eingerichteten besonderen Raume vorgenommen. Dieser Raum war 4 m lang und 2 m breit. Er war quer durch eine 0,5 m hohe Schwelle in zwei gleichgroße viereckige Teile zerlegt. In beiden Abteilungen waren Boden, Schwelle und Wände bis zu einer Höhe von 1 m mit geteeter Dachpappe bedeckt. Die eine Abteilung stand durch eine Tür mit dem Lazarett in Verbindung, die andere durch ein Fenster mit dem Hofe. Die erstere Abteilung galt als unrein, die letztere dagegen als rein. Die Person, die ihren Dienst innerhalb des Lazarett beginnen sollte, stieg durch das Fenster in die reine Abteilung ein. Hier wurden Oberkleider, Schuhe und andere Gegenstände, die nicht im Lazarett angewandt wurden, abgenommen. Die Kleider wurden an besonderen Vorrichtungen frei im Raume aufgehängt, und die Schuhe stellte man auf einen Schemel. Darauf wurde der mit Cyan behandelte Schutzanzug angezogen, und die betreffende Person ging über die Schwelle nach der unreinen Abteilung und von dort durch die Tür in das Krankenhaus.

Nach Schluß der Arbeit verließ man das Krankenhaus in entgegengesetzter Richtung. In der unreinen Abteilung nahm man mithin den Schutzanzug ab, und darauf betrat man die reine Abteilung, wo man die abgelegten Kleider anzog und dann das Krankenhaus durch das Fenster verließ.

Vor dem Betreten der Wohnbaracke mußten die Personen, die vom Krankenhause kamen, die Kleider wechseln sowie auf die beschriebene Art baden. Die benutzte Ober- und Unterkleidung wurde durch Cyanbehandlung von evtl. Läusen befreit. Die Cyanvorrichtung war in der Nähe des Wohnraumes aufgestellt. Währenddessen wurden die Schutzanzüge in der Cyanwasserstoffkiste in den Krankenhausbaracken gereinigt, worauf sie aufs neue in den reinen Umkleideraum des Krankenhauses gehängt wurden.

Das Personal, das in der Entlausungsanstalt der Patienten arbeitete, war mit den sicheren Schutzanzügen versehen. Nachdem die Umkleidung nach Beendigung der Arbeit auf die beschriebene Art innerhalb des Krankenhauses geschehen war, mußte auch dieses Personal baden und neue Kleider anlegen, bevor die Wohnbaracke betreten werden durfte.

Die in großer Anzahl nach den vom Fleckfieber und der Recurrens heimgesuchten Ortschaften ausgesandten Mitglieder der Entlausungs-expedition waren, der großen Ansteckungsgefahr wegen, mit besonderen Schutzvorrichtungen ausgerüstet. Es wurden mehrere Garnituren Kleider und Schutzanzüge mitgeführt, so daß das Personal täglich nach Beendigung der Arbeit die Schutzkleider ablegen und die Unterkleidung wechseln konnte. Konnte die Expedition nicht am selben Tage heimkehren, so wurde wenn möglich in einem Raum übernachtet, der im Laufe des Tages mit Cyanwasserstoff gereinigt worden war. Am nächsten Morgen wurden wieder die Unterkleider gewechselt und ein entlauster Schutzanzug angezogen. Im Laufe des Tages befreite man die Kleidungsstücke, Schlafsäcke und Schutzanzüge, die am vorigen Tage und während der Nacht angewandt worden waren, mittels Cyanbehandlung von Läusen, und zwar in einem geeigneten Wohnraum, gleichzeitig mit der übrigen Reinigung der Wohnung. Wegen der schlechten hygienischen Verhältnisse konnten die Expeditionsmitglieder häufig nicht baden, bevor sie nach der Wohnbaracke zurückkehrten.

Wie bereits erwähnt, bestand die Fußbodenbedeckung des Umkleideraumes im Krankenhause aus geteerter Dachpappe und in der Wohnbaracke aus einem kresol- oder carbolgetränkten Laken. Da es sich sehr bald zeigte, daß die erstere Bodenbedeckung der letzteren praktisch bedeutend überlegen war, führte man einige vergleichende Versuche über die Verschiedenartigkeit ihrer Einwirkung auf Kleiderläuse aus. Hierbei ergab es sich, daß lebende Läuse, die auf den mit Pappe bedeckten Boden gesetzt wurden, in der Regel ihre Bewegungen nach 1 bis 3 Stunden einstellten, und von 100 Läusen waren 96 nach 24 Stunden tot. Die meisten Läuse starben nach 6—8 Stunden. Es war also für die Läuse, die beim Auskleiden auf den pappbedeckten Boden fielen, nur geringe Aussicht, mit eigener Kraft aus dem Umkleideraum herauszukommen.

In der Literatur wird im allgemeinen als Bodenbedeckung in den Entlausungsanstalten ein Laken empfohlen, das mit 5% Kresol- oder Carbollösung getränkt ist. Bei Versuchen, die in einer derartigen Einrichtung gemacht wurden, blieben die meisten Läuse noch nach 4 Stunden in Bewegung, und von 85 Stück waren nur 32 nach 24 Stunden tot. Während dieser Zeit war das Laken mit Kresol- oder Carbollösung gut getränkt worden. Es ergaben also diese Versuche ein schlechteres Resultat als die beschriebenen Versuche mit geteerter Dachpappe. Außer der größeren Möglichkeit bei geteerter Dachpappe, die Läuse zu töten oder zu immobilisieren, kommt als ein schwerwiegender Vorteil gegenüber dem mit Cresol- resp. Karbollösung getränkten Boden hinzu, daß sie bequem und einfach anzuwenden ist.

Während der 2 Monate, in denen die Ambulanz vollauf damit be-

schäftigt war, das Fleckfieber und die Recurrens in der Stadt Minsk und besonders in ihrer Umgebung zu bekämpfen, boten sich besonders geeignete Fälle, den Wert der hier beschriebenen Vorbeugungsmaßnahmen zu erproben.

Um das Resultat dieser Maßnahmen recht beurteilen zu können, mußte man jedoch die Auffassung kennen, die zur Zeit betreffs persönlichen Schutzes gegen Fleckfieber herrscht. Es liegt ja nahe anzunehmen, daß diese Frage, seitdem die Bedeutung der Kleiderläuse als Verbreiter der Krankheit eine bewiesene Tatsache, zufriedenstellend gelöst ist. Das ist jedoch nicht der Fall, sondern das Fleckfieber fordert unter Ärzten und dem Pflegepersonal, welche nicht unter entlausen Patienten arbeiten, andauernd zahlreiche Opfer, während die Ansteckungsgefahr innerhalb einigermaßen gut eingerichteten Krankenhäusern, von denen die Läuse ferngehalten werden können, so gut wie ausgeschlossen ist. Man hat deshalb in Deutschland z. B. vorgeschlagen, daß nur Personen, die Fleckfieber überstanden haben, an Entlausungsanstalten u. dgl. tätig sein sollten.

Von noch größerem Wert zur Beurteilung der Bedeutung der persönlichen Prophylaxe ist ein Vergleich zwischen Krankheitsziffer unter Ärzten und Pflegepersonal zu dieser Zeit in Polen und unter den eigenen Mitgliedern der Ambulanz.

In der Gegend von Minsk hatten die meisten Ärzte und Krankenschwestern in den letzten Jahren Fleckfieber gehabt, wobei sie in der Regel früher oder später nach der ersten Berührung mit Fleckfieberkranken erkrankten. So z. B. erzählte der Oberarzt des Militärlazaretts in Molodeczno, daß von 80 Krankenschwestern des Lazaretts 78 bereits Fleckfieber hatten, und berichtete der frühere Chefarzt des Krankenhauses des Russischen Roten Kreuzes in Minsk, daß nach Eröffnung des Krankenhauses 20 von 24 Schwestern im Laufe von ungefähr 3 Monaten an Fleckfieber erkrankten. Als Beispiel für die verheerende Wirkung der Krankheit innerhalb der Ärzteschaft läßt sich anführen, daß am Krankenhaus in Tarnopol 10 von 12 Ärzten der Krankheit erlagen, und nach einer letzthin in Polen aufgestellten Statistik soll täglich ein polnischer Arzt an Fleckfieber zugrunde gehen (nach Aussage des Chefs des polnischen Sanitätswesens, Professor Godlewski).

Auf Grund solcher und ähnlicher Tatsachen ist es leicht verständlich, welche großen Anforderungen an die persönliche Prophylaxe bei der Ambulanz gestellt werden mußten. In der ersten Zeit ihrer Tätigkeit grassierte das Fleckfieber und die Recurrens in der ganzen Gegend um Minsk herum. Viele Dörfer wurden von Entlausungsexpeditionen besucht, wo es einen oder mehrere Kranke in jeder Familie gab. Der Bevölkerung, der jedes Verständnis für Hygiene und Reinlichkeit fehlte, war ständig mit ungeheuren Mengen von Läusen und Schmutz behaftet.

In diesem Milieu mußten die Mitglieder der Ambulanz arbeiten. Es handelte sich nicht nur darum, die Kranken nach dem Krankenhaus zu transportieren und darauf die Umgebung des Kranken zu entlausen, sondern man mußte die Kranken wegen des Mißtrauens der Bevölkerung häufig aufspüren und unter Fetzen und Lumpen in den verlausten Wohnräumen untersuchen. Ohne einen sicheren Schutzanzug wäre es für den Arzt und seine Helfer unmöglich gewesen, sich von Läusen frei zu halten. Ebenso groß war die Gefahr beim Wegführen der Kranken und beim Entlausen der infektiösen Wohnungen sowie der Familienmitglieder, die in näherer Berührung mit den Kranken gestanden hatten. Es war dies eine Arbeit, die häufig einen 10- bis 14stündigen Arbeitstag erforderte, und nicht immer konnten die Entlausungsexpeditionen nach des Tages Arbeit nach dem Krankenhause zurückkehren, sondern mußten an dem betreffenden Orte zurückbleiben.

Bei der Entlausung der ankommenden Patienten, die fast immer der ärmsten Bevölkerung angehörten, wurden ebenfalls große Anforderungen an eine gute Schutzeinrichtung gestellt, besonders da die Entlausungsanstalt sehr primitiv eingerichtet war und die Patienten in großen Massen zuströmten.

Trotzdem war das Resultat das bestmögliche. Von den 20 Mitgliedern der Ambulanz blieben alle gesund bis auf einen Krankenpfleger, der am Fleckfieber erkrankte. Die Ursache dieses Krankheitsfalles war jedoch keineswegs in einer mangelhaften Beschaffenheit der Schutzmaßnahmen zu suchen, sondern der Fall beweist eher ihre Wirksamkeit und Notwendigkeit. Die betreffende Person hatte nämlich bei Überführung einiger Fleckfieberkranken, die nicht sorgfältig genug von einem benachbarten Epidemiekrankenhaus entlaust waren, vergessen den Schutzanzug anzuziehen. Die Woche vorher und auch nachher war dieser Pfleger ausschließlich für Tischlerarbeiten verwendet und mithin keiner anderen Ansteckungsgefahr ausgesetzt worden. Am 14. Tage nach der Überführung erkrankte er an Fleckfieber. Aller Wahrscheinlichkeit nach war er infolge Fehlens des Schutzanzuges von einer infektiösen Laus gebissen worden und hatte sich auf diese Art die Krankheit zugezogen.

Es geht also mit aller wünschenswerten Sicherheit hervor, daß die Ambulanz während ihrer Tätigkeit in Polen gezeigt hat, daß es nicht nur theoretisch, sondern auch praktisch möglich ist, eine persönliche Prophylaxe durchzuführen, die sowohl wirksam als auch nicht hinderlich ist bei der Ausführung derjenigen Arbeiten, die eine systematische Bekämpfung des Fleckfiebers und der Recurrens an Orten erfordert, wo diese Krankheiten am verheerendsten auftreten.



(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Basel  
[Vorstand: Prof. Dr. R. Doerr].)

## Die Blutgifte der Pneumokokken.

Von  
Dr. Alfred Schnabel.

Unter den Blutgiften im allgemeinen nehmen in der Literatur die von den Bakterien gebildeten eine Sonderstellung ein. Während man die chemischen Blutgifte je nach ihrem Angriffspunkt und ihrer Wirkungsart in verschiedene Gruppen unterscheidet, wie z. B. blutlösende, methämoglobinbildende usw., deckt sich bei den bakteriellen die Bezeichnung „Blutgift“ mit ihrer Klassifizierung als blutlösende Gifte. Der hierfür geprägte Ausdruck „Hämotoxin“ bedeutet ein blutlösendes Bakterienprodukt mit Antigennatur. Daß diese Definition der bakteriellen Blutgifte zumindest in bezug auf die Pneumokokken einseitig ist, möge aus folgenden Darlegungen ersehen werden.

Die verschiedenen Typen der Streptokokkenfamilie unterscheiden sich bekanntlich außer durch andere morphologische und kulturelle Merkmale auch durch ihre Eigenschaft, auf der Blutplatte um die Kolonien bald einen hämolytischen, bald einen grünen oder auch gar keinen Hof zu bilden. Schon 1896 haben Gilbert und Fournier die gelbe bis schokoladebraune Verfärbung im Blutnährboden als charakteristisch für das Wachstum der Pneumokokken hervorgehoben. Später machte Weichselbaum auf die grüne Farbe der Klappenauflagerungen bei durch Pneumokokken hervorgerufenen Endokarditiden aufmerksam (s. auch Rymowicz). Schottmüller benützte dann dieses Verhalten gegen Blutfarbstoff zur Differenzierung der verschiedenen Streptokokkentypen voneinander. Dieser Autor beobachtete diese Erscheinung auch in einer anderen Versuchsanordnung, und zwar durch Zusatz von Blut zur reifen Bouillonkultur verschiedener Kokken und konnte feststellen, daß die Eigenschaft der Grünfärbung des rotgefärbten Nährbodens dem *Str. mucosus*, *Str. viridans* und dem *Pneumokokkus* zukommt. Dagegen vermißte Schottmüller die blutlösende Wirkung beim *Pneumokokkus* und *Streptococcus mucosus*.

Rieke hat dann auf Tjadens Anregung die Frage nach dem Wesen der Verfärbung des Blutes zu lösen gesucht, und zwar bei der durch Streptokokken im engeren Sinne bewirkten rotbraunen Verfä-

bung desselben nach erfolgter Hämolyse. Er fand spektroskopisch eine der Methämoglobinbildung entsprechende Veränderung unter dem Einfluß lebender Streptokokken im Verlaufe von 12—24 Stunden. Diesen Befund bestätigte Boxer. Auch Grüter, der sich eingehend mit der Methämoglobinbildung durch Streptokokken beschäftigte und diese Erscheinung von der Hämolyse abtrennte, sah die charakteristische spektroskopische Veränderung bei allen Streptokokkentypen.

Diese Beobachtung der Methämoglobinbildung bei allen Streptokokken hat allerdings nichts an der Tatsache geändert, daß in der Praxis nur die Verfärbung durch Pneumokokken, *Str. mucosus* und *Str. viridans* in Betracht kommt. Es bestehen hier neben wahrscheinlichen qualitativen Unterschieden in der Art der Einwirkung auf den Blutfarbstoff im Sinne der spektroskopisch wahrnehmbaren charakteristischen Veränderungen auch weitgehende Unterschiede in quantitativer Beziehung. Vor allem ist zu bedenken, daß Methämoglobinbildung auf sehr verschiedene Weise zustande kommen kann. So ist unter Umständen eine ganz unbeimpfte Bouillon — in der Regel allerdings erst bei längerer Einwirkungsdauer — imstande, den Blutfarbstoff so zu verändern, daß er im Spektroskop die für das Methämoglobin charakteristischen Absorptionsstreifen zeigt. Gerade diese lange Einwirkungsdauer und das nur wenig ausgesprochene Vermögen zur Umwandlung des Blutfarbstoffes sind es, die in der bakteriologischen Praxis das Methämoglobinbildungsvermögen (Grünfärbung des Nährbodens) anderer Streptokokken neben dem der Pneumokokken und des *Str. mucosus* und *Str. viridans* zu vernachlässigen gestatten. Denn während die Umwandlung durch die „grünfärbenden“ Streptokokken, also die Pneumokokken, *Str. mucosus* und *Str. viridans*, in wenigen Minuten bis 1—2 Stunden in der Regel erfolgt, vermögen die anderen Typen dieses Phänomen erst nach vielen Stunden — und auch dann nicht immer — hervorzurufen. Von gewissen Ausnahmen soll jedoch abgesehen werden.

So konnten von mir in letzter Zeit aus zwei verschiedenen Sputen zwei Streptokokkenstämme gezüchtet werden, die weiße Mäuse in 10 bzw. 12 Stunden töteten und die in der ersten Kultur die Blutagarplatte diffus graubraun färbten. Eine durch einen Tropfen Blut rotgefärbte Bouillonkultur färbte sich in einer halben Stunde bei 37° C graubraunrot und im Spektroskop waren die für das Methämoglobin charakteristischen Streifen zu sehen. Schon die zweite Kultur auf Blutagar jedoch ergab, daß es sich um einen *Str. haemolyticus* handelt: die kleinen, trockenen Kolonien waren von einem breiten, hellen hämolytischen Hof umgeben. Auch ein Gegenstück dazu konnte beobachtet werden. Ein aus einem Pleuraexsudat gezüchteter Streptokokkus wuchs in der ersten Kultur auf der Blutagarplatte äußerst zart unter Bildung schwach hämolytischer Höfe. Nach mehrmaliger Überzüchtung erwies er sich als ein *Streptococcus viridans*.

In diesem Zusammenhang sei auch auf die von Kuczynski und Wolff vor kurzem mitgeteilte Beobachtung verwiesen. Diesen Autoren gelang es, aus rein hämolytischen Streptokokken im Tierversuch Viridanskeime zu züchten, und zwar besonders häufig aus der Lunge der einige Stunden nach der intraperitonealen Injektion getöteten Mäuse. Zur Erklärung dieses Befundes wird die Beobachtung herangezogen, daß man auch zuweilen beim *Str. haemolyticus* vor dem Stadium der vollständigen Hämolyse ein solches sehen kann, das durch deutliche grüne Verfärbung des Nährbodens gekennzeichnet ist, besonders gut bei Verwendung von Ziegenblutagar in dünner Schicht, noch besser aber bei Züchtung auf Levinthalschem Agar, der mit den zentrifugierten Blutkörperchen des Citratblutes hergestellt wurde. Verfasser denken bei diesem Übergang des *Str. haemolyticus*

in Viridanskokken an eine Fermenthemmung bei Keimen, die, bereits geschädigt, gerade vor der Abtötung durch den Wirtsorganismus isoliert werden, unter Beibehaltung der verkümmerten Zelleistungen in Form gehemmter Hämolyse (s. auch Jacobsthal).

In neuerer Zeit hat die Frage der Methämoglobinbildung durch Pneumokokken eine eingehende Bearbeitung durch amerikanische Autoren erfahren (Butterfield und Peabody, Peabody, Cole R.). Die Resultate der einzelnen Autoren stimmen nicht überein. Wohl fanden alle die Entstehung von Methämoglobin als Ursache der eigenartigen Verfärbung bluthaltiger Nährböden. Doch bestehen wesentliche Differenzen in bezug auf die Auffassung des wirksamen Agens. Während Butterfield und Peabody ein filtrierbares Produkt annehmen, schließt Cole auf Grund seiner Versuche, daß diese Umwandlung des Hämoglobins eine Funktion der lebenden Bakterienzelle ist.

Neben den erwähnten widersprechenden Befunden verschiedener Autoren steht also als gemeinsame Tatsache fest, daß die Pneumokokken die Eigenschaft haben, den Blutfarbstoff in Methämoglobin umzuwandeln. Daß diese Eigenschaft nicht ohne Belang sein kann für den Organismus, in dem die Pneumokokken zur Anreicherung gelangen, ist zumindest nicht zu verneinen. Eine selbstverständliche Annahme einer Giftwirkung erscheint jedoch nicht zulässig, da sich die Ergebnisse von Kultur- und Reagensglasversuchen nicht immer auf die Vorgänge im Organismus übertragen lassen. Diesen zwei Gesichtspunkten und zwar der Frage, ob das wirksame Agens nur an die lebende Zelle gebunden oder ein Sekretionsprodukt ist und ferner der Frage nach der pathogenetischen Bedeutung desselben entspringen die hier mitgeteilten Versuche.

Auf das hämolytische Vermögen der Pneumokokken, insbesondere auf die Beziehungen zwischen der  $p_H$ -Zahl des Nährmediums und der Hämolyse durch Pneumokokken soll in einer späteren Mitteilung näher eingegangen werden. Diese Eigenschaft soll hier nur insofern berührt werden, als sie mit dem Vermögen der Pneumokokken, den Blutfarbstoff zu beeinflussen, im Zusammenhang steht.

Zur Untersuchung gelangten zehn Pneumokokkenstämme und vier Stämme von *Str. mucosus*. Von den Pneumokokkenstämmen entstammten vier pleuritischen Exsudaten, drei Otitis media-Erkrankungen, zwei wurden aus Lungenauswürfen und einer aus einem perikarditischen Exsudat gezüchtet. Die *Str. mucosus*-Stämme konnten bei 3 Fällen von Otitis media acuta und einem Fall von Hirnabsceß (im Anschluß an eine Mittelohrentzündung) gezüchtet werden. Daß außer den Pneumokokken auch die Mucosusstreptokokken zur Untersuchung herangezogen wurden, geschah mit Rücksicht auf die innigen verwandtschaftlichen Beziehungen beider Typen. Bis auf Unterschiede in bezug auf die Tierpathogenität und das Aussehen der Kolonien bestehen bekanntlich

keine wesentlichen, mit den üblichen Laboratoriumshilfsmitteln wahrnehmbaren Differenzen. Wichtige biologische Unterscheidungsmerkmale, das Verhalten gegen Galle und Optochin lassen hier im Stiche. Gewisse Unterschiede im Verhalten gegen verschiedene Zuckerarten, die auch zwischen verschiedenen Pneumokokkenstämmen nicht selten sind, kommen praktisch kaum in Frage. Und auch das für den *Str. mucosus* charakteristische Aussehen der Kolonien, die zumeist eine schleimige Beschaffenheit aufweisen, ist nicht immer — zumindest nicht auf allen Nährböden — wahrzunehmen. Sicherlich bestehen Unterschiede in immunologischer Beziehung. Es kann daher nicht wundernehmen, daß — was schon hier vorweggenommen werden möge — die bei Reagensglasversuchen erhaltenen Resultate für Pneumokokken und Mucosuskeime vollkommen identisch sind. Es werden daher nur die mit den Pneumokokken ausgeführten Versuche näher beschrieben. Zwischen den verschiedenen Stämmen untereinander ergaben sich in bezug auf das Methämoglobinbildungsvermögen nur graduelle und keine prinzipiellen Unterschiede.

Als Kulturmedium diente eine Blutbouillon, die durch Zusatz von  $\frac{1}{2}$  Tropfen Kaninchen- oder Meerschweinchenblut im defibrinierten oder undefibrinierten Zustande pro 1 ccm Fleischwasser- bzw. Fleischextraktbouillon hergestellt wurde. Der Zusatz von nicht defibriniertem Blute erwies sich aus Sterilitätsgründen als praktischer und erfolgte in der Weise, daß das mit einer Glas- oder Rekordspritze durch Herzpunktion gewonnene Blut direkt den Bouillonröhrchen oder -kölbchen zugesetzt wurde. Die nachher eintretende Blutgerinnung in der Bouillon fiel als Nachteil kaum in die Wagschale. Von flüssigen Nährböden kamen noch Serum- und Traubenzuckerbouillon, von festen Löffler-serum und Blutagar in Platten zur Verwendung.

Die spektroskopische Untersuchung wurde mittels des Kirchhoff-Bunsenschen Spektroskops und des Bürkerschen Vergleichsspektroskops ausgeführt. Das Kirchhoff-Bunsensche Spektroskop, das eine Skala trägt, wurde vorher mittels der Fraunhoferschen Linien des Sonnenspektrums geeicht und die den einzelnen Skalenteilen entsprechenden Wellenlängen im Ordinatensystem als Kurve aufgezeichnet.

Sämtliche untersuchten Pneumokokken- und Mucosusstämmen zeigten die charakteristische Umwandlung des Blutfarbstoffes also einen grünen Hof um die Kolonien auf der Blutagarplatte, Verfärbung der durch Zusatz von Blutfarbstoff in Form aufgelöster oder ganzer Erythrocyten vorher rot gefärbten Bouillonkultur usw. Die Versuche mit Bouillonkulturen wurden in der Regel so ausgeführt, daß die in der Blutbouillon nach 24 Stunden gewachsene Kultur von dem, einen Bodensatz mit mehr oder weniger breiter hämolytischer Zone bildenden Blut abpipetiert und dann verwendet wurde. Als Blutfarbstoff kam entweder eine

Lösung von Erythrocyten verschiedener Tierarten oder käufliches Oxyhämoglobin und schließlich auch je nach der Versuchsanordnung unveränderte Erythrocyten zur Anwendung; zu einem Kubikzentimeter dieser Bouillonkultur wurde ein Tropfen einer willkürlich gewählten Blutfarbstoff- oder Blutkörperchenverdünnung zugegeben. Als besonders geeignet erwies sich eine Blutlösung aus 1 Teil Blut und 2 Teilen destillierten Wassers. Die durch den Blutfarbstoff hellrot gefärbte Kultur wurde in den Brutschrank gestellt. Schon nach wenigen Minuten in der Regel nach 5—15 Minuten, änderte die vorher hellrote und im Spektrum nur zwei deutliche Oxyhämoglobinstreifen zeigende Kultur ihren Farbton; sie wurde graubraun bis grünlichgrau, je nach dem Durchmesser des Röhrchens und der Eigenfarbe der Kultur. Spektroskopisch war ein sehr deutlicher Absorptionsstreifen in Rot zwischen den Linien *C* und *D*, entsprechend einer Wellenlänge von  $\lambda = \text{ca. } 630$  zu sehen, ferner zwei Streifen zwischen *D* und *E*, von denen der eine knapp bei *D* ( $\lambda = 580\text{—}581$ ) und der andere näher an *E* lag, beide viel schwächer als der erste in Rot gelegene. Ab und zu war noch ein vierter Absorptionsstreifen in Blau, bei *F* ( $\lambda = \text{um } 500$ ); in den meisten Fällen war jedoch dieser ganze Anteil des Spektrums nicht zu sehen, was besonders dann der Fall war, wenn die spektroskopische Untersuchung nicht in engen, sondern in breiten Glasgefäßen, also in dicker Schicht vor sich ging. Von diesen Streifen kommt bekanntlich dem in Rot gelegenen ( $\lambda = 630$ ) die Hauptbedeutung für die Erkennung des Methämoglobins in Betracht. Daß es sich tatsächlich um Methämoglobin und nicht etwa um das wegen des ähnlichen spektroskopischen Bildes in Frage kommende Hämatin handle, zeigte ein einfacher Versuch mit Ammoniumsulfat, nach dessen Zusatz im Spektroskop nicht die charakteristischen Streifen des reduzierten Hämatins, sondern der breite Streifen des reduzierten Hämoglobins zu sehen war. Hinzugefügt sei hier, daß die untersuchte Bouillonkultur in der Regel gegen Lackmus neutral oder schwach sauer reagierte. Die Feststellung der Reaktion hat insofern eine gewisse Bedeutung, als sie — wie dies schon Grüter hervorgehoben hat — zeigt, daß nicht etwa die gebildete Säure die Methämoglobinbildung verursacht. Denn erstens genügt der etwa vorhandene Säuregrad nicht zur Bildung von Methämoglobin, zweitens erfolgt letztere auch bei neutraler oder schwach alkalischer Reaktion des Mediums. Zu viel Alkali vermag allerdings die Methämoglobinbildung zu verhindern (Zangenmeister). Zwischen den bei der Methämoglobinbildung durch Pneumokokken äußerlich und spektroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen und dem Alkaleszenzgrad des Mediums besteht ferner ein Zusammenhang folgender Art:

Wird zu der nach Zusatz von Blutfarbstoff hellrot gefärbten und sich bald verfärbenden Flüssigkeit eine Spur Alkali zugefügt und die

Reaktion gegen Lackmus alkalisch gemacht, dann tritt sofort dunkelrote Färbung, die manchmal — wenn zu viel Alkali genommen wird — bald hellbraun wird. Im Spektrum sieht man dann Veränderungen je nach dem Alkaleszenzgrade: allmähliches Verblässen des ersten Streifens in Rot, bei gleichzeitigem Hervortreten eines neuen ganz blassen Absorptionsstreifens neben dem bei der *D*-Linie gelegenen, wobei die zwei zwischen *D* und *E* gelegenen Streifen deutlicher werden. Von den zwei letzteren ist der zweite (nach dem violetten Anteil des Spektrums gelegene) breiter als der erste, im Gegensatz zu ihrem Verhalten beim Oxyhämoglobin. Wenn man also sehr wenig Alkali zusetzt, kann man unter Umständen gleichzeitig fünf Absorptionsstreifen sehen, und zwar den noch sichtbaren in Rot, den des neutralen oder sauren Methämoglobins, den neu auftretenden des alkalischen Methämoglobins bei *D*, die zwei zwischen *D* und *E* gelegenen und schließlich, wenn überhaupt schon früher vorhanden, einen fünften in Blau. Überschreitet die Alkalisierung einen bestimmten Grad, dann setzen noch weitere Veränderungen ein, auf die jedoch hier nicht weiter eingegangen werden soll.

Sehr instruktiv erwies sich die Beobachtung der Methämoglobinbildung im Bürkerschen Vergleichsspektroskop. Dieses Instrument gestattet bekanntlich die gleichzeitige Untersuchung zweier Lösungen. Wurde nun in eine Cuvette die durch die Pneumokokken verfärbte Lösung und in die andere eine mittels Ferricyankalium hergestellte Methämoglobinlösung gegossen, dann konnte man im Spektroskop eine vollkommene Identität der Absorptionen wahrnehmen. Ebenso ließen sich die Lagebeziehungen der Absorptionsstreifen des durch Pneumokokken veränderten und des unveränderten Blutfarbstoffes studieren.

Hierauf wurden die näheren Bedingungen der Methämoglobinbildung durch Pneumokokkenkulturen untersucht, wie die Bedeutung der Kulturmenge, der Einwirkungsdauer, der Temperatur, der Konzentration der Blutflüssigkeit, der Art des Blutfarbstoffzusatzes (gelöste Erythrocyten oder nicht), die Bedeutung der Tierspezies, von der das Blut herrührte, des Sauerstoffs usw. Auf die in Übereinstimmung mit den diesbezüglichen Befunden von Dittrich, Grüter und von Cole Rufus beim Studium der Methämoglobinbildung durch verschiedene chemische Substanzen bzw. durch Strepto- und Pneumokokken stehenden Versuchsergebnisse, soll nur kurz eingegangen werden.

In zwei Versuchsreihen wurden fallende Mengen (1 ccm bis 0,05 ccm) einer 24stündigen Bouillonkultur mit steriler Nährbouillon bzw. mit 0,85 proz. NaCl-Lösung auf ein bestimmtes Gesamtvolum (z. B. 1 ccm) ergänzt, mit 1 Tropfen einer Blutlösung gemischt und in die Brutkammer gestellt. Je größer die Kulturmenge war, um so rascher erfolgte Verfärbung, je länger die Beobachtung ausgedehnt wurde, um so kleinere Kulturmengen waren instande, die hellrote Lösung in eine graubraune oder grünlichgraue umzuwandeln. Jedesmal entsprach dieser Verfärbung die spektroskopisch für Methämoglobin charakteristische Veränderung.

In der Regel erfolgte auch in den Röhren mit der kleinsten angewandten Versuchsmenge (0,05 ccm) nach höchstens einer Stunde Verfärbung, während sie, wie bereits eingangs erwähnt wurde, bei der Anwendung der unverdünnten Kultur schon nach wenigen Minuten zu sehen war. Die spektroskopisch wahrnehmbare Methämoglobinbildung erfolgte schon relativ viel früher, und zwar konnte fast immer sofort nach Zusatz der Blutlösung zur unverdünnten Kultur ein, wenn auch anfangs schwacher, Absorptionsstreifen in Rot, bei noch sehr deutlichen Oxyhämoglobinstreifen, also sofort beginnende Methämoglobinbildung wahrgenommen werden. Erst allmählich stellte sich vollständige Verfärbung ein.

Die Verwendung von Nährbouillon als Ergänzungsflüssigkeit machte sich in der Weise gegenüber der 0,85 proz. NaCl-Lösung geltend, daß dort die Verfärbung rascher erfolgte. Selbstverständlich wurden immer Kontrollen mit steriler Nährbouillon bzw. NaCl-Lösung angesetzt, um zu sehen, ob diese Ergänzungsflüssigkeiten allein nicht imstande sind, nach längerer oder kürzerer Zeit Methämoglobinbildung hervorzurufen. Aus den Versuchen Dittrichs ist bekannt, daß das bei längerer Einwirkungsdauer (24 Stunden) möglich ist. Unter den gegebenen Versuchsbedingungen zeigten die Kontrollen in der Regel keine äußerlich oder spektroskopisch wahrnehmbare Veränderung des zugesetzten Blutfarbstoffes, nur ein einziges Mal zeigte eine Kontrolle mit Fleischextraktbouillon einen zwar schwachen Absorptionsstreifen in Rot ( $\lambda = 630$ ), allerdings erst nach 4stündiger Bebrütung bei  $37^\circ \text{C}$ . Immerhin ergibt sich aus diesem, wenn auch seltenen Vorkommnis die Wichtigkeit solcher Kontrollen, besonders im Hinblick auf eventuelle, noch zu erörternde Schlußfolgerungen über die Filtrierbarkeit der in Betracht kommenden wirksamen Substanz.

Bei Zimmertemperatur erfolgte die Methämoglobinbildung viel langsamer als unter sonst gleichen Versuchsbedingungen bei Bruttemperatur, und im Eisschrank erfolgte auch nach tagelanger Beobachtung keine Verfärbung, wohl aber eine spektroskopisch wahrnehmbare Veränderung durch Auftreten eines gerade noch sichtbaren Absorptionsstreifens in Rot, bei gut erhaltenen Oxyhämoglobinstreifen.

Daß die durch unbeschädigte Erythrocyten rot gefärbte Kultur sich relativ langsamer verfärbt als bei Zusatz von gelöstem Blutfarbstoff, ist leicht verständlich, wenn man bedenkt, daß im ersteren Falle die wirksame Substanz die Erythrocytenmembran zuerst durchdringen muß, um zum Blutfarbstoff zu gelangen, vorausgesetzt, daß nicht die Blutkörperchen durch die Pneumokokken aufgelöst werden. Letzteres ist jedoch bei der in Betracht kommenden Versuchsdauer nicht der Fall, zumindest aber läßt es sich mit Sicherheit zeigen, daß die Verfärbung auch bei vollkommen gut erhaltenen Erythrocyten erfolgen kann, was sich ja durch gleichzeitige mikroskopische Untersuchung von Nativpräparaten aus der durch die zugesetzten Erythrocyten zuerst rot und dann graubraun gefärbten Kulturflüssigkeit feststellen läßt. Daß aber

ein Eindringen in das Erythrocyteninnere die Voraussetzung für die Umwandlung des Hämoglobins bildet, dafür spricht die Erfahrungstatsache, daß gewisse, den frei gelösten Blutfarbstoff mit Leichtigkeit in Methämoglobin umwandelnde chemische Substanzen (wie z. B. Ferricyankalium) sich gegenüber erhaltenen Erythrocyten als unwirksam erweisen (Dittrich u. a.). Damit hängt auch die von Grüter u. a. und auch von mir bestätigte Erscheinung zusammen, daß die Erythrocyten verschiedener Tierarten infolge der differenten Permeabilitätsbedingungen den Pneumokokken gegenüber sich hinsichtlich der Dauer bis zum Eintritt der Verfärbung verschieden verhalten. Die durch Pferdeblutkörperchen rot gefärbte Kulturflüssigkeit ändert ihre Farbe langsamer als bei Zusatz von menschlichen oder Kaninchenerythrocyten. Auf diese Beziehungen der wirksamen Substanz zu den Erythrocyten und zu Oberflächen im allgemeinen soll noch weiter unten eingegangen werden.

Die Vermehrung des Blutfarbstoffes oder der Blutkörperchenmenge, die als Indicator der Methämoglobinbildung verwendet wurde, macht sich in einer Verzögerung des äußerlich wahrnehmbaren Verfärbungsprozesses, nicht aber der Methämoglobinbildung bemerkbar, denn spektroskopisch tritt der charakteristische Streifen in Rot nicht verspätet gegenüber einer Probe mit weniger Blutfarbstoff auf.

Nicht ohne Bedeutung war das Alter der Kultur. Dies möge folgender Versuch illustrieren:

Je 1 ccm einer 24-, 48- und 72stündigen Blutbouillonkultur eines Pneumokokkenstammes wird mit 1 Tropfen Blutlösung gemischt und in die Brutkammer gestellt. Nach 10 Minuten ist äußerlich keine deutliche Veränderung wahrzunehmen; spektroskopisch zeigt die durch den Blutfarbstoff rotgefärbte 24stündige Kultur außer den zwei Oxyhämoglobinstreifen einen deutlichen Absorptionsstreifen in Rot, die 48stündige einen schwachen und die 72stündige einen kaum wahrnehmbaren Streifen des Methämoglobins bei  $\lambda = 630$ . Nach 20 Minuten ist die 24stündige Kultur vollkommen graubraun verfärbt und spektroskopisch das gut ausgebildete Methämoglobinspektrum zu sehen; die 48stündige ist rötlichbraun, die 72stündige dunkelrot, beide zeigen einen deutlichen Absorptionsstreifen in Rot. Erst nach 50 Minuten bieten alle drei Proben äußerlich und spektroskopisch das gleiche Aussehen. Die Kontrollen, 1 ccm sterile Nährbouillon und 1 Tropfen Blutlösung enthaltend, bleibt unverändert.

Aus diesem Versuch ist zu ersehen, daß das Methämoglobinbildungsvermögen der Bouillonkulturen (im Gegensatz zu den relativ länger wirksamen Kulturen auf festen Nährböden) mit dem Alter der Kultur abnimmt. Es wäre jedoch voreilig, wollte man aus diesem Versuchsergebnis den direkten Schluß ableiten, daß die Methämoglobinbildung an das Leben der Pneumokokken und diese selbst gebunden ist. Der Zusammenhang zwischen beiden ist zwar nicht zu verkennen: impft man von den Bouillonkulturen verschiedenen Alters ab, dann überzeugt man sich, daß die Zahl der noch lebensfähigen Keime stark ab-



nimmt. Haben die Kulturen ein gewisses Alter erreicht — bei der Mehrzahl der untersuchten Stämme waren es 5—7 Tage —, dann gelingt es nicht mehr, Kolonien zu erzielen. Solche Kulturen haben aber noch in der Regel die Fähigkeit, zugesetztes Hämoglobin in Methämoglobin umzuwandeln. Einzelne dieser Kulturen sind allerdings noch imstande, Mäuse zu infizieren; es verbleiben aber dann noch solche, die auch im Tierversuch ein negatives Resultat ergeben und dennoch das Methämoglobinbildungsvermögen besitzen, wenn auch in einem quantitativ stark verringerten Maße. Es ist also das Methämoglobinbildungsvermögen der jüngeren Kulturen ein größeres als bei den älteren, jedoch findet sich das wirksame Agens auch in der nicht mehr lebensfähigen flüssigen Kultur (s. auch Grüter). Im Anschluß an die letzterwähnte Erscheinung ergaben Versuche mit von festen Nährböden abgeschwemmten Kulturen, ferner Versuche über das Verhalten der durch thermische oder desinfektorische Eingriffe beeinträchtigten Kulturen, die im flüssigen Medium und auf festen Nährböden gezüchtet wurden, wichtige Anhaltspunkte für die Annahme eines freien Produktes der Pneumokokken.

Die auf festen Nährböden gewachsenen Pneumokokken verhalten sich im allgemeinen dem Blutfarbstoff gegenüber ähnlich wie die Bouillonkulturen; es besteht nur ein gradueller Unterschied, insofern als die abgeschwemmten Kulturen zur Umwandlung des Hämoglobins relativ mehr Zeit benötigen als die Bouillonkulturen. Bei den betreffenden Versuchen wurde natürlich darauf geachtet, daß nicht etwa durch Differenzen in der Keimzahl ein verschiedenes Verhalten vorgetäuscht wurde. Es wurden deswegen die Abschwemmungen von den festen Nährböden so hergestellt, daß im hängenden Tropfen der Abschwemmung viel mehr Keime enthalten waren als in dem Tropfen der Bouillonkultur. Besonders deutlich war die Verschiedenheit im Verhalten der Kulturen von festen Nährböden einerseits und der Bouillonkulturen andererseits gegenüber dem Hämoglobin, wenn nicht gelöster Blutfarbstoff, sondern erhaltene Erythrocyten zugesetzt wurden, wie aus folgendem Versuche hervorgeht:

Je eine Reihe mit fallenden Mengen (1 ccm bis 0,05 ccm) einer 24stündigen Blutbouillonkultur bzw. einer dichten Aufschwemmung von auf Löffler Serum nach 24 Stunden gewachsenen Pneumokokken mit steriler Nährbouillon als Aufschwemmungs- und Ergänzungsflüssigkeit wird bei einem Gesamtvolumen von 1 ccm mit je einem Tropfen einer dichten Suspension gewaschener Erythrocyten gemischt und in die Brutkammer (37° C) gestellt. Nach 10, 15, 30 Minuten usw. dehnt sich die Verfärbung in der mit Bouillonkultur angesetzten Reihe auf immer kleinere Kulturmengen aus, während die Röhren mit Bakterienaufschwemmung zu dieser Zeit noch unverändert sind. Erst nach 1½ Stunden zeigen die drei ersten Röhren mit den größten Mengen Pneumokokkenaufschwemmung (1 ccm, 0,9 ccm und 0,8 ccm) braunrote Verfärbung; von den übrigen Röhren dieser Reihe zeigen nur die nächsten drei (0,7, 0,6, 0,5) spektroskopisch einen mehr oder weniger deut-

lichen Streifen in Rot, während in der Bouillonkulturreihe sämtliche Proben verfärbt sind und das charakteristische spektroskopische Bild bieten.

Es ist also aus diesem Versuch zu ersehen, daß die frisch vom festen Nährboden abgeschwemmte Kultur das Methämoglobinbildungsvermögen gegenüber dem in unversehrten Erythrocyten enthaltenen Blutfarbstoff in geringerem Maße besitzt als die Bouillonkultur gleichen Alters, und zwar trotzdem die Zahl der Pneumokokken in der Aufschwemmung größer ist als in der flüssigen Kultur. Dieser Unterschied verwischt sich jedoch allmählich, je länger man die Kulturaufschwemmung vom festen Nährboden stehen läßt, besonders bei Anwendung von Bruttemperatur (37°). Auch gewährt obiges Versuchsergebnis einen gewissen Einblick in die Beziehungen zwischen wirksamer Substanz und Bakterienleib. Wie bereits früher ausgeführt wurde, ist für die Methämoglobinbildung bei Anwendung unbeschädigter Erythrocyten Voraussetzung, daß die wirksame Substanz die Zellmembran durchdringt. Die Bedingungen hierfür sind anscheinend bei Verwendung von einer flüssigen Kultur, in der sich das wirksame Agens außerhalb der Bakterienleiber befindet, günstiger als bei Anwendung einer frischen Bakterienaufschwemmung, wo sich das methämoglobinbildende Produkt anfangs nur in der Oberfläche oder im Innern der Pneumokokken findet. In letzterem Falle muß das anfangs in der Aufschwemmungsflüssigkeit gar nicht oder in ungenügender Menge vorhandene Agens allmählich erscheinen. Daher ist auch eine längere Einwirkungsdauer notwendig.

Für eine Anreicherung der wirksamen Substanz in der Oberfläche der auf festem Nährboden gewachsenen Pneumokokken spricht die bereits von Cole Rufus konstatierte und von mir bestätigte Tatsache, daß die gewaschenen Pneumokokken sich noch weniger oder gar nicht zu Methämoglobinbildung eignen. Allerdings stellt sich diese Eigenschaft vollkommen wieder her, wenn man zu den gewaschenen und in Kochsalzlösung aufgeschwemmten Pneumokokken, die in diesem Falle gar kein Methämoglobin zu bilden vermögen, geringe Mengen einer den Stoffwechsel der Bakterien anregenden Substanz z. B. Dextrose zusetzt (Cole).

Im Zusammenhang mit obiger Feststellung, daß die Bouillonkultur verhältnismäßig rascher und intensiver Methämoglobin zu bilden vermag als eine Aufschwemmung vom festen Nährboden, sei darauf hingewiesen, daß die daraus abgeleitete Schlußfolgerung über das Vorhandensein von freien methämoglobinbildenden Produkten in der Bouillonkultur außerhalb der Bakterienleiber nicht vollkommen bindend sein muß. Denn der Umstand, daß zum Versuch ein Überschuß von Pneumokokken in der Aufschwemmung vom festen Nährboden genommen wird, involviert eine Fehlerquelle. Wie weiter unten bei Be-

sprechung der Bedeutung des Sauerstoffs für den Vorgang der Methämoglobinbildung durch die Pneumokokken und ihre Produkte gezeigt werden soll, wird diese Methämoglobinbildung von einer entgegengesetzt gerichteten Funktion der Pneumokokken, und zwar der Reduktion begleitet, die unter Umständen so weit gehen kann, daß bereits gebildetes Methämoglobin wieder in Hämoglobin zurückverwandelt wird. Es könnte also die Verzögerung der Methämoglobinbildung durch die Bakterienaufschwemmung gerade durch den Überschuß an Pneumokokken und die dadurch verursachten stärkeren Reduktionsvorgänge bedingt werden. Diesem Einwand läßt sich durch die auf andere Weise feststellbare Tatsache begegnen, daß das wirksame Produkt auch außerhalb der Pneumokokkenleiber in der Bouillonkultur sich findet (s. weiter unten).

Vom Verhalten gegen Desinfektionsmittel und höhere Temperaturen konnte ebenfalls Aufschluß darüber erwartet werden: im ersteren Falle, also bei Anwendung von Desinfektionsmitteln, müßte die Methämoglobinbildung durch Bouillonkulturen ungehindert vor sich gehen, wenn die wirksame Substanz auch außerhalb der Bakterienleiber sich findet; sie müßte dagegen ausbleiben, falls die Methämoglobinbildung nur eine Funktion der lebenden Zelle ist; bei Anwendung von durch höhere Temperaturen geschädigten Pneumokokken wäre ein gleiches Ergebnis zu erwarten, vorausgesetzt, daß durch die Erhitzung die wirksame Substanz nicht zerstört würde. Auch müßte die Differenz zwischen der Bouillonkultur und der durch Abschwemmen vom festen Nährboden frisch gewonnenen bei diesen Versuchen besonders deutlich hervortreten. Tatsächlich ergaben die betreffenden Versuche verwertbare Resultate — mit gewissen, noch zu erwähnenden Einschränkungen.

Als Desinfektionsmittel wurden aus naheliegenden Gründen Optochin und ein gallensaures Salz genommen. Mit Rücksicht auf die an anderer Stelle<sup>1)</sup> mitgeteilten Beziehungen zwischen Keimzahl und Wirksamkeit des Optochins wurde zuerst im Vorversuche jene kleinste Menge Bouillonkultur oder einer Aufschwemmung vom festen Nährboden festgestellt, die nach einer bestimmten Zeit, z. B. nach 2 Stunden, einen Tropfen Blutlösung vollkommen zu verfärben vermochte.

**Vorversuch:** Fallende Mengen (1 ccm bis 0,05 ccm) einer 24stündigen Blutbouillonkultur von Pneumokokken in einer Reihe, bzw. von einer Aufschwemmung einer Kultur auf Löffler Serum in 0,85 proz. NaCl-Lösung in einer zweiten Reihe, werden mit steriler Nährbouillon bzw. Kochsalzlösung auf ein Gesamtvolumen von 1 ccm aufgefüllt, mit 1 Tropfen Blutlösung gemischt und in die Brutkammer gestellt. Nach 2 Stunden wird abgelesen. In der ersten Reihe (Bouillonkultur) erstreckt sich nach dieser Zeit die Verfärbung bis auf das vorletzte Röhrchen (0,1 ccm Bouillonkultur), während spektroskopisch auch das letzte Röhrchen (0,05 ccm) einen Streifen in Rot zeigt; in der zweiten Reihe (Pneumokokkenauf-

<sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. **108**, 1920.

schwemmung) sind die ersten 7 Röhren (1 ccm bis 0,4 ccm) verfärbt. Die kleinste Menge, die also nach 2 Stunden einen Tropfen Blutlösung vollkommen zu verfärben vermochte, beträgt für die Bouillonkultur 0,1 ccm, für die Aufschwemmung in Kochsalzlösung 0,4 ccm. Mit diesen Kulturmengen werden nun Parallelversuche mit Optochin und glykocholsaurem Natrium ausgeführt.

**Hauptversuch (Bouillonkultur-Optochin):** die Bouillonkultur wird mit steriler Nährbouillon so verdünnt, daß in 1 ccm 0,1 ccm Kultur enthalten sind, also 10fach. Mit dieser Bouillonkulturverdünnung werden Optochinverdünnungen mit abnehmender Konzentration von 1 : 1000 bis 1 : 10 Millionen hergestellt, zu jedem, 1 ccm enthaltenden Röhren 1 Tropfen Blutlösung hinzugefügt und alle Proben in die Brutkammer gestellt. Mehrere Röhren mit der gleichen Kulturmenge und einem Tropfen Blutlösung, jedoch ohne Optochin, ferner eine Anzahl von Röhren mit Optochinlösung und Blutzusatz, jedoch ohne Kultur, dienen als Kontrollen. Nach 2 Stunden erfolgt Ablesung: mit Ausnahme der Kontrollen, die verschiedene Optochinverdünnungen mit Blutzusatz, jedoch ohne Pneumokokkenbouillonkultur, enthalten und die unverändert sind, zeigen alle anderen Röhren, also die Kontrollen mit Bouillonkultur ohne Optochin und die optochinhaltigen Röhren mit Bouillonkultur und zwar auch die mit der stärksten Optochinkonzentration, eine mehr oder weniger weit vorgeschrittene braunrote Verfärbung und spektroskopisch die für das Methämoglobin charakteristischen Absorptionsstreifen.

Verfolgt man den Vorgang der Verfärbung zu verschiedenen Zeiten während des Aufenthaltes der Röhren in der Brutkammer, also z. B. nach 20, 40, 60 Minuten usw., dann kann man beobachten, daß die Verfärbung zuerst in den Kontrollen ohne Optochin und in den schwächsten Optochinkonzentrationen erfolgt und sich allmählich auf die Röhren mit höherem Optochingehalt ausdehnt. Und auch nach 2 Stunden zeigen die Proben mit mehr Optochin einen relativ geringeren Grad von Verfärbung als die mit schwachen Optochinkonzentrationen, was sich auch spektroskopisch in den verschieden stark ausgebildeten Absorptionsstreifen in Rot kundgibt.

Es folgt aus diesem Versuch, daß das sonst auch in hohen Konzentrationen auf die Pneumokokken stark entwicklungshemmend wirkende Optochin nicht imstande ist, selbst in relativ starken Konzentrationen das Methämoglobinbildungsvermögen der Bouillonkulturen dieser Mikroorganismen zu beeinträchtigen. Dieses Versuchsergebnis ist in weitgehendem Maße geeignet, die Annahme, daß in den Bouillonkulturen die methämoglobinbildende Substanz sich auch außerhalb der Pneumokokkenleiber befindet, zu bekräftigen. Die geringen Unterschiede zwischen den Kulturkontrollen ohne Optochin und den optochinhaltigen Kulturproben, ferner zwischen den Kulturproben mit verschiedenem Optochingehalt untereinander wären darauf zurückzuführen, daß das Methämoglobinbildungsvermögen der Bouillonkulturen, welches aus der Summation der Wirkung des freien Produktes und der Pneumokokkenleiber resultiert, durch Einwirkung des Optochins auf die lebenden Mikroorganismen selbst eine gewisse Beeinträchtigung erleidet.

Daß nicht etwa die Optochinunempfindlichkeit der angewandten Stämme dieses Ergebnis bewirkte, konnte auf einfache Weise durch Beobachtung des Einflusses des Optochins auf eine an die lebenden Mikroorganismen gebundene Funktion, und zwar auf das Reduktionsvermögen der Pneumokokken Methylenblau gegenüber, wie das bereits an anderer Stelle näher beschrieben wurde (l. c.), festgestellt werden. Ließ man auf die im Vorversuche festgestellte Dosis minima reducens, d. h. jene kleinste Kulturmenge, die nach 2 Stunden einen Tropfen einer bestimmten Methylenblaulösung entfärbte, Optochinverdünnungen verschiedener Konzentrationen bei 37° C einwirken, dann konnte man sich überzeugen, daß selbst Optochinkonzentrationen von 1 : 10 bis 1 : 20 und auch 1 : 30 Millionen imstande waren, das Reduktionsvermögen der Pneumokokken Methylenblau gegenüber zu hemmen, zu einer Zeit, wo die Kontrollen ohne Optochin bereits entfärbt waren.

Die in analoger Weise mit von Löfflerserumplatten abgeschwemmten Pneumokokken ausgeführten Versuche zur Feststellung der Beeinflussung ihres Methämoglobinbildungsvermögens durch Optochin ergaben ein ähnliches Resultat wie mit Bouillonkulturen. Die erwarteten Differenzen im Vergleich zum Verhalten der Bouillonkulturen waren nur bei einzelnen Stämmen bemerkbar, d. h., nur die Aufschwemmungen einzelner Stämme erwiesen sich empfindlicher als die dazugehörigen Bouillonkulturen. Es bestehen da, wie es scheint, nicht unwesentliche Differenzen zwischen dem Abtötungs- (Desinfektions-) und Entwicklungshemmungs- (antiseptischen) Vermögen des Optochins dem Pneumococcus und *Str. mucosus* gegenüber, worauf jedoch hier nicht näher eingegangen werden soll.

Auch die entsprechenden Versuche mit glykocholsaurem Natrium ergaben, daß das Methämoglobinbildungsvermögen der Pneumokokkenbouillonkulturen durch Konzentrationen dieses gallensauren Salzes nicht wesentlich alteriert wird, in denen andere, an das Leben der Keime geknüpfte Funktionen beeinträchtigt werden. Die Resultate mit konzentrierten Lösungen des glykocholsauren Natriums sind jedoch nicht verwertbar, da diese allein schon imstande sind, das Oxyhämoglobin in andere Modifikationen umzuwandeln.

Das Verhalten gegen höhere Temperaturen wurde sowohl an Bouillonkulturen als auch an Abschwemmungen vom festen Nährboden beobachtet. Das Erhitzen auf 100° C im Wasserbade hat sich bei der Blutbouillonkultur insofern unangenehm bemerkbar gemacht, als die eiweißhaltige Flüssigkeit bei dieser Temperatur koagulierte. Dennoch war das Resultat ein derartiges, daß es eine bestimmte Schlußfolgerung zuließ. Folgender Versuch zeigt das:

Acht 24stündige Kulturen auf Löfflerserumplatten (4,5 cm im Durchmesser) werden mit insgesamt 12 ccm NaCl-Lösung abgeschwemmt. Von dieser Auf-

schwemmung werden je 3 ccm im Wasserbade bei 55°, 80° und 100° C eine halbe Stunde erhitzt. Nach Abkühlung wird je 1 ccm der unerhitzten und der bei verschiedenen Temperaturen erhitzten Aufschwemmung mit je einem Tropfen Blutlösung versetzt und in die Brutkammer (37° C) gestellt. Nach einer halben Stunde ist die nicht erhitzte Aufschwemmung vollkommen verfärbt, die eine halbe Stunde bei 55° C erhitzte ist äußerlich wenig verändert, zeigt aber spektroskopisch außer den zwei noch gut sichtbaren Oxyhämoglobinstreifen einen schwachen in Rot ( $\lambda = 630$ ), während die Röhren mit der bei 80° C bzw. 100° C erhitzten Aufschwemmung unverändert sind. Nach 90 Minuten ist die bei 55° C erhitzte Aufschwemmung vollkommen verfärbt, während die zwei andern auch nach mehreren Stunden makro- und spektroskopisch sich nicht verändert haben.

Es erhellt aus diesem Versuche, daß halbstündiges Erhitzen im Wasserbade bei 55° das Methämoglobinbildungsvermögen einer Pneumokokkenaufschwemmung vom festen Nährboden wohl abzuschwächen, nicht aber aufzuheben vermag; dagegen bewirkt halbstündiges Erhitzen im Wasserbade bei 80° und 100° Verlust dieser Eigenschaft. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß die erste Aufschwemmung (55%) ihre Pathogenität für weiße Mäuse noch behalten hat.

Anders aber fiel ein gleichartiger Versuch mit Bouillonkulturen aus. Auch hier war eine Verzögerung der Methämoglobinbildung die Folge der halbstündigen Erhitzung im Wasserbade bei 55°. Jedoch vermochte halbstündiges Erhitzen auf 80° und 100° das Methämoglobinbildungsvermögen nicht vollkommen aufzuheben: es erfolgte, wenn auch erst nach 2 Stunden, eine geringe Verfärbung der durch einen Tropfen Blutlösung gefärbten und vom koagulierten Eiweiß befreiten Kulturflüssigkeit und Auftreten eines schwachen Absorptionsstreifens in Rot, während eine Kontrolle mit erhitzter steriler und dann abgekühlter Bouillon den zugesetzten Blutfarbstoff unverändert ließ.

Die Gegenüberstellung der zwei letzten Versuche würde also ebenfalls den Schluß gestatten, daß das methämoglobinbildende Produkt sich auch außerhalb der Pneumokokkenleiber befindet und daß es hitzebeständig ist. Immerhin wäre noch einem Einwand zu begegnen, und zwar dem, daß durch das Erhitzen die Nährbouillon, in der die Pneumokokken gewachsen sind, methämoglobinbildende Eigenschaften angenommen hat, wenn auch die entsprechende Kontrolle mit unbeimpfter erhitzter Bouillon diese Eigenschaft nicht erwirbt. Dieser Einwand läßt sich nur durch den Nachweis der Filtrierbarkeit der wirksamen Substanz widerlegen. Daß dies möglich ist, zeigt folgender Versuch:

Eine 24stündige Blutbouillonkultur von Pneumokokken wird durch ein steriles Reichefilter geschickt. Das vollkommen klare Filtrat zeigt die Farbe einer blassen Nährbouillon. Die sofortige spektroskopische Untersuchung ergibt die Abwesenheit von Oxy- und Methämoglobinstreifen. Nun wird 1 ccm des Filtrates mit einem Tropfen Blutlösung versetzt und in die Brutkammer (37° C) gestellt. Nach einer halben Stunde ist bei dem äußerlich wenig veränderten Aussehen der Lösung im Spektroskop ein zarter Streifen in Rot ( $\lambda = 630$ ) und außerdem zwei deutliche Oxyhämoglobinstreifen wahrzunehmen. Nach 70 Minuten zeigt die vorher hell-

rote Probe eine dunkelrote Farbe und spektroskopisch den deutlichen Methämoglobinstreifen in Rot und nach 2 Stunden ist die Lösung braun verfärbt. Eine Kontrolle mit steriler Bouillon ließ nach dieser Zeit den Blutfarbstoff unverändert. Vom Filtrat wurden zur Prüfung der Sterilität mehrere Bouillonkulturen angelegt und zwei weiße Mäuse geimpft. Auch nach längerer Beobachtung zeigen die Bouillonröhrchen kein Wachstum und die Mäuse keine Krankheitserscheinung; ebenso bleiben Kulturen aus dem Schwanzblut der Mäuse steril.

Dieser Versuch ergibt also unzweideutig, daß das methämoglobinbildende Produkt der Pneumokokken sich auch außerhalb der Bakterienleiber findet und filtrierbar ist. Nicht zu verkennen ist immerhin der geringe Gehalt des Filtrats an wirksamer Substanz. Denn während eine durch einen Tropfen Blutlösung rotgefärbte Bouillonkultur in 5—15 Minuten sich verfärbt, erfolgt bei Anwendung des Kulturfiltrates die Ausbildung eines Methämoglobinstreifens nach 30 Minuten und vollkommene Verfärbung erst nach 2 Stunden. Dieser geringe Gehalt des Filtrats an wirksamer Substanz könnte entweder daher rühren, daß in der Bouillonkultur wenig freies wirksames Produkt vorhanden ist oder dadurch bedingt sein, daß es beim Passieren des Filters adsorbiert wird. Für die erste Annahme sprechen keine besonderen Gründe; im Gegenteil deuten die früher angeführten Versuche darauf hin, daß in der Bouillonkultur relativ viel freies methämoglobinbildendes Agens vorhanden ist. Hingegen spricht für eine ausgiebige Adsorption in den Filterporen die ziemlich stark ausgesprochene Oberflächenaktivität der wirksamen Substanz, die ja auch darin zum Ausdruck kommt, daß sie auf unversehrte Erythrocyten einzuwirken vermag. Auch kann man sich davon durch Adsorptionsversuche mit gewaschenen Blutkörperchen oder mit Tierkohle leicht überzeugen. Mit dieser Oberflächenaktivität des methämoglobinbildenden Produktes der Pneumokokken steht wahrscheinlich auch eine andere Erscheinung im Zusammenhang, die kurz besprochen werden soll; es ist dies die antagonistische Beeinflussung des Pneumokokkenhämolysins durch das methämoglobinbildende Agens.

Centanni (zitiert bei Pribram) meinte, die Hämolyse durch Pneumokokken würde in der Art erfolgen, daß die Mikroorganismen das „Hämoglobin“ (?) zuerst auflösen und es dann in Flocken von rostbrauner Farbe fällen. Wie aber bereits höher oben ausgeführt wurde, läßt sich durch fortlaufende Untersuchung von Nativpräparaten einwandfrei feststellen, daß die Methämoglobinbildung auch in den unversehrten Erythrocyten erfolgt, ohne daß bis dahin eine Fällung oder ein Austritt des Hämoglobins aus den Blutkörperchen wahrzunehmen wäre. Später hat Grüter darauf hingewiesen, daß das hämolytische Vermögen der Pneumokokken von ihrer Eigenschaft, Methämoglobin bilden zu können, abzutrennen ist. Für diese Annahme, daß diese zwei Funktionen der Pneumokokken nicht nur voneinander verschieden sind, sondern auch,

daß das methämoglobinbildende Produkt die Hämolyse ungünstig beeinflusst, lassen sich indirekt Anhaltspunkte gewinnen.

Die auf Blutagarplatten gezüchteten Pneumokokken zeigen bekanntlich schon nach ca. 18 Stunden charakteristische Kolonien, die von einem grünlichen Hof umgeben sind. Dieser grüne Hof entspricht der Methämoglobinbildung durch das, in die nächste Umgebung der Kolonien diffundierende wirksame Produkt der Pneumokokken und ist, wie das bereits andere Autoren (Riecke, Grüter) konstatierten, als optische Täuschung zu deuten. Betrachtet man die Kolonien mit einer starken Lupe oder mit einer schwachen trockenen Linse des Mikroskops, dann nimmt man wahr, daß die Erythrocyten in der nächsten Umgebung der Kolonien noch vollkommen gut zu sehen sind. Schon nach weiteren 10—20 und mehr Stunden hellt sich der grüne Hof etwas auf und dementsprechend werden auch die Konturen der den Kolonien benachbarten Erythrocyten unsichtbar; unter Umständen kommt es zur Ausbildung einer schwachen Delle um die Kolonie.

Da nun die Hämolysinbildung durch Pneumokokken in die erste Periode ihres Wachstums fällt, könnte diese Verzögerung der Hämolyse auf eine vorausgegangene Beeinflussung der Erythrocyten durch das methämoglobinbildende Produkt zurückgeführt werden. Diese Vermutung wird noch mehr durch Versuche bekräftigt, bei denen die anti-hämolytische Eigenschaft der Pneumokokken bei erhaltenem Methämoglobinbildungsvermögen einerseits und nach Verlust desselben andererseits studiert wird. Letzteres läßt sich, wie oben gezeigt wurde, durch Erhitzen einer frischen Aufschwemmung vom festen Nährboden auf 80 oder 100° C erreichen. Soll dem methämoglobinbildenden Produkt für die Verzögerung der Hämolyse irgendeine Bedeutung beigemessen werden, dann müßte nach Verlust des Methämoglobinbildungsvermögens diese Verzögerung ausbleiben oder merklich geringer sein. Letzteres ist tatsächlich der Fall.

Die Eigenschaft der Aufschwemmungen lebender Pneumokokken, die Immunhämolyse ziemlich stark zu hemmen, ist relativ besser ausgeprägt als bei einer Reihe anderer Bakterien, wie man sich durch Anstellung von Parallelversuchen unter annähernd gleichen Bedingungen überzeugen kann. Untersucht man nun gleichzeitig diese Eigenschaft bei lebenden und durch Erhitzen ihres Methämoglobinbildungsvermögens beraubten Pneumokokken (Aufschwemmung), dann ist ein Unterschied zugunsten der lebenden unverkennbar. Folgende Versuche demonstrieren das:

Acht 24stündige Pneumokokkenkulturen auf Löffler Serum werden mit insgesamt 20 ccm NaCl-Lösung abgeschwemmt. Davon werden 10 ccm eine halbe Stunde im Wasserbade bei 95° erhitzt; beide Proben, die unerhitzte und die erhitzte, werden hierauf auf ihre Eigenschaft, die Immunhämolyse zu hemmen, geprüft. Von dem im Vorversuch ausgewerteten Hammelblutamboceptor wird



die zweifache Titerdosis, vom Komplement, das beim Auswertungsversuch noch in 25facher Verdünnung wirkte, eine Verdünnung 1 : 15 angewendet. Der Zusatz des hämolytischen Systems erfolgt, nachdem die Pneumokokkenkomplement-Kochsalzmischung eine Stunde bei 37° gestanden hatte. Mehrere Röhren ohne Pneumokokken dienen als Kontrollen (Tab. I und II).

Tabelle I.

	Nicht erhitze Pneumokokken- aufschwemm.	NaCl (0,85%)	Kompl. 1 : 15	Amboc. 1 : 800	Hammeleryth. 5%
1. Röhren:	1,0 ccm	—	0,5 ccm	0,5 ccm	0,5 ccm
2. „	0,9 „	0,1 ccm	0,5 „	0,5 „	0,5 „
3. „	0,8 „	0,2 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „
4. „	0,7 „	0,3 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „
5. „	0,6 „	0,4 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „
6. „	0,5 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „
7. „	0,4 „	0,6 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „
8. „	0,3 „	0,7 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „
9. „	0,2 „	0,8 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „
10. „	0,1 „	0,9 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „
11. „	0,05 „	0,95 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „
Kontrolle	—	1,0 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „

Die Kontrollen ohne Pneumokokken sind nach 15 Minuten vollkommen gelöst, während die Röhren mit der Aufschwemmung lebender Pneumokokken zu dieser Zeit ungelöst sind. Nach 20 Minuten zeigt das 11. Röhren (0,05 ccm Pneumokokkenaufschwemmung) fast komplette Lösung, das 10. fast komplette Hemmung; die übrigen Röhren sind vollkommen ungelöst. Nach 60 Minuten sind die Röhren 9—11 gelöst, 1—8 ganz gehemmt. Auch nach 1½ Stunden ändert sich dieses Verhältnis nicht, nur sind die Röhren 1—5 mit den höheren Pneumokokkendosen verfärbt.

Anders fällt ein unter sonst gleichen Bedingungen angesetzter Versuch mit der auf 95° erhitzten Pneumokokkenaufschwemmung (Tab. II).

Tabelle II.

	Erhitzte Pneumokokken- aufschwemm.	NaCl (0,85%)	Kompl. 1 : 15	Amboc. 1 : 800	Hammeleryth. 5%
1. Röhren:	1,0 ccm	—	0,5 ccm	0,5 ccm	0,5 ccm
2. „	0,9 „	0,1 ccm	0,5 „	0,5 „	0,5 „
3. „	0,8 „	0,2 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „
4. „	0,7 „	0,3 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „
5. „	0,6 „	0,4 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „
6. „	0,5 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „
7. „	0,4 „	0,6 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „
8. „	0,3 „	0,7 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „
9. „	0,2 „	0,8 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „
10. „	0,1 „	0,9 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „
11. „	0,05 „	0,95 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „
Kontrolle	—	1,0 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „

Nach 15 Minuten sind die Kontrollen ohne Pneumokokken gelöst; zu gleicher Zeit zeigt auch das 11. Röhrchen fast komplette Lösung. Nach 20 Minuten ist das 10. Röhrchen fast vollkommen gelöst, während das 11. vollständige Hämolyse zeigt. Nach 30 Minuten ist im 10. Lösung erfolgt und nach  $1\frac{1}{2}$  Stunden zeigen das 8. und das 9. komplette Lösung, die Proben 1—7 sind ungelöst und auch in ihrem Farbenton unverändert, was nicht wundernehmen kann, da ja das Methämoglobinbildungsvermögen der Pneumokokkenaufschwemmung durch Erhitzen auf  $95^{\circ}\text{C}$  verlorengegangen ist.

Es folgt aus diesen Versuchen, daß das antihämolytische Vermögen der nicht erhitzten Pneumokokkenaufschwemmung größer ist als dasjenige der durch Erhitzen ihrer methämoglobinbildenden Eigenschaft beraubten. Daß das methämoglobinbildende Produkt der nicht erhitzten Pneumokokken an dieser Verzögerung beteiligt ist, läßt sich daraus schließen, daß sie weniger deutlich in Erscheinung tritt, wenn der Zusatz des hämolytischen Systems nicht nach einer Stunde, sondern früher erfolgt, also zu einer Zeit, wo weniger freies Hämoglobingift in der Aufschwemmung vorhanden ist. Natürlich müßte der Nachweis noch geliefert werden, daß diese stärkere antihämolytische Wirkung der nicht erhitzten Aufschwemmung durch eine Beeinflussung der Erythrocyten zustande kommt, was aber nicht leicht möglich ist. Es sei jedoch in dieser Beziehung auf die an anderer Stelle<sup>1)</sup> besprochene Bedeutung der Oberflächenaktivität der durch Erythrocytenbeeinflussung antihämolytisch wirkenden Substanzen verwiesen.

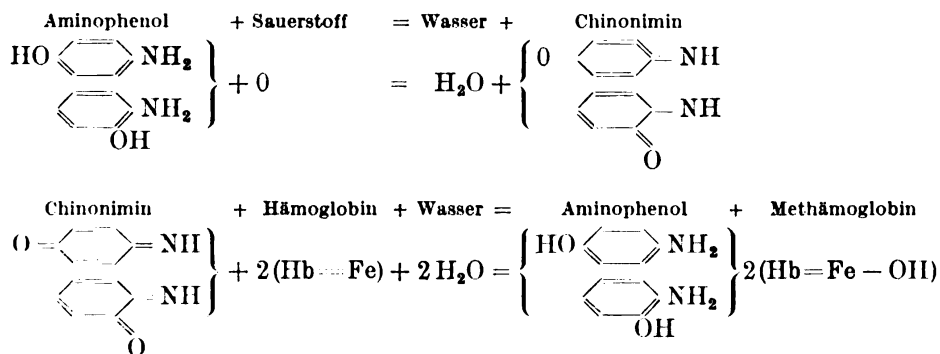
Der folgende Abschnitt soll der Besprechung des Mechanismus der Methämoglobinbildung durch Pneumokokken und ihrer Produkte, insbesondere der Bedeutung des Sauerstoffs für diesen Vorgang gelten und im Anschluß daran soll die Bedeutung dieses Phänomens in pathogenetischer Beziehung erörtert werden.

Bekanntlich ist das Methämoglobin eine feste Verbindung des Hämoglobins mit dem Sauerstoff und unterscheidet sich vom Oxyhämoglobin dadurch, daß bei letzterem die Sauerstoffbindung eine lockere ist.

Die genannte feste Verbindung des Sauerstoffs im Methämoglobinmolekül bringt es mit sich, daß diese Blutfarbstoffmodifikation für den Respirationsprozeß unbrauchbar ist. Dementsprechend wird die Methämoglobinbildung im wesentlichen als Oxydationsvorgang aufgefaßt. Dittrich hat darauf hingewiesen, daß sich die Rolle des Sauerstoffs beim Vorgange der Methämoglobinbildung auf eine „vorbereitende Aufgabe beschränkt, und zwar die Überführung von Hämoglobin zu Oxyhämoglobin“. Dieser Autor zeigte, daß auch für reduzierende Stoffe, wie z. B. Gallussäure, das Oxyhämoglobin eine Vorstufe des Methämoglobins darstellt. Gewisse Schwierigkeiten für das Verständnis des Vorgangs der Methämoglobinbildung ergaben sich aus der Tatsache, daß nicht allein oxydierende Mittel, wie Nitrate, nitrierte organische Substanzen usw., sondern auch reduzierende, wie Pyrogallol, Brenz-

katechin, Hydrochinon u. a. und schließlich solche, die als indifferent zu bezeichnen sind, imstande sind, Methämoglobin zu bilden. Hoppe-Seyler zeigte, daß es auch bei lebhaften Reduktionsvorgängen zur Aktivierung des Sauerstoffs kommen kann. In neuerer Zeit konnte von Heubner in exakten Versuchen der Beweis erbracht werden, daß die als Reduktionsmittel bekannten, methämoglobinbildenden Substanzen durch vorausgegangene Oxydation in Oxydationsmittel übergehen, die dann erst zur Methämoglobinbildung führen.

Heubner untersuchte verschiedene reduzierende Substanzen auf ihr Methämoglobinbildungsvermögen, darunter auch das Aminophenol. Der Vorgang der Methämoglobinbildung durch diese Substanz gleicht möglicherweise demjenigen bei der Methämoglobinbildung durch Pneumokokken und ihre Produkte und soll deswegen kurz erwähnt werden (s. auch Cole). Die von Heubner für den Reaktionsablauf bei der Methämoglobinbildung durch das Aminophenol angegebene Formel lautet:



Aus der beigefügten Reaktionsformel folgt, daß das Aminophenol erst durch Aufnahme von Sauerstoff in das wirksame Chinon umgewandelt wird. Daß diese Aufnahme des Sauerstoffs wirklich erst die Voraussetzung für die Bildung von Methämoglobin darstellt, ließ sich in den Versuchen Heubners dadurch beweisen, daß in Abwesenheit von Sauerstoff die Methämoglobinbildung nur durch das sekundär entstehende Chinon, nicht aber durch das Aminophenol allein eintritt. Es ist dabei zu beachten, daß Heubner, in Anlehnung an die Auffassung Küsters das Methämoglobin für eine Blutfarbstoffmodifikation hält, in der sich das Eisen nicht wie im Hämo- und Oxyhämoglobin in zweiwertiger, sondern in dreiwertiger Bindung findet.

Manche Beobachtungen sprechen nun dafür, daß die Methämoglobinbildung durch die Pneumokokken und ihre Produkte in ähnlicher Weise verläuft. Cole konnte schon zeigen, daß die Methämoglobinbildung durch Pneumokokken in Abwesenheit von Sauerstoff ausbleibt, daß aber

1) Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. 1921.

in der ersten Phase des Prozesses eine Reduktion stattfindet; denn die Reaktion wird beschleunigt, wenn der Sauerstoff zuerst verdrängt und dann wieder zugeführt wird.

Diese Wichtigkeit des Sauerstoffs für die Methämoglobinbildung durch Pneumokokken läßt sich auf einfache Weise demonstrieren, wenn man den Kontakt der durch Hämoglobin gefärbten Kultur mit dem Sauerstoff der Luft in verschiedener Weise variiert, wie z. B. durch Wahl breiterer und engerer Versuchsröhrchen, durch Überschichtung mit Paraffinöl, Zusatz von reduktionsbegünstigenden Substanzen, wie Traubenzucker usw., wie aus folgendem Versuch hervorgeht:

! Mehrere Reihen mit fallenden Mengen einer 24stündigen Blutbouillonkultur von Pneumokokken werden in engen bzw. weiten Röhrchen mit und ohne Paraffinöl angesetzt; eine Reihe erhält als Zusatz 0,1 ccm einer 2 proz. Traubenzuckerlösung in Nährbouillon. Das Gesamtvolumen der einzelnen Röhrchen beträgt 1 ccm (Nährbouillon als Ergänzungsflüssigkeit), die Rotfärbung erfolgt durch Zusatz von einem Tropfen Blutlösung, die Beobachtung der Methämoglobinbildung nach verschiedenen Zeiten des Aufenthaltes in der Brutkammer (37°). Man bemerkt, daß sich die Verfärbung allmählich in allen Reihen von den größeren Kulturmengen nach abwärts erstreckt; jedoch besteht zwischen der Reihe der weiten Röhrchen ohne Paraffinöl und ohne Zusatz von Traubenzucker einerseits und den anderen Versuchsröhrchen ein Unterschied: dort erfolgt die Methämoglobinbildung rascher und intensiver. Vergleicht man die gleichweiten Versuchsröhrchen mit und ohne Paraffinöl miteinander, so ist der zeitliche Unterschied im Auftreten der Methämoglobinstreifen und der Verfärbung kein sehr prägnanter; in der Regel besteht nur eine qualitative Differenz der Art, daß die Röhrchen mit Paraffinöl eine vollständig gleichmäßige Verfärbung zeigen, während die Proben ohne Paraffinöl in der untersten Kuppe eine rotviolette Färbung bei sonst vollkommener graubrauner Verfärbung zeigen, und zwar ist diese Verfärbung hier stärker als in den Röhrchen mit Paraffinöl. Der rotvioletten Kuppe entspricht im Spektrum das breite Band des reduzierten Hämoglobins.

! Aus diesem Versuch ist also zu ersehen, daß die Methämoglobinbildung durch die Pneumokokken von der Anwesenheit des Sauerstoffs in weitgehendem Maße abhängig ist. Die zuletzt erwähnte qualitative Differenz zwischen den Proben mit und ohne Paraffinöl könnte evtl. für eine Kombination von Reduktions- und Oxydationsvorgängen sprechen.

Im Anschluß hieran sei eine Reaktion erwähnt, die auf den Methämoglobinbildungsmechanismus durch Pneumokokken einiges Licht zu werfen vermag. Es ist dies das Verhalten des durch Pneumokokken gebildeten Methämoglobins gegen Wasserstoffsperoxyd. Setzt man zu der durch die Pneumokokken braun verfärbten Hämoglobinlösung einen Tropfen einer 3 proz. Wasserstoffsperoxydlösung, dann tritt sofort hellrote Färbung ein. Spektroskopisch entspricht diesem Farbenwechsel ein Abblenden des Absorptionsstreifens in Rot bis zum vollkommenen Verschwinden desselben und das Hervortreten von zwei Absorptionsstreifen bei  $\lambda = 590$  und  $\lambda = 550$ . Bei längerem Stehen

der so veränderten Methämoglobinlösung tritt der Absorptionsstreifen des Methämoglobins in Rot allmählich wieder auf. Bei einem Überschuß von Wasserstoffsuperoxyd setzt sich dieser Umwandlungsprozeß bis zur vollkommenen Entfärbung der Lösung unter lebhafter Entwicklung von Gasblasen fort, wobei gleichzeitig alle Absorptionsstreifen im Spektrum verschwinden. Daß die rote Färbung der vorher graubraunen Lösung nicht etwa auf einen Zusatz von Alkali zurückzuführen ist, ergibt die Reaktionsprüfung des Wasserstoffsuperoxyds: letzteres reagiert wie die meisten im Handel erhältlichen Wasserstoffsuperoxydlösungen gegen Lackmus sauer. Dieses Verhalten gegen Wasserstoffsuperoxyd teilt mit dem durch Pneumokokken umgewandelten Blutfarbstoff auch das durch Ferricyankalium (Kobert, Takayama) und, wie ich mich überzeugen konnte, das durch Pepsin gebildete, nicht aber das durch Formalineinwirkung z. B. erhaltene Methämoglobin.

Die erwähnte Tatsache, daß zur Entstehung des Methämoglobins unter dem Einfluß der Pneumokokken und ihrer Produkte Sauerstoff notwendig ist, bedingt es — neben anderen noch zu besprechenden Faktoren — daß es so schwierig ist, in dem von Pneumokokken überschwemmten Blute Methämoglobin nachzuweisen, worauf schon Grüter und neuerlich amerikanische Autoren (l. c.) aufmerksam machten. Dadurch wäre ja überhaupt die Bedeutung dieser Eigenschaft der Pneumokokken und ihrer Produkte, Methämoglobin zu bilden, in pathogenetischer Beziehung in Frage gestellt. Denn, wie schon eingangs hervorgehoben wurde, lehrt die Erfahrung, daß sich nicht immer Reagensglasversuche und deren Ergebnisse auf die Vorgänge im Organismus übertragen lassen. So gibt es auch unter den als Methämoglobinbildner bekannten Substanzen solche, die zwar im Reagensglas diese Eigenschaft zeigen, nicht aber im tierischen Organismus, ebenso wie es andererseits Substanzen gibt, die im Tierkörper methämoglobinbildend wirken, nicht aber im Reagensglas. Die Beobachtung der Methämoglobinbildung durch Pneumokokken im Reagensglas allein könnte also auch keine Schlüsse auf die Vorgänge im Organismus gestatten — wenn nicht Veränderungen im Blute mit Pneumokokken infizierter Menschen und Tiere nachweisbar wären, aus denen die Wirkung der Pneumokokken und ihrer Produkte im Sinne der Methämoglobinbildung zu ersehen wäre. Solche Veränderungen sind aber unter gewissen Umständen tatsächlich nachweisbar.

So konnten Peabody, ferner Butterfield und Peabody bei unkomplizierten Fällen von Lobärpneumonie des Menschen, ferner bei Pneumokokkenbakteriämien des Kaninchens eine beträchtliche Abnahme der Sauerstoffkapazität des Blutes konstatieren. Es erscheint nicht unwichtig, zu erwähnen, daß Masing und Siebeck bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen, die nicht durch Pneumokokken her-

vorgerufen werden, das Sauerstoffbindungsvermögen des Hämoglobins im Vergleich mit gesunden Menschen als annähernd gleich und konstant gefunden haben.

Die Befunde von Peabody und von Butterfield und Peabody konnten von mir in Tierversuchen bestätigt werden. Die Bestimmung der Sauerstoffkapazität erfolgte colorimetrisch und spektrophotometrisch. Einzelheiten darüber sollen später nach der noch vorzunehmenden Prüfung mittels des Verfahrens von Haldane und Barkroft gebracht werden. Hier sei nur angeführt, daß darüber hinaus in zwei von 30 an weißen Mäusen unter verschiedenen Bedingungen ausgeführten Versuchen im Blute ein ganz zarter Absorptionsstreifen in Rot gesehen werden konnte.

Erste Versuchsserie: Fünf weiße Mäuse erhalten je 0,2 ccm einer 24stündigen Blutbouillonkultur des virulenten Pneumokokkenstammes „Zeugin“ intraperitoneal eingespritzt. Schon nach 8 Stunden zeigen vier Mäuse deutliche Krankheitserscheinungen. Zwei von diesen Mäusen wird aus der Schwanzvene je 0,1 ccm Blut entnommen und in 0,4 ccm destilliertes Wasser aufgelöst. Die spektroskopische Untersuchung ergibt nur das Absorptionsbild des Oxyhämoglobins. Hierauf werden diese zwei Mäuse getötet, das Herzblut spektroskopisch angeschaut; auch hier keine Spur eines Methämoglobinstreifens in Rot. Mikroskopisch finden sich spärliche Diplokokken vom Aussehen der Pneumokokken. Von den drei übrigen Mäusen gehen zwei nach insgesamt 18 Stunden, die letzte nach 36 Stunden ein. Bei allen ergibt die sofortige Untersuchung des Herzblutes ein negatives Resultat. Mikroskopisch finden sich mäßig viele Pneumokokken.

Zweite Versuchsserie: Fünf weiße Mäuse erhalten je 0,2 ccm einer 24stündigen Blutbouillonkultur des Pneumokokkenstammes „Zeugin“ intravenös eingespritzt. Die intravenöse Injektion erfolgt in die seitliche Schwanzvene nach vorausgegangener Hyperämisierung mittels heißen Wassers und Stauung mit einem Gummibändchen. Die nach 8 und 10 Stunden vorgenommene Untersuchung des Schwanzblutes auf Methämoglobin ergibt ein vollkommen negatives Resultat. Zwei Mäuse gehen 16 Stunden nach der Infektion, die drei andern nach 20 Stunden (in Abständen von 15–60 Minuten) ein. Die sofortige Untersuchung des dunklen Herzblutes ergibt spektroskopisch das Bild des Oxyhämoglobins, mikroskopisch mäßig viele Pneumokokken. Die Untersuchung im Spektroskop erfolgt bei verschieden dicken Schichten, im Maximum bei 1 cm dicker Schichte. Nun wird die untersuchte Blutlösung in die Brutkammer gestellt. Nach einer halben Stunde ergibt die spektroskopische Untersuchung bei äußerlich wenig veränderter Farbe des Blutes einen schmalen Streifen in Rot ( $\lambda = 630$ ).

Dritte Versuchsserie: Fünf weißen Mäusen wird je 1 ccm einer 24stündigen Blutbouillonkultur des Pneumokokkenstammes „Zeugin“ intravenös eingespritzt. Sämtliche Mäuse reagieren mit starker Dyspnöe und Prostration, erholen sich aber bald. Nach 30 Minuten wird das Schwanzblut spektroskopisch untersucht; der erhaltene Befund ist ein negativer. Schon nach 10 Stunden geht eine von diesen Mäusen ein. Die Untersuchung des in destilliertem Wasser aufgelösten Herzblutes in dicker Schicht (1 cm) ergibt einen gerade sichtbaren Streifen in Rot; beide Oxyhämoglobinstreifen sind kräftig ausgebildet, der erste (bei *D* gelegene) zeigt aber eine unscharfe Begrenzung links (gegen den roten Anteil des Spektrums). Mikroskopisch finden sich sehr viele Diplokokken mit Kapseln. Die übrigen vier Mäuse gehen nach 12 bzw. 13½ und 15 Stunden ein. Im Spektroskop zeigt das Herzblut, vor allem die Oxyhämoglobinstreifen, mikroskopisch reichlich Pneumo-

kokken. Die untersuchten Blutproben werden dann in die Brutkammer ( $37^{\circ}$ ) gestellt. Nach einer halben bzw. einer Stunde ist in zwei der untersuchten Blutproben ein ganz zarter Methämoglobinstreifen in Rot, bei den zwei andern nach 2- bzw. 3stündigem Aufenthalt bei  $37^{\circ}$  zu sehen.

**Vierte Versuchsserie:** Fünf 24stündige Kulturen des Pneumokokkenstammes „Fischer“ werden von Löfflerserumplatten mit zusammen 8 ccm 0,85 proz. Kochsalzlösung abgeschwemmt. Von der so erhaltenen dichten Keimaufschwemmung wird je 1 ccm fünf weißen Mäusen intravenös eingespritzt. Die im Anschluß daran aufgetretene starke Dyspnöe schwindet bald. Die nach einer halben, nach 4 und 8 Stunden vorgenommene spektroskopische Untersuchung des Schwanzblutes auf Methämoglobin fällt negativ aus. Nach 12 Stunden werden zwei in Agonie befindliche Mäuse getötet. Bei einer von diesen ergibt die spektroskopische Untersuchung des Herzblutes in dicker Schicht einen gerade wahrnehmbaren Streifen in Rot. Bei den drei übrigen während der Nacht eingegangenen Mäusen ergibt die Untersuchung auf Methämoglobin ein negatives Resultat.

Zwei weitere Versuchsserien mit je fünf in ähnlicher Weise vorbehandelten weißen Mäusen fielen ebenfalls hinsichtlich des Methämoglobinnachweises negativ aus.

Bei Kaninchen, die intravenös mit Pneumokokken behandelt wurden und an einer Bakteriämie erkrankten, konnte außer der oben erwähnten Abnahme des Sauerstoffbindungsvermögens niemals ein für Methämoglobin charakteristischer Absorptionsstreifen gesehen werden.

Aus obigen Versuchen ist zu ersehen, daß es nur ausnahmsweise und unter bestimmten Versuchsbedingungen gelingt, im Blute der mit virulenten Pneumokokken infizierten weißen Mäuse ein der Methämoglobinbildung entsprechendes spektroskopisches Bild zu beobachten. Dieser wenn auch seltene positive Befund gestattet aber im Verein mit der in vielen Fällen zu konstatierenden Abnahme des Sauerstoffbindungsvermögens des Blutes, der Fähigkeit der Pneumokokken und ihrer Produkte, Methämoglobin zu bilden, eine gewisse Bedeutung in pathogenetischer Beziehung beizulegen, falls nicht eine zu geringe Menge Pneumokokken in der Blutbahn eine solche Annahme unwahrscheinlich macht.

Bemerkenswert ist noch in obigen Versuchen die Beobachtung, daß das Herzblut der Mäuse, welches frisch entnommen bei relativ reichlichem Gehalt an Pneumokokken keine besonderen Veränderungen im Spektroskop wahrnehmen läßt, nach mehr oder weniger langem Aufenthalt in der atmosphärischen Luft bei  $37^{\circ}$  C den Methämoglobinstreifen in Rot erkennen läßt. Sie wirft ein Licht auf die aus der Toxikologie anderer methämoglobinbildenden Substanzen bekannte Erfahrung, daß sich die charakteristische spektroskopische Veränderung bei manchen Substanzen nur im sauerstoffhaltigen Blute bildet. Diese Tatsache trifft, wie ersichtlich, auch bei der Methämoglobinbildung durch Pneumokokken zu. Dazu kommen noch einige andere Faktoren, die mit der

genannten Erscheinung zusammenhängen und die nun kurz besprochen werden sollen.

Wenn trotz der Anwesenheit von Pneumokokken im Blute die charakteristische spektroskopische Veränderung nicht nachweisbar ist, so kann es entweder daran liegen, daß zu wenig Methämoglobin vorhanden ist oder daß die Wahrnehmung des vorhandenen Methämoglobins durch gewisse Einflüsse erschwert wird oder daß bereits gebildetes Methämoglobin rasch wieder in Hämoglobin umgewandelt wird oder sonstwie aus der Blutbahn verschwindet.

Damit der Methämoglobinstreifen im Blute gesehen werden kann, ist eine Konzentration des Methämoglobins von  $2\frac{1}{2}\%$  notwendig (Erben in Dittrichs Handbuch der Sachverständigentätigkeit); erst dann ist der charakteristische Absorptionsstreifen in Rot eben zu sehen. Diese Wahrnehmung der spektroskopischen Veränderung wird durch die alkalische Reaktion des Blutes erschwert, wie man sich leicht durch folgenden Versuch überzeugen kann:

Zu  $2\frac{1}{2}$  ccm einer durch Hämoglobinzusatz vorher rot gefärbten und nach halbstündigem Aufenthalt bei  $37^{\circ}\text{C}$  stark graubraun verfärbten Pneumokokkenaufschwemmung werden fünf Tropfen klaren, nicht hämolytischen (spektroskopische Untersuchung!) Kaninchenserums zugesetzt. Die graubraune Lösung, die einen deutlichen Absorptionsstreifen in Rot zeigt, färbt sich sofort schwach rot; im Spektroskop tritt eine Abblässung des Methämoglobinstreifens ein. Bei Zusatz von 20 Tropfen desselben Serums ist bereits ein schwacher Schatten links von dem bei *D* gelegenen Absorptionsstreifen zu sehen, während der Streifen in Rot kaum noch zu sehen ist. Eine Kontrolle (eine durch Pneumokokkenaufschwemmung verfärbte Hämoglobininlösung), der die gleiche Anzahl Tropfen einer indifferenten Flüssigkeit, z. B. Kochsalzlösung zugesetzt wird (Verdünnungskoeffizient), zeigt eine kaum wahrnehmbare Abschwächung des Methämoglobinstreifens.

Es folgt aus diesem Versuche, daß die alkalische Reaktion des Blutserums imstande ist, die Konstatierung des gebildeten Methämoglobins zu erschweren und evtl. unmöglich zu machen. Dazu kommt noch, daß das durch Alkalisierung entstehende alkalische Methämoglobin besonders leicht in Hämoglobin umgewandelt wird (Kobert u. a.). Der ungünstige Einfluß des Serums läßt sich auch schon bei dem Vorgang der Methämoglobinbildung durch Pneumokokken feststellen. Setzt man z. B. in zwei Parallelreihen zu fallenden Mengen Pneumokokkenkultur einerseits sterile Nährbouillon, andererseits das Serum einer beliebigen Tierart hinzu, dann bemerkt man, daß in der Reihe ohne Serum die Methämoglobinbildung bedeutend rascher vor sich geht als in der zweiten mit Serum versetzten. Hier macht sich die alkalische Reaktion des Serums deutlich geltend. Dazu kommt noch der reduktionsbegünstigende Einfluß des Serums ohne Rücksicht auf die Reaktion desselben hinzu, was bereits gelegentlich des Studiums des Reduktionsvermögens der Pneumokokken gezeigt werden konnte (l. c.).



Die leichte Umwandelbarkeit des durch Pneumokokken und ihre Produkte gebildeten Methämoglobins in Hämoglobin infolge der Reduktion durch lebende Zellen (Bakterien, Körperzellen) läßt sich leicht demonstrieren:

Fallende Mengen einer 24stündigen Blutbouillonkultur von Pneumokokken (0,9 bis 0,1 ccm) werden in je einer Reihe: a) mit Nährbouillon auf ein Gesamtvolumen von 1 ccm gebracht und mit einem Tropfen Blutlösung gefärbt, b) nach Ergänzung mit Nährbouillon und Zusatz von Hämoglobinlösung mit Paraffinöl überschichtet; c) mit einer gleichgroßen Menge (0,1 ccm) einer frischen Staphylokokkenaufschwemmung gemischt, mit Nährbouillon auf 1 ccm aufgefüllt und mit Hämoglobin gefärbt; d) mit je 0,1 ccm einer frischen Verreibung von Organen beliebiger Tierarten, ebenfalls mit Nährbouillon ergänzt und mit Blutfarbstoff versetzt. Sämtliche Röhren kommen in die Brutkammer (37°). Die Beobachtung der Methämoglobinbildung in verschiedenen Zeiten ergibt eine beträchtliche Verzögerung in den Reihen c) und d) gegenüber a) und b). Nach insgesamt 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunden sind sämtliche Röhren verfärbt und zeigen spektroskopisch einen deutlichen Absorptionsstreifen in Rot ( $\lambda = 630$ ) neben den zwei mehr oder weniger deutlichen Streifen zwischen *D* und *E*. Nach weiteren 2 Stunden beginnen sich die ersten Röhren in den Reihen b), c) und d) von unten nach oben rotviolett zu färben, spektroskopisch ist in diesen Proben das breite Absorptionsband des reduzierten Hämoglobins zu sehen. Nur die obersten Anteile der Lösungen in den einzelnen Röhren, also an der Berührungsstelle mit der atmosphärischen Luft, zeigen eine bräunliche Verfärbung und dieser entspricht im Spektroskop ein kurzer Absorptionsstreifen in Rot. Zu dieser Zeit sind die Röhren der Reihe a) noch vollkommen graubraun verfärbt. Im Laufe der weiteren Beobachtung dehnt sich die rotviolette Färbung in den Reihen b), c) und d) allmählich auf die Röhren mit kleineren Mengen Pneumokokkenkultur aus.

Leitet man mittels einer auf den Boden der rotviolett verfärbten Proben reichenden Glascapillare atmosphärische Luft durch, dann macht die rotviolette Färbung einer hellroten Platz; es hat sich also aus dem reduzierten Hämoglobin Oxyhämoglobin gebildet, was man auch spektroskopisch an den zwei deutlichen Oxyhämoglobinstreifen erkennen kann. Nach einiger Zeit (nach 5 bis mehr Minuten) färbt sich die so behandelte Probe graubraun und zeigt im Spektroskop den Methämoglobinstreifen in Rot außer den nun schwächeren Absorptionsstreifen zwischen *D* und *E*; nach weiterem Stehen bei 37° tritt die violette Färbung wieder hervor, es bildet sich also aus dem Methämoglobin neuerlich durch Reduktion reduziertes Hämoglobin. Dieses Spiel kann man beliebig oft wiederholen.

Diese Versuche zeigen, wie sehr das reduzierende Vermögen lebender Zellen und Luftabschluß die Umwandlung von Hämoglobin in Methämoglobin verzögern und, was noch wichtiger ist, die Rückverwandlung des Methämoglobins in Hämoglobin bedingen können. Die Reihen b), c) und d) im obigen Versuch unterscheiden sich voneinander nur quantitativ wenig durch den Gehalt an reduzierender Substanz, dagegen aber wesentlich von der Reihe a), die außer der Nährbouillon keinen besondern Zusatz erhalten hat; die Anwesenheit der reduzierenden Körper in den Reihen b), c) und d) bewirkt, daß hier die Methämoglobinbildung stark verzögert und die Rückverwandlung des Methämoglobins in Hämoglobin erleichtert wird. Beachtenswert ist, daß die rotviolette Verfärbung, d. h. die Rückverwandlung des Methämoglobins in Hämoglobin

globin in jeder dieser Reihen (b, c und d) zuerst in den ersten Röhren mit den größeren Mengen Pneumokokken erfolgt; hier treten zu dem Reduktionsvermögen der zugesetzten Zellen (Staphylokokken, Organzellen) die reduzierenden Eigenschaften der Pneumokokken selbst. Von den verschiedenen Organen erwies sich die Leber, als ein mit starkem Reduktionsvermögen ausgestattetes Organ, besonders geeignet, diese Rückverwandlung des Methämoglobins in Hämoglobin zu begünstigen. Diese Beobachtung der Rückverwandlung des Methämoglobins, die im wesentlichen einem Reduktionsvorgang entspricht, deckt sich mit den Erfahrungen, die bei anderen Methämoglobinbildnern gemacht wurden (Hayem, Filipowski u. a.).

Daß ähnliche Vorgänge im Organismus stattfinden, braucht nicht näher ausgeführt zu werden. Und so erscheint es verständlich, daß, obzwar die Pneumokokken und ihre Produkte ein relativ sehr starkes Methämoglobinbildungsvermögen besitzen, der Nachweis des Methämoglobins im Blute bei Pneumokokkeninfektionen nur unter ganz besonderen Umständen gelingt. Als wichtigstes Kriterium für die Beurteilung dieser Eigenschaft der Pneumokokken in pathogenetischer Beziehung kommt daher in erster Linie der Nachweis des verringerten Sauerstoffbindungsvermögens des Blutfarbstoffes in Betracht.

#### Zusammenfassung.

Die Eigenschaft der Pneumokokken und des *Streptococcus mucosus*, auf der Blutagarplatte einen grünen Hof um die Kolonien zu bilden und die durch Blutzusatz rot gefärbte Bouillonkultur bzw. Aufschwemmung der genannten Mikroorganismen graubraun oder rotbraun zu verfärben, beruht auf der Umwandlung des Hämoglobins in Methämoglobin (Riecke, Grüter u. a.). Spektroskopisch entspricht dieser Umwandlung das Auftreten eines deutlichen Absorptionsstreifens in Rot ( $\lambda = 630$ ) und zweier Streifen zwischen *D* und *E*, von denen der eine knapp bei *D* ( $\lambda = 580-581$ ) und der andere näher an *E* liegt; selten ist noch ein vierter Streifen in Blau bei *F* ( $\lambda = 500$ ) wahrzunehmen.

Diese Methämoglobinbildung ist von der Zahl der Keime, von der Art und dem Alter der Kultur, von der Temperatur, der Anwesenheit von Sauerstoff usw. abhängig. Je größer die Keimzahl und je höher die Temperatur (Optimum bei etwa  $37^{\circ}\text{C}$ ), um so rascher erfolgt die Methämoglobinbildung. Sie resultiert aus der Summation der Wirkung der lebenden Keime und ihrer freien Produkte und tritt rascher ein bei Anwendung einer Bouillonkultur als bei einer frischen Aufschwemmung vom festen Nährboden. Diese Differenz wird besonders deutlich, wenn als Zusatz nicht eine Hämoglobinlösung, sondern eine Blutkörperchenaufschwemmung genommen wird. Dies hängt damit zusammen, daß in der flüssigen Kultur das wirksame Produkt sich auch außerhalb

der Bakterienleiber befindet — was die Voraussetzung für die Methämoglobinbildung in unversehrten Erythrocyten ist —, während es bei der frischen Aufschwemmung erst in die Suspensionsflüssigkeit übergehen muß. Auch muß das methämoglobinbildende Agens die Erythrocytenmembran durchdringen können, worauf Differenzen zwischen verschiedenen Blutarten zurückzuführen sind (verschiedene Permeabilität).

Bei gewaschenen und in Kochsalzlösung aufgeschwemmten Pneumokokken erfolgt eine Abschwächung des Methämoglobinbildungsvermögens evtl. bis zum vollkommenen Verlust desselben; letzteres ist jedoch restituierbar durch Anregung des Bakterienstoffwechsels (Zusatz von Dextrose usw.) (Cole).

Für die Annahme eines freien, methämoglobinbildenden Produktes spricht außer dem verschiedenen Verhalten der Bouillonkultur und der frischen Aufschwemmung auch das differente Verhalten gegen Desinfektionsmittel und gegen Hitze. Optochin und glykocholsaures Natrium vermögen auch in starken Konzentrationen nicht das Methämoglobinbildungsvermögen der Bouillonkulturen wesentlich zu beeinträchtigen. Halbstündiges Erhitzen im Wasserbade bei 55° C bewirkt eine Abschwächung dieser Eigenschaft, bei 80 und mehr Graden verursacht es bei einer frischen Aufschwemmung vom festen Nährboden vollkommenen Verlust der Eigenschaft, Methämoglobin zu bilden, während Bouillonkulturen bei Anwendung solcher Temperaturen nur eine, wenn auch starke Abschwächung dieser Eigenschaft erleiden.

Als wichtigster Beleg für die Annahme freier Produkte wird die Filtrierbarkeit derselben angeführt: es gelang durch keimfreie Filtration von Bouillonkulturen ein noch wirkendes Filtrat zu erhalten. Die relativ geringe Wirksamkeit des Filtrates wird auf die Adsorption durch die Filterporen zurückgeführt, wofür die leichte Adsorbierbarkeit durch Tierkohle und Erythrocyten spricht.

Es konnten Anhaltspunkte für die Annahme einer antagonistischen Beeinflussung der Pneumokokkenhämolyse durch das methämoglobinbildende Produkt gewonnen werden. Außer den Beobachtungen während des Wachstums auf der Blutplatte spricht dafür auch das verschiedene Verhalten der nicht erhitzten und der erhitzten, frischen Aufschwemmung von Pneumokokken bei der Prüfung ihrer antihämolytischen Fähigkeiten: die erhitzte Aufschwemmung, die das Methämoglobinbildungsvermögen verloren hat, hemmt die Immunhämolyse viel weniger als die nicht erhitzte.

Die Anwesenheit von Sauerstoff ist für die Methämoglobinbildung durch Pneumokokken von großer Bedeutung, wie aus Versuchen zu schließen ist, bei denen die Berührung mit dem Sauerstoff der Luft in verschiedener Weise variiert wurde. Auf diese Tatsache ist es hauptsächlich zurückzuführen, daß der Methämoglobinnachweis im Blute der

mit Pneumokokken infizierten Tiere fast unmöglich ist. Die Schwierigkeit des Nachweises wird noch dadurch erhöht, daß unter den im Organismus gegebenen Verhältnissen nur unter ganz besonderen Umständen so viel Methämoglobin gebildet wird, daß dessen Nachweis gelingt, und daß die alkalische Reaktion des Blutes die Wahrnehmung stört.

Es wird durch Versuche gezeigt, daß das Methämoglobinbildungsvermögen der Pneumokokken durch die alkalische Reaktion und die reduktionsfördernden Eigenschaften des Blutserums stark behindert wird und daß bereits gebildetes Methämoglobin in Hämoglobin rückverwandelt werden kann. In gleicher Art reduzierend wirken die Organzellen, besonders die der Leber.

Im Blute der mit Pneumokokken infizierten Tiere konnte eine Verringerung des Sauerstoffbindungsvermögens des Hämoglobins festgestellt werden, woraus auf die Bedeutung der methämoglobinbildenden Eigenschaft der Pneumokokken in pathogenetischer Beziehung geschlossen wird (Butterfield und Peabody).

#### Literaturverzeichnis.

- Boxer, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **40**. 1906. — Butterfield und Peabody, Journ. of exp. med. **17**. 1913. — Cole, Ebenda **20**. 1914. — Dittrich, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **29**. 1891. — Erben, Dittrichs Handb. d. Sachverständigentätigkeit. — Filipowski, Arch. d. scienc. d. biol. St. Petersburg 1895. — Gilbert et Fournier, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1896. — Grüter, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **50**. 1909. — Hayem, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **102**. — Heubner, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **70**. 1913. — Hoppe-Seyler, Med.-klin. Untersuchungen. — Jacobsthal, Berichte der 8. Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. 1920. — Kobert, Lehrbuch der Toxikologie. 1906. — Kobert, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **82**. 1900. — Kuczynski und Wolff, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 33 und 34. — Kuczynski und Wolff, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **92**. 1921. — Küster, Zeitschr. f. allg. Physiol. **66**. 1910. — Masing und Siebeck, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **99**. 1910. — Oppenheimer, Handb. d. Biochemie Bd. I und IV. — Peabody, Journ. of exp. med. **18**. 1913. — Rieke, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **36**. 1904. — Rymowicz, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **32**. — Schnabel, Biochem. Zeitschr. **108**. 1920. — Schnabel, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. 1921. — Schottmüller, Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 20 und 21. — Takayama, Beitr. z. Toxikol. u. d. gerichtl. Med. Verlag Enke 1905. — Weichselbaum, Kolle-Wassermanns Handb. d. pathog. Mikr.-Organe Bd. 3. — Zangenmeister, Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 10 und 11.

(Aus dem hygienisch-bakteriologischen Institut des Gesundheitsamtes der Stadt-  
gemeinde Berlin.)

## **Hygienische Untersuchungen in Berliner Barackenschulen.**

Von

**Prof. Dr. E. Seligmann** und **Dr. H. Heck.**

Mit 5 Textabbildungen.

Es gibt in Berlin eine Anzahl Barackenschulen, die vollzählige Gemeindeschulen sowohl für Knaben als für Mädchen beherbergen. Sie sind zumeist an der Peripherie der Stadt gelegen und seit einer Reihe von Jahren, Sommer wie Winter, in ununterbrochenem Betrieb.

Diese Barackenschulen sind nach dem Pavillonssystem angelegt, die einzelnen, zwei Klassen fassenden Baracken gruppieren sich in zweckmäßigen Abständen voneinander um einen Hof- oder Spielplatz. Die Baracken selbst sind zerlegbar, transportabel und nach dem für Schulzwecke besonders konstruierten System Doecker gebaut. Es handelt sich um zweckmäßige, nach neuzeitlichen schulhygienischen Grundsätzen konstruierte Bauwerke, nicht etwa um die sog. Schulbaracken, die in vielen Großstädten während deren rapiden Entwicklungsepochen im 19. Jahrhundert errichtet werden mußten, um einer unmittelbaren Schulnot zu steuern.

Solche Notbauten gab es auch in Berlin. Es waren 4—8—10 klassige, höchst einfache Gebäude, die in keiner Weise Anspruch erhoben, pädagogischen oder schulhygienischen Zwecken besonders angepaßt zu sein. Die erste dieser Notschulbaracken ist in Berlin in den 70er Jahren mit 10 Schulzimmern errichtet, aber bald wieder abgerissen worden.

Immerhin müssen auch diese Notbauten gewisse Vorzüge aufgewiesen haben. Denn aus den mit ihnen gemachten Erfahrungen erwachsen die Grundlagen zu einem neuen System, dem sog. Pavillonssystem, das sich in betonten Gegensatz zu dem bisherigen System der massiven Schulkaserne stellte.

Die allgemeine Anlage von Schulpavillons ist aber bisher nicht recht vorwärtsgekommen. Auch im modernen Schulbau hat sie sich gegenüber den Schulkasernen noch nicht durchsetzen können. Abgesehen von den Meinungen für und wider das Pavillonssystem bzw. die Schulkaserne stehen der Einführung des Pavillonssystems in den Schulbau Bedenken

entgegen, gegen die weder der Pädagoge, noch der Hygieniker, noch der Architekt viel auszurichten vermögen, nämlich Bedenken finanzieller Art. Der Grund und Boden, der für die Einrichtung dauernder Pavillonbauten benötigt wird, ist erheblich umfangreicher als das Gelände, das zum Bau mehrgeschossiger Hochbauten erforderlich wird. Ihn in dem notwendigen Umfange bereitzustellen, waren bisher nur solche Städte in der Lage, denen besondere Umstände zu einem günstigen Geländeerwerb verholfen hatten, wie z. B. Ludwigshafen a. Rh., Drondhjem in Norwegen, Groß-Lichterfelde bei Berlin, Straßburg i. E. u. a.

Auf der anderen Seite aber mußten gerade Schulbauten aus leichtem und relativ billigem Material, die sich ohne große Mühe abbauen und transportieren lassen, den Stadtverwaltungen auch wirtschaftliche Vorteile bieten. Bei Stadterweiterungen ist es oft zweckmäßig, ein von einem Schulbau belegtes Gelände anderweitig zu verwerten. Die Verlegung von Massivbauten ist unmöglich, der Abtransport von Baracken ein relativ einfacher.

Es war also eine Aufgabe der Technik, zerlegbare und transportable Häuser zu konstruieren, die in aufgebautem Zustande allen billigen Anforderungen entsprechen.

In einer Zeitperiode, in der man allgemein dem Pavillonbau zustrebt, man denke nur an die Krankenhäuser, die Anlage von Villenkolonien, Einfamilienarbeiterwohnungen, hat die Technik sich denn auch dieser Aufgabe mit Hingebung gewidmet. Ein Ergebnis der konstruktiven Arbeit war neben anderen Modellen das System der Doeckerschen Schulpavillons, nach dem die zu besprechenden Berliner Barackenschulen ausgestattet sind. Eine solche Baracke ist in folgender Weise aufgebaut:

Die Umfassungswände bestehen aus einzelnen, ungefähr 1 m breiten Tafeln, die aus verleimten und verschraubten Holzrahmen zusammengesetzt sind und untereinander durch eigenartig konstruierte Hakenverschlüsse luft- und wasserdicht verbunden sind. Nach außen sind sie mit einer Lage Isolierpappe, nach innen mit einer Schicht des angeblich flammensicheren, säurefest und wasserdicht imprägnierten Doeckerschen Bekleidungsmaterials bedeckt.

Dadurch werden völlig glatte, rissefreie und fugenlose Flächen erzielt, die sich leicht durch Abwaschen reinigen lassen und eine rasche, zweckmäßige Desinfektion der Klasse ermöglichen.

Auf die Isolierpappenanlage folgt nach außen eine Luftschicht, an die sich eine Korksteinfüllung anschließt. Dann folgt wiederum eine die Außenwand bedeckende Lage Isolierpappe. Eine jalousieartige Holzbekleidung, die dem Regenwasser glatten und schnellen Abfluß gestattet, bildet den äußeren Abschluß der Wand. Das Dach ist in ähnlicher Weise wie die Wände konstruiert und in gleicher Weise isoliert.

Der Fußboden ist zum Schutze gegen die Erdbodenfeuchtigkeit und Kälte doppelt gesichert und in ähnlicher Weise wie die Wände durch Luftschichten und Isolierpappelagen isoliert.

Eine Betonunterlage ist unter den Fußboden der Turnhalle fundiert.

Die Ausmaße der einzelnen Klassenzimmer, die sog. Langklassen darstellen, betragen: 9 m Länge, 6 m Tiefe und 3,5 m Höhe, so daß bei der Höchstbelegung mit 50 Schülern auf jeden Schüler etwa 1 qm Bodenfläche und 3,78 cbm Luft entfallen. Jede Baracke enthält zwei Klassenzimmer, ein Lehrerzimmer und einen Vorraum. An einer Längswand jeder Klasse befinden sich sieben Fensteröffnungen, die in schmalster Berahmung gehalten sind und eine Fläche von 14 qm einnehmen. Die Flügel der Fenster sind leicht zu öffnen und festzustellen, im oberen Teil der Fenster sind Kippflügel angebracht.

An der gegenüberliegenden, fensterlosen Längswand sind in Höhe der Kippflügel der Fenster vier Ventilationsklappen angebracht, die direkt ins Freie münden. Außerdem ist eine Firstlüftung durch Dachklappen vorgesehen.

Die Abstände der Baracken untereinander sind so bemessen, daß Luft und namentlich Licht ungehinderten Zutritt haben.

Die Kosten solcher Baracken betragen etwa  $\frac{1}{3}$  der gemauerten Gebäude. Die Vorzüge in rein bautechnischer Beziehung liegen in folgenden Erwägungen:

Leichte Beweglichkeit, schneller und billiger Aufbau und Abbruch ohne Beschädigung, der in wenig mehr als 24 Stunden erfolgen kann. Schnelle Lieferungsmöglichkeiten.

Praktische Isolierung, auch insofern, als bei Beginn oder Schluß einer Pause sich nicht einige Hundert Kinder, wie dies bei mehrstöckigen Schulhäusern der Fall ist, im staubigen Treppenhaus und Korridor für mehrere Minuten aufzuhalten gezwungen sind. Dadurch wird auch die Erholungszeit der Pausen fast restlos ausgenützt, da die Kinder aus den beiden Klassenzimmern ohne Gedränge und in rascher Folge im Bruchteil einer Minute im Freien sind. Dieser Umstand spielt auch bei Feuergefahr eine bedeutende Rolle.

Ein weiterer Vorteil ist die gute Beleuchtung und schnelle Ventilationsmöglichkeit, ferner eine schnelle Staubbeseitigung, während z. B. im massiven Schulhaus der Staub mehrere Stockwerke und Gänge passieren muß, bevor er unschädlich gemacht wird.

Demgegenüber stehen eine Reihe von Nachteilen. Zuerst die schon erwähnten Schwierigkeiten beim Geländeerwerb. Dann sind bei schlechtem Wetter die Kinder in den Erholungspausen nicht in der Lage, einen anderen Raum zur Erholung aufzusuchen, obwohl ja auch der Aufenthalt im Korridor in massiven Gebäuden keinen idealen Zustand bedeutet.

Dem Doeckerschen System haftet ferner noch der Mangel an, daß in dem zu kleinen Vorraum sich nicht Platz bietet für die Kleiderablage, so daß die Kinder gezwungen sind, ihre Überkleidung im Klassenraum selbst abzulegen. Theoretisch aber überwiegen offenbar die Vorzüge des Pavillonensystems so, daß Blasius und Osterloh<sup>1)</sup> auf dem ersten internationalen Kongreß für Schulhygiene in Nürnberg im April 1904 ihre Leitsätze über die Hygiene der Schulgebäude im Abschnitt „Bauliche

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. öffentl. Gesundheitspflege 1905. Bericht über den I. internat. Kongreß für Schulhygiene in Nürnberg 1904.

Anordnung“ mit folgendem Satz einleiten: „Die Schulgebäude sind in hygienischer Beziehung am zweckmäßigsten nach dem Pavillonsystem mit Einzelgebäuden von je 2—4 Klassen, die um einen gemeinschaftlichen Spielplatz zu gruppieren sind, zu stellen.“ Auch Süpfle<sup>1)</sup> schätzt die Vorteile dieses ursprünglich aus der Not geborenen Systems hoch ein.

Über praktische Erfahrungen mit dem Pavillonsystem hat sich Meyer<sup>2)</sup> in Hamburg als Schulmann wiederholt geäußert. In einer im Jahre 1903 in Hamburg erschienenen Abhandlung setzt er die Vorzüge dieses Systems in schulhygienischer, schultechnischer und auch kommunalökonomischer Beziehung wohlbegründet auseinander und spricht von den Schulbaracken geradezu als von den Schulstätten der Zukunft.

Die meisten dieser Urteile sind stimmungsmäßig begründet; sichere Grundlagen für die hygienische Bewertung solcher im Betrieb befindlichen Schulen fehlen vielfach. Wir haben deshalb im Einvernehmen mit der Schuldeputation eingehende und fortlaufende Untersuchungen in zwei Berliner Barackenschulen vorgenommen, um ein eigenes Urteil zu gewinnen. Beide liegen im Nordosten der Stadt in nächster Nähe voneinander. Die eine ist eine Mädchen-, die andere eine Knabenschule. Die Ermittlungen wurden sowohl im Winter (Heizperiode) wie im Sommer angestellt. Über jede dieser Untersuchungsreihen wird im folgenden gesondert berichtet. Den Winteruntersuchungen sind die Erhebungen über die allgemein baulichen Verhältnisse vorangestellt.

Unser Arbeitsplan war: Der Orientierung über die bauliche Anordnung der Gesamtanlage sowohl wie der Einzelgebäude sollte die Prüfung der Raumgröße der einzelnen Klassenzimmer nach Länge, Tiefe und lichter Höhe folgen, sowie das Verhältnis von Bodenfläche und Luftraum zur Belegzahl an Schülern.

Sodann war die Durchführung und der Effekt der Heizung in den Klassenzimmern zu untersuchen, wobei die Nachteile der Ofenheizung — ein anderes Heizsystem kommt für Barackenschulen vorläufig nicht in Frage — besondere Berücksichtigung finden mußten. Solche Nachteile sind etwaige Belästigungen der Schulkinder infolge Wärmestrahlung, ferner die Übelstände, wie sie die örtliche Bedienung der Öfen verursachen durch die ständige Möglichkeit der Verunreinigung beim Heranschaffen des Heizmaterials und beim Fortschaffen der Verbrennungsrückstände.

Es war weiterhin zu prüfen, ob und wie weit eine gleichmäßige Verteilung der durch Ofenheizung erzeugten Wärme durchgeführt werden konnte. Die Beschaffenheit der Zimmerluft wurde nach den gebräuchlichen chemisch-physikalischen Methoden untersucht. Die gleichen Methoden wurden auch auf die Feststellung des Luftverbrauchs und der

<sup>1)</sup> Rubner, Gruber und Ficker, Handbuch d. Hygiene, Bd. II.

<sup>2)</sup> H. T. M. Meyer, Die Schulstätten der Zukunft. Hamburg 1903.



Lufterneuerung ausgedehnt. Die praktische Durchführung der natürlichen Ventilationsvorrichtungen wurde unter den verschiedensten natürlichen und künstlich erzeugten Verhältnissen beobachtet.

Zur Beurteilung der natürlichen Belichtung der einzelnen Arbeitsplätze wurde die örtliche Orientierung der Klassenzimmer in Erwägung gezogen, ferner die Größe der Fensterflächen in ihrem Maßverhältnis zur Raumgröße und Tiefe des Zimmers. Für die einzelnen Arbeitsplätze wurde die Bestimmung direkten Himmelslichtes und die instrumentelle Helligkeitsprüfung herangezogen.

Auch die Staubfrage wurde berücksichtigt, ferner den subjektiven Urteilen der Rektoren die gebührende Berücksichtigung geschenkt.

### A. Winteruntersuchungen.

#### I. 284. Gemeindeschule für Mädchen.

Die Schule liegt im Nordosten Berlins auf dem Gelände Ecke Kniprodestraße—Schönlanker Straße. Das Gelände ist 9383 qm groß und durch einen hohen Bretterzaun allseitig eingeschlossen. Die Kniprode-

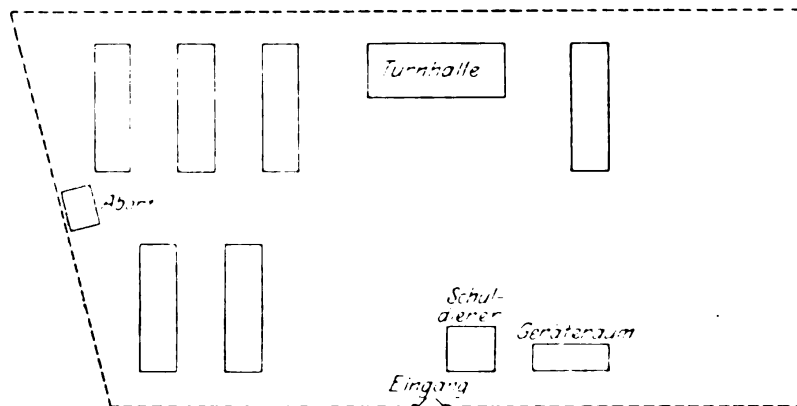


Abb. 1.

straße sowohl wie die Schönlanker Straße sind vom Schulgebäude ab nicht mehr bebaut und vollkommen frei, jenseits der nächsten Querstraße liegen Laubenkolonien und die Anlagen des Straßenbahnhofs (Abb. 1).

Beim Betreten der Barackenschulanlagen bietet sich dem Auge eine weite, durch Bäumchen gezielte Fläche dar, in deren Mitte ein geräumiger Hof angelegt ist, um den herum, wie beiliegende Skizze 1 zeigt, sieben Baracken sich gruppieren. Gleich rechts vom Eingang befindet sich die Barackenwohnung des Schuldieners, etwas zurückliegend die Turnhallenbaracke, abseits der eigentlichen Schulbaracken die Aborte.

Jeder Besucher dieser Schule empfing, mochte das Wetter klar oder trübe, kalt oder regnerisch sein, stets einen angenehmen Eindruck von der ganzen Anlage, den schon allein der geräumige, sauber gehaltene Freiplatz hervorruft. Der Blick

ist nach allen Seiten unbehindert gegen den Himmel, es sind keine den Gesichtskreis einengende Gebäude in der Nähe; man hat das Gefühl von Ruhe und Behaglichkeit inmitten von Licht und Luft.

Die Baracken selbst sind mit ihrer Fensterwand nach Nordnordwest orientiert. Jede Baracke faßt zwei Klassen, ein Lehrerzimmer und einen Vorraum (Abb. 2).

Die bauliche Konstruktion und Anordnung der einzelnen Baracken ist oben bereits dargelegt worden.

Die Belegzahl der einzelnen Klassen schwankte zwischen 30 und 40, so daß bei einem Gesamtluftraum eines Klassenzimmers von 189 cbm auf ein Kind durchschnittlich 5,4 cbm entfielen.

Die Bodenfläche jedes Klassenzimmers beträgt 54 qm, pro Kind also etwas über 1,5 qm.

Während der Heizperiode konnten wegen Mangel an Heizmaterial nicht alle Baracken benutzt werden. Der Unterricht wurde daher in der Weise abgehalten, daß bei auf 40 Minuten gekürzter Unterrichtszeit die einzelnen Klassen in geregelter Folge in den beheizten Baracken unterrichtet wurden bis Einbruch der Dunkelheit. Auf diese Weise waren die geheizten Baracken von morgens 8 Uhr bis nachmittags 3 Uhr bzw. 4 Uhr fortlaufend in Betrieb.

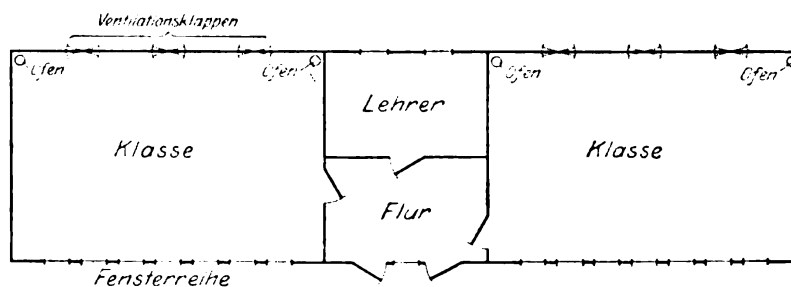


Abb. 2.

Heizung. Als Heizungsrichtung in Baracken kommt praktisch nur die Lokalheizung in Betracht und zwar in der Form des intermittierenden oder periodischen Betriebes. In unserer Schule sind als Heizkörper an der fensterlosen Wand in den beiden Ecken zwei eiserne Öfen aufgestellt, die zur Vermeidung der Hitzeabstrahlung mit an den Wänden befestigten, eisernen Ofenschirmen umgeben sind. Einer dieser Öfen wurde täglich in der Frühe zwischen 5 und 6 Uhr mit Holz und Briketts angeheizt und dann mit Koks beschickt. Eine zweite und letzte Koks nachfüllung erfolgte etwa um 12 Uhr mittags, dann ließ man das Feuer ausgehen.

Die Temperaturen in den einzelnen Klassenzimmern werden durch ein Klassenthermometer kontrolliert.

Wir haben uns bei unseren Wärmemessungen des Thermographen bedient und einer Anzahl Thermometer, die an verschiedenen Stellen des Raumes angebracht waren. Außerdem wurde je ein Maximal- und ein Minimalthermometer in Kopfhöhe (stehend) und am Fußboden angebracht.

Der Thermograph wurde sowohl auf 7 Tage wie auf 24 Stunden eingestellt, benutzt.

Die Notierungen des 7 Tage laufenden Thermographen, der auf einem Tisch etwa in der Mitte des Klassenzimmers aufgestellt war, zeigen, daß ein steiler Temperaturanstieg in der Regel in der Zeit zwischen 7 und 9 Uhr erfolgte und zwar so schnell, daß um 9 Uhr bereits das Temperaturoptimum erreicht, oft sogar überschritten war, das bei Beginn einer Unterrichtsstunde vorhanden sein soll. (Abb. 3.)

Die Messungsergebnisse fielen in den einzelnen Zimmern nicht ganz gleichartig aus, in der Regel jedoch waren die Befunde so, daß zu Beginn des Unterrichts um 8 Uhr Temperaturen von 15—16° vorhanden waren, um  $\frac{1}{4}$  vor 9 nach der ersten Unterrichtsstunde 19—20°, dann erfolgte ein Anstieg auf 21—22° gegen 10 Uhr. Bis gegen 2 Uhr hielt sich die Temperatur dann in einer Höhe von 19—22°, unterbrochen von oft 3° betragenden Stürzen, die mit den Pausen zusammenfallen und den dabei oft längeren oder kürzeren Lüftungen des Klassenzimmers.

Temperaturen über 22° wurden nur selten am Thermographen beobachtet und waren stets die Folge ungenügender Pausenlüftung zwischen zwei Unterrichtsstunden.

Diese fortlaufende Messung zeigt also — und das gilt für fast alle Klassenzimmer —, daß die Luftwärme zur Zeit der Unterrichtsstunden in der Regel 1—2° über das Wärmeoptimum hinausging und sich in dieser Höhe mehrere Stunden ziemlich gleichmäßig hielt.

Die Tag- und Nachtschwankungen entsprachen den Außentemperaturen, die Differenz zwischen niedrigster Innentemperatur und der Außentemperatur betrug in der Regel 5—6°.

Neben dieser an einer Stelle im Zimmer vorgenommenen, fortlaufenden Registrierung der Luftwärme durch den Thermographen wurden die Temperaturen durch verteilt aufgehängte Thermometer an verschiedenen Stellen des Zimmers

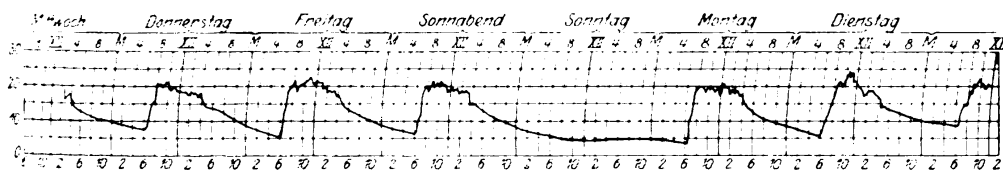


Abb. 3.

aufgenommen. Namentlich im Bereiche der Sitzplätze wurden am Fußboden und in Kopfhöhe an mehreren Stellen Thermometer aufgehängt und von Beginn des Unterrichts an in bestimmten Zeitabschnitten abgelesen.

Es stellte sich heraus, daß bei Unterrichtsbeginn stets eine ganz erhebliche Differenz der Wärmegrade zwischen Fußboden und Kopfhöhe bestand, die oft 8—9° betrug.

Die Kurve der Fußbodentemperaturen stieg jedoch im Verlauf der ersten 2—3 Stunden nach Beginn des Unterrichts stetig und steil an, den Kurven der Kopfhöhentemperaturen sich annähernd und nur in der Zeit der Pausenlüftungen geringe Schwankungen aufweisend, so daß etwa von 11 Uhr ab die Differenzen von 8—9° auf 4—5° herabsanken.

Diese Temperaturdifferenzen zwischen Kopfhöhe und Fußboden wurden überall im Raume beobachtet, in der Nähe der Türe und der Fenster ebenso wie bei den Öfen. Die Maximaltemperaturen betragen am Boden + 20°, in Kopfhöhe stehend 28°.

Die Minimaltemperaturen am Boden — 2°, an der Decke — 1,5°. In einem anderen Zimmer Maximum Decke 30°, Boden 22°, Minimum Decke 1°, Boden 0°.

Zusammenfassend läßt sich über die Heizung der Baracken etwa folgendes sagen:

Die Bedienung der Öfen ist einfach und erfordert in der Hauptsache nur Pünktlichkeit im Anfeuern und peinlichste Sauberhaltung der Heizfläche von Staub. Es wird eine Zimmerwärme erreicht, die dem ge-

wünschten Temperaturgrad entspricht und ihn in der Regel nur unerheblich, um etwa  $2^\circ$ , überschreitet. Die erreichte Wärme ist in horizontaler Verteilung eine nahezu gleichmäßige; die Mitte des Raumes differiert von der Wandtemperatur durchschnittlich nur um  $1^\circ$ . Die Wände sind demnach selbst warm, schlecht wärmeleitend und verursachen keine Wärmeabgabe durch Strahlung.

Ungenügend ist dagegen die Verteilung der Wärme in der Höhenrichtung. Während in Kopfhöhe der sitzenden Schüler die Wärmegrade überall im Raume dieselben sind und kaum abweichen von den in Kopfhöhe stehend gemessenen Temperaturen, liegen die Wärmegrade am Fußboden ganz erheblich tiefer als zulässig; während diese Wärmedifferenz nur  $1-2^\circ$  betragen dürfte, liegen hier in den ersten 2-3 Unterrichtsstunden Unterschiede von  $8-9^\circ$  vor, die sich im Verlauf des Unterrichts nur mäßig verringern.

Gleichwohl wird über lästige „Zugerscheinungen“ nicht geklagt. Die Ursache der starken Temperaturdifferenz zwischen Boden und Kopfhöhe ist in dem stärkeren Wärmeleitungsvermögen des Fußbodens zu suchen. Die Isolierung ist nicht so zuverlässig wie die der Seitenwände; die abkühlende Wirkung des Erdbodens führt daher zu nicht unerheblichen Wärmeverlusten.

Die Wärmeregulierung in den Zimmern ist mittels Fenster- und Lukenlüftung durchzuführen. Im allgemeinen kann sie nur in den Pausen vorgenommen werden.

Eine gewisse Staubentwicklung vom Ofen ausgehend ist nicht zu vermeiden, da ja die Beschickung sowohl wie die Reinigung der Öfen vom Zimmer aus geschehen muß. Im allgemeinen waren die Öfen und ihre nähere Umgebung jedoch staub- und rußfrei, die äußere Reinhaltung genügte. Vereinzelt wurde von Lehrern über trockenen Reiz auf die Atmungsorgane geklagt. Ob dieser hervorgerufen war durch die Verbrennung brenzlicher Staubbeläge auf oder im Bereiche des Ofens, oder durch Überanstrengung beim längeren Sprechen, konnte nicht entschieden werden. Jedenfalls wurde bei den zahlreichen Besuchen der einzelnen Klassenzimmer niemals ein brenzlicher Geruch oder Reiz auf die Respirationsschleimhäute wahrgenommen.

Lüftung. Die Beurteilung der Luftbeschaffenheit in den Schulräumen geschah nach den allgemein gebräuchlichen Grundsätzen. Temperatur- und Feuchtigkeitsbestimmungen bildeten die Unterlagen für die Bewertung der Luftverderbnis im physikalischen Sinne; Riechstoffe und Kohlensäuregehalt dienten als chemische Indikatoren.

Die Luftfeuchtigkeitsbestimmung geschah mittels der Assmannschen Aspirationsthermometer, die Riechstoffe wurden grobsinnlich ermittelt und die  $\text{CO}_2$ -Bestimmung nach der Pettenkoferschen Methode ausgeführt. Die Untersuchungen wurden unter den verschiedensten Bedingungen vorgenommen, während der Unterrichtsstunde, am Ende derselben, vor und nach der Pausenlüftung und schließ-

lich auch nach vorheriger Verabredung dann, wenn zwischen zwei Unterrichtsstunden die übliche Pausenlüftung unterblieben war.

Von einer Verschlechterung der Luft durch zu hohe Temperaturen wurde dann gesprochen, wenn die Wärmegrade über 21° hinausgingen. Letzteres wurde verschiedentlich beobachtet, gerade in der Zeit des Temperaturanstieges in den Vormittagsstunden sind gelegentlich Temperaturen von 23, 24, sogar 26½° festgestellt worden. Solche Mißstände sind nur auf ein Versagen in der Sorgfalt der Wärmeregulierung zurückzuführen; fällt die Pausenlüftung aus, indem z. B. bei schlechtem Wetter die Kinder gezwungen sind, im Klassenzimmer zu bleiben, so wird zu leicht dem subjektiven Mißbehagen der Kälte gegenüber nachgegeben. Das ist eben ein Nachteil der Fensterlüftung, daß hierbei die Lufterneuerung mit den Ansprüchen des subjektiven Wärmeempfindens augenscheinlich im Widerspruch steht.

Die Pausenlüftung während 5 Minuten, durch Offenhalten aller Fenster durchgeführt, genügte, um in diesen Fällen die Temperatur auf 19° zurückzustellen.

Außer der Lüftungsmöglichkeit durch Öffnen der Fenster besteht noch die Einrichtung der drei bis vier Ventilationsklappen, die sich an der fensterlosen Längswand, also gegenüber den Fenstern befinden. Diese Vorrichtung besteht darin, daß aus dem Zusammenhang der Wand heraus eine direkt ins Freie führende Luke geöffnet werden kann. Der Umfang dieser Öffnungen entspricht ungefähr dem der einzelnen Kippfenster. Diese Ventilationsklappen sind in Höhe der Fenster-Kippflügel angebracht und werden durch eine Zugvorrichtung bedient. Im Winter sind sie jedoch, ebenso wie die Dachklappen, nicht in Tätigkeit.

Was den Feuchtigkeitsgehalt der Luft anbetrifft, so haben die in relativer Feuchtigkeit ausgedrückten Werte in keinem Falle die zulässige Grenze überschritten. Als Maßstab mögen die Zahlen aus Weyls Handbuch der Hygiene angeführt sein, die im wesentlichen von allen Fachleuten anerkannt werden.

Der zulässige Luftfeuchtigkeitsgehalt darf sein

- bei 18—20° bis 60% relative Feuchtigkeit
- bei 21—23° bis 50% relative Feuchtigkeit,
- bei 24° bis 40% relative Feuchtigkeit.

Tabelle I.

Baracke	Zimmer	Datum	Beschreibung	Außen-temperatur in Grad	Thermometer		Feuchtig-keitswert
					trocken in Grad	feucht in Grad	
I	1	14. XI.	12 <sup>h</sup> vorm. Seit 8 <sup>h</sup> Unterricht, Pausenlüftung durch Öffnen der oberen Fensterklappen . . . . .	+ 2	22	15	47
I	1	14. XI.	Nach 40 Min. Unterricht . . . . .	+ 2	22,2	15,2	47
I	1	14. XI.	Nach weiteren 40 Min. Unterricht bei vorheriger Pausenlüftung . . . . .	+ 2	22,5	15	44
I	2	14. XI.	Nach 40 Min. Unterricht, um 12 <sup>h</sup> gemessen, deutlicher Schulluftgeruch . . . . .	+ 2	19,9	14,8	58
I	2	14. XI.	Nach Lüftung während der Pause vor Beginn der neuen Unterrichtsstunde . . . . .	+ 2	17,4	12,3	55
I	2	14. XI.	Vor Beginn der nächsten Unterrichtsstunde, keine Pausenlüftung . . . . .	+ 2	18,2	13,6	60
I	2	14. XI.	Nach Schluß der Unterrichtsstunde, während der die drei Fensterklappen offen waren . . . . .	+ 2	18,8	13	51

Tabelle I (Fortsetzung).

Baracke	Zimmer	Datum	Außen- tempe- ratur in Grad	Thermometer		Feuchtig- keitswert	
				trocken in Grad	feucht in Grad		
III	6	17. XI.	10 <sup>40h</sup> . Seit 8 <sup>h</sup> Unterricht, vor neuem Unterrichtsbeginn nach kurzer Lüf- tung . . . . .	+ 3	20	13,8	50
III	6	17. XI.	1 <sup>20h</sup> , nach 40 Min. Unterricht, vordem Pausenlüftung . . . . .	+ 3	21	14	46
II	4	17. XI.	1 <sup>h</sup> leeres Schulzimmer, den ganzen Vormittag kein Unterricht . . . . .	+ 3	17	8,2	26
II	3	17. XI.	1 <sup>10h</sup> . Seit 8 <sup>h</sup> Unterricht, in den Pausen Lüftung . . . . .	+ 3	18	10	34
III	5	17. XI.	11 <sup>h</sup> Unterrichtsbeginn, nach 5 Min. Pause, seit 8 <sup>h</sup> Unterricht . . . . .	+ 3	22	13,2	35
I	1	2. XII.	7 <sup>50h</sup> vorm. Seit 5 <sup>h</sup> Heizung, leeres Zimmer . . . . .	+ 4	18,6	12	45
I	1	2. XII.	9 <sup>10h</sup> . Seit 8 <sup>h</sup> Unterricht, keine Lüftung vor Beginn der 2. Unterrichtsstunde	+ 5,5	22,2	16	53
I	2	2. XII.	7 <sup>45h</sup> vorm. Seit 5 <sup>h</sup> Heizung, leeres Zimmer	+ 4	17,5	11,1	45
I	2	2. XII.	9 <sup>20h</sup> . Von 8 <sup>40h</sup> Unterricht, an dessen Ende . . . . .	+ 5,5	20,8	14,9	53
III	5	2. XII.	8 <sup>40h</sup> . Seit 8 <sup>h</sup> Unterricht . . . . .	+ 4	22,6	14,9	43
III	5	2. XII.	9 <sup>30h</sup> . Keine Lüftung zwischen Unter- richtsstunden . . . . .	+ 5,5	22,6	16,6	54
III	4	2. XII.	8 <sup>20h</sup> . Nach 20 Min. Unterrichtszeit .	+ 4	22,6	14,1	38
III	4	2. XII.	9 <sup>25h</sup> . Keine Lüftung zwischen den zwei Schulstunden . . . . .	+ 5,5	22,4	16,1	52

Unsere Befunde in den verschiedenen Klassenzimmern bewegen sich zwischen 40 und 60% bei Temperaturen von 17—22,6°, es sind dies durchaus normale Gehaltswerte, die oberen Grenzwerte wurden praktisch nie erreicht, zweimal dagegen um ein geringes überschritten, als experimenti causa die Pausenlüftung zwischen zwei Unterrichtsstunden verabredetermaßen unterblieben war. Die Überschreitung der zulässigen Grenze war nur beschränkt, bei 22,4° Wärme wurde 52% relative Feuchtigkeit festgestellt, bei 22,6° Wärme 54%.

Der Schulgeruch wurde als weiteres Kriterium der Luftqualität berücksichtigt und, soweit seine Definition auf Grund der Geruchswahrnehmung möglich ist, fast stets festgestellt, allerdings niemals in dem Maße, daß er als ekelierend oder gar die Atmungstiefe irgendwie beeinträchtigend empfunden wurde. Es ist hier noch zu berücksichtigen, daß die Oberkleider mangels einer Garderobe im Klassenzimmer hängen müssen; ein Umstand, der an und für sich schon geeignet ist, luft- und insbesondere geruchsverschlechternd zu wirken.

Die CO<sub>2</sub>-Bestimmung in der Schulzimmerluft führte zu dem Ergebnis, daß die gefundenen Zahlen sich durchweg unterhalb der zulässigen Grenzwerte halten. Die Untersuchungen wurden unter den verschiedensten Bedingungen, auch nach zwei Schulstunden ohne Lüftung, vorgenommen, die ermittelten Werte lagen zwischen 0,21 und 0,32%; nach Flügge geht der CO<sub>2</sub>-Gehalt in Schulen gewöhnlich nicht über 0,5% hinaus, in extremen Verhältnissen wurde in einer Schule 1,5% beobachtet.

Die Grenzzahl, bei deren Überschreitung nachteilige Wirkung auf das Befinden erfahrungsgemäß einzutreten beginnt, ist 2% CO<sub>2</sub>-Gehalt.

Tabelle II.

Datum	Zimmer Nr.	Zimmer-temperatur	Außen-temperatur		CO <sub>2</sub> %/100
5. XII. 20	5	18,5° C	+ 5° C	Seit 8 <sup>h</sup> Unterricht, kurze Pausenlüftungen, Entnahme 1 <sup>h</sup> . . . . .	2,3
5. XII. 20	5	16° C	+ 5° C	10 Min. lange Ventilation sämtlicher oberen Klappen, Zimmer leer . . . . .	0,91
5. XII. 20	9	19° C	+ 5° C	Seit 8 <sup>h</sup> Unterricht, keine Pausenlüftung in den letzten Stunden, Entnahme 1 <sup>05h</sup> . . . . .	2,12
3. XII. 20	1	16° C	+ 3° C	Entnahme 7 <sup>45</sup> früh vor Unterrichtsbeginn . . . . .	0,69
3. XII. 20	1	21° C	+ 3° C	Entnahme nach 2 Stunden Unterricht ohne Pausenlüftung . . . . .	3,26
3. XII. 20	2	16° C	+ 3° C	Entnahme 7 <sup>50h</sup> früh vor Unterrichtsbeginn . . . . .	0,7
3. XII. 20	2	18° C	+ 3° C	Entnahme nach 1 Unterrichtsstunde . . . . .	2,76

Die Ergebnisse über die Luftbeschaffenheit in den einzelnen Barackenschulzimmern lassen sich dahin zusammenfassen, daß am Ende einer Unterrichtsstunde bei geschlossenen Fenstern die einzelnen Indikatoren der Luftverschlechterung, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, CO<sub>2</sub>-Gehalt und Schulgeruch wohl zugenommen haben, daß diese Zunahme aber niemals auch nur entfernt an die Grenze herankam, die als gesundheitsschädlich in Frage kommt.

Die Ventilation erfolgte während der Heizperiode in der Hauptsache in der Pause ausschließlich durch Öffnen der Fenster, während die Kinder im Freien spielten. Lüftungsklappen und Firstlüftung traten nicht in Tätigkeit. Bei höheren Temperaturen und dem lästigen Empfinden derselben je nach dem subjektiven Gefühl des betreffenden Lehrers wurde auch während der Unterrichtszeit durch Offenhalten eines oder mehrerer Kippflügel die Wärmeregulierung und Frischluftzuführung vorgenommen.

In der Pausenlüftung genügte das Offenhalten sämtlicher Fenster für einen Zeitraum von 8—10 Minuten vollkommen, um die verschiedenen Komponenten der Luftverschlechterung zu beseitigen, ohne daß die Temperatur der Binnenluft auf weniger denn 16° herabgedrückt wurde. Kurze Zeit nach Schließung der Fenster war zu Beginn der neuen Unterrichtsstunde die Optimalwärme wieder erreicht.

**Beleuchtung.** Da die Doeckerschen Baracken nach schulhygienischen Grundsätzen konstruiert sind, ist in der wichtigen Frage der Versorgung der Klassenzimmer mit Tageslicht alles das beobachtet und verwertet worden, was die Erfahrungen auf diesem Gebiete gelehrt haben.

Die Orientierung der Baracken ist in nördlicher Richtung, genau Nordnordwest erfolgt, um direkte Sonnenbestrahlung zu vermeiden und eine möglichst gleichmäßige Beleuchtung durch diffuses Tageslicht zu erzielen.

Ebenso ist die Forderung erfüllt, daß die Fensterfläche in ihrer Gesamtheit mindestens  $\frac{1}{6}$  der Bodenfläche betrage; die Bodenfläche der Doeckerschen Baracken ist 54 qm, die Fensterfläche 14 qm = etwa  $\frac{1}{4}$  der Bodenfläche.

Die sieben nebeneinander liegenden Fenster sind durch schmale Berahmung ausgezeichnet; der Fenstersturz ist möglichst gering gehalten; denn je geringer er ist, um so größer ist der Webersche Raumwinkel, der das Maß für die Größe des lichtspendenden Himmelstücks angibt.

Der Innenanstrich der Wände ist grauweiß und vermehrt dadurch die Beleuchtung um reflektiertes Licht.

Unter diesen Verhältnissen ergaben die Erhebungen über die Platzhelligkeit in den einzelnen Bankreihen, daß alle Arbeitsplätze direktes Himmelslicht empfangen; es liegt also eine völlig gesicherte Tagesbeleuchtung vor.

Die experimentellen Beleuchtungsprüfungen wurden nach der von Flügge<sup>1)</sup> empfohlenen Methode vorgenommen: Nach Feststellung, ob und in welcher Menge direktes Himmelslicht vorhanden ist, wurde die Messung der Gesamtbeleuchtung — Himmelslicht und reflektiertes Licht — mittels des Thornerschen Apparates ausgeführt. Die Prüfungen wurden zu verschiedenen Stunden der Unterrichtszeit vorgenommen unter besonderer Berücksichtigung der Witterungsverhältnisse, an trübem Regentagen, zur Zeit des Schneefalls, bei bewölktem und sonnigem Himmel.

Die Ergebnisse waren mit geringfügigen Schwankungen für die Klassen aller Baracken dieselben.

Bezeichnet man bei der Prüfung mit dem Thornerschen Apparat diejenigen Plätze als gut beleuchtet, bei denen der Lichtfleck heller erscheint als das projizierte Himmelsgewölbe, als genügend, wenn die Unterschiede gering sind, und als nicht genügend, wenn der Lichtfleck dunkler als das Himmelstück erscheint, so erwies sich die überwiegende Mehrzahl aller Plätze in allen Klassen als „gut“. Nur in der letzten Bankreihe an der fensterlosen Wand war eine Anzahl von Plätzen genügend. Nur zweimal wurde ein nicht genügender Befund erhoben.

Die künstliche Beleuchtung wurde nicht gebraucht, da die Schulstunden der Sparsamkeit halber in die Zeit ausreichenden Tageslichts verlegt waren. Die vorhandene Einrichtung besteht in direkter Gasbeleuchtung.

Wider Erwarten gering war die Belästigung durch Staub, da man doch erwarten sollte, daß bei dem unmittelbaren Eintreten der Kinder durch den kurzen Vorraum in die Klassenzimmer durch die Schuhe der Schmutz der Straße und des Hofes leicht eingeschleppt wird. Die Benützung der an den Eingängen befindlichen Abtreteroste läßt sich auch bei bester Schuldisziplin doch nicht soweit durchführen, daß das Einschleppen groben Straßenschmutzes durch die Kinder verhindert wird.

Grob sichtbarer Staub auf den Bänken und Utensilien der Räume sowie auf dem Boden und den Zimmerecken wurde nicht wahrgenommen, über Reizerscheinungen durch Verunreinigung der Atmungsluft durch Staub wurde nicht geklagt. Aus äußeren Gründen konnte der quantitative Nachweis von Staub in der Luft nicht durchgeführt werden.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Schulgesundheitspflege, 1919, 32. Jahrg. Nr. 6.



Vielleicht hat diese relative Schmutz- und Staubfreiheit ihren Grund darin, daß die grobe Beseitigung des Schmutzes durch Fegen auf kürzestem Wege ins Freie möglich ist und ferner darin, daß die Lüftung vermittels Gegenzug der freistehenden Baracken eine weitgehende Beseitigung des aufgewirbelten Staubes ermöglicht. Der Gegenzug wird durch gleichzeitiges Offenhalten der Fenster und der gegenüberliegenden Ventilationsklappen, die ebenfalls direkt ins Freie führen, hergestellt.

#### **Persönliche Erfahrungen des Rektors.**

Aus mehrjähriger Erfahrung in dieser Barackenschule hat sich der Rektor dahin geäußert, daß ihn, im Vergleich zu seiner früheren Berufstätigkeit in massiven Schulhäusern, folgende in schultechnischer wie hygienischer Beziehung wichtige Beobachtungen zu einem Anhänger des Barackensystems gemacht hätten:

In erster Linie begrüße er eine den Nerven wohltuende Ruhe, bedingt durch das Fehlen des Straßenlärms in den abseits und einzeln liegenden Unterrichtsstätten, zu denen sich der Zu- und Abstrom der Kinder ohne Hast und Unruhe vollziehen kann. Ferner das Fehlen von Straßenstaub.

Die Luft sei im Vergleich zu der in den mehrstöckigen massiven Schulhäusern geruchlos, vor allen Dingen nicht muffig.

Von ganz besonderem Vorteil sei die vollkommene Pausenausnutzung im Freien, wodurch eine sichtliche, körperliche und geistige Frische bei den Kindern erhalten bleibe.

Bei etwaigem Brand sei die Gefahr für die Kinder außerordentlich herabgemindert.

Hervorzuheben sei die Arbeitsfrische des Kollegiums, die sich auch zahlenmäßig in der geringen Urlaubsinanspruchnahme erweise.

Die Heizfrage sei befriedigend gelöst.

#### **II. 85. Gemeindeschule für Knaben, Olivaer Straße.**

Diese Barackenschule ist ebenfalls im Nordosten Berlins gelegen, unmittelbar im Bereiche bewohnter Mietskasernen und verkehrsreicher Straßen. Sie erstreckt sich auf einem weniger großen Gelände, das 7076 qm umfaßt. Aus diesem Grunde hat die für das Pavillonsystem erstrebenswerte Gruppierung der einzelnen Baracken um einen großen Hof oder Spielplatz wohl auch unterbleiben müssen.

Die Anlage ist, wie beiliegender Plan zeigt, im Bilde einer breiten Straße ausgeführt, der die einzelnen Baracken mit ihrer Schmalseite zugekehrt sind.

Es sind neun Schulbaracken, eine Turnhalle, eine Wohnbaracke für den Schuldiener und zwei Aborte vorhanden.

Die Schulbaracken sind mit ihrer Fensterfront nach Nordnordwest orientiert.

In den kleinen Höfen befinden sich schattenspendende Bäume, das Gelände ist mit gärtnerischen Anlagen umgeben, die jedoch anscheinend infolge geringer Aufwendung mangelhaft gepflegt und instand gehalten sind und darum keinen belebenden Anblick darbieten.

Die ganze Anlage erscheint zusammengedrängt und erweckt einen eher düsteren als freundlichen Eindruck. Die einzelnen Baracken sind nach dem Doeckerschen Typus konstruiert und weisen baulich und räumlich dieselben Verhältnisse auf, wie sie die Beschreibung bei der 284. Schule darlegt.

Die Belegzahl der Klassenzimmer beträgt durchschnittlich 45 Schüler, so daß pro Schüler etwa 1,2 qm Fläche verfügbar sind und 4,2 cbm Luftraum.

Heizung. Wegen der Knappheit des Heizmaterials waren auch in dieser Schule nur ein Teil der Baracken geheizt und die einzelnen Klassen bei auf 40 Minuten gekürzter Unterrichtszeit auf die geheizten Räume verteilt.

Als Heizkörper dienten je zwei Öfen im Zimmer, die in den Ecken an der fensterfreien Wand aufgestellt waren. Die Öfen waren teils eiserne Füllöfen, teils Kachelöfen, gewöhnlich wurden beide geheizt.

Zur Fernhaltung intensiver Wärmestrahlung nach den nächstliegenden Plätzen zu waren eiserne Ofenschirme angebracht. Die Beheizung erfolgte täglich in der Frühe gegen 6 Uhr mit Holz und Briketts, die Nachfüllung mit Koks.

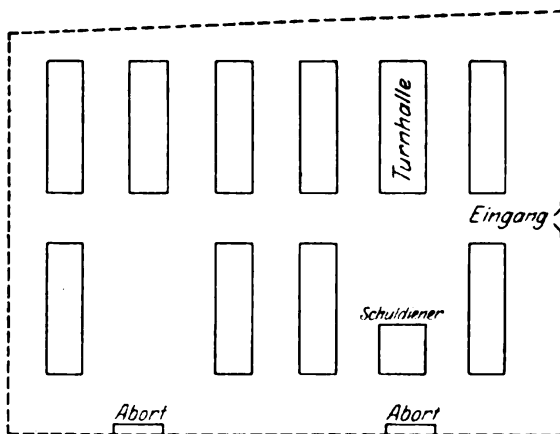


Abb. 4.

Zur Kontrolle der Temperatur in den einzelnen Räumen waren jeweils an der fensterfreien Wand Thermometer angebracht.

Unsere Orientierung über den Wärmehaushalt erfolgte, wie oben angegeben, durch Dauerregistrierung mittels des Thermographen in 7 tägiger und 24 stündiger Einstellung, ferner durch Aufhängen einer Anzahl Thermometer in verschiedenen Teilen und Höhen des Raumes sowie durch Ablesen an Maximal- und Minimalthermometern, von denen einer auf einem hohen Schrank

liegend, die Wärmegrade der oberen Luftschichten und einer die der Bodenschicht ermittelte.

Der Wärmeeffekt war nun folgender:

Die sowohl durch den Thermographen, als durch die anderen Thermometer ermittelten Wärmegrade ergaben in Kopfhöhe Temperaturen, die mit ganz geringen Ausnahmen durchweg unter 20° lagen. In der Regel betragen die Wärmegrade bei Unterrichtsbeginn um 8 Uhr 15—16°, dann folgte langsames Weiteranstehen auf 18—19° bis gegen 11 Uhr, diese Wärmegrade blieben bestehen bis etwa 3 Uhr.

In einzelnen Zimmern wurden namentlich um die Mittagszeit Temperaturen von 20—22°, vereinzelt auch 23° beobachtet.

Die Außentemperaturen betragen in der Zeit der Untersuchungen um die Zeit des Unterrichts meistens 4—8°, nachts erheblich weniger.

Ein Sinken der Wärmegrade auf die Außentemperatur während der Nacht konnte nicht festgestellt werden. Die niedrigste Temperatur am Fußboden war 0°, in den oberen Luftschichten + 3°, die höchsten Temperaturen, die beobachtet wurden, in den höheren Luftschichten 28°, am Boden 20°.

Die Registrierung durch den Thermographen erfolgte etwa in Kopfhöhe sitzender Schüler.

Die in derselben Höhe frei aufgehängten Thermometer ergaben Durchschnittstemperaturen von  $18^{\circ}$  in der Zeit von 8—2 Uhr.

Die Fußbodentemperatur war bei allen Messungen nur um wenige Grad tiefer als die Kopfhöhentemperatur. Beide Kurven gingen bis etwa 9 Uhr mit nur  $1\frac{1}{2}^{\circ}$  Abstand nebeneinander her, von dieser Zeit an stieg der Abstand auf etwa  $4\text{—}5^{\circ}$  und hielt sich während der übrigen Unterrichtsstunden auf dieser Höhe.

Nur eine geringe Differenz, selten  $1^{\circ}$  betragend, zeigte sich zwischen der Luftwärme an der Wand und der in anderen Teilen des Raumes.

Die Wärmeverteilung war also eine erheblich gleichmäßigere als in der anderen Schule. Nur in der Höhenrichtung ließ sie auch hier zu wünschen übrig, wenngleich die Differenzen zwischen Boden und Kopfhöhe merklich geringer waren als in der vorher besprochenen Schule. Offenbar ist die Wärmeisolierung der Fußbodenschichten hier besser durchgeführt. Die Durchwärmung der Räume selbst war eine schwächere und nicht immer imstande, ein Gefühl der Behaglichkeit aufkommen zu lassen. Dabei ist zu beachten, daß stets beide Öfen geheizt wurden, während in der Nachbarschule durch Heizen nur eines Ofens stets ausreichende, manchmal sogar übermäßige Wärme erzielt wurde. Ob die gesamte Wärmeisolierung unserer Schule eine schlechtere ist, oder ob die Bedienung der Öfen nicht in zweckmäßiger Weise geschah, ließ sich nicht sicher entscheiden.

Gegen Mängel der Wärmeisolierung sprechen die geringen Unterschiede zwischen Wand- und Innentemperatur. Die experimentell durchgeführten Pausenlüftungen wurden zu Studienzwecken in der Weise vorgenommen, daß weniger, mehr oder alle Fenster und die Tür verschieden lange Zeitabschnitte, bis zu 10 Minuten, offen gehalten wurden. Diese Versuche führten zu dem Ergebnis, daß der Wärmeverlust auch bei ausgiebigster Lüftung nicht derart war, daß die Temperaturen bei Unterrichtsbeginn nicht als zureichend hätten betrachtet werden müssen. Auch bei stärkster Lüftung sank die Temperatur nicht unter  $16^{\circ}$  ab.

Lüftung. Von einer Luftverschlechterung durch hohe Temperaturen kann in diesen Baracken nicht gesprochen werden, wenn auch die in einigen Fällen beobachteten höheren Temperaturen von  $22^{\circ}$  und  $23^{\circ}$ , die erst in der 3. und 4. Unterrichtsstunde vorhanden waren, die Vermutung berechtigt erscheinen lassen, daß die Temperaturerhöhung nicht auf dem Heizeffekt beruhen, sondern darin eine Ursache haben könnte, daß infolge der nicht behaglichen Wärme im Klassenzimmer die Pausenlüftung unterblieben wäre, und die Wärmezunahme durch die Wärmeproduktion und Abgabe der Insassen verursacht wurde.

Wäre dies der Fall, dann müßten auch die andern Indikatoren einer Luftverschlechterung nachzuweisen sein, vor allen Dingen die Zunahme des Luftfeuchtigkeitsgehalts. Die Messungen mit dem Assmannschen Aspirationspsychrometer ergaben im allgemeinen bei den gefundenen Wärmegraden normale Werte, z. B. bei  $18^{\circ}$  am Schluß einer Unterrichtsstunde  $50\%$  relative Feuchtigkeit, bei Beginn einer Unterrichtsstunde nach Pausenlüftung um  $12^{15}$ :  $16^{\circ}$  Wärme und  $52\%$  relative Feuchtigkeit. Dagegen ergab die Messung bei  $23^{\circ}$  Wärme in der letzten Unter-

richtsstunde 52% relative Feuchtigkeit, also eine Steigerung über die zulässige Höchstgrenze bei dieser Temperatur von 50%.

Die hohen Wärmegrade sowohl als der hohe Luftfeuchtigkeitsgehalt waren also auf mangelnde Pausenlüftung zwischen den Unterrichtsstunden zurückzuführen.

Riechstoffe waren stets mehr oder weniger deutlich wahrzunehmen, doch nicht in solchem Maße, daß sie ekelerregend wirkten. Immerhin wurden sie stärker empfunden als in der anderen Schule. Das gibt einen weiteren Hinweis auf unzureichende Pausenlüftungen.

Auch in dieser Schule befanden sich die Überkleider in den Klassenräumen selbst.

Die Bestimmung der  $\text{CO}_2$  als Indicator verbrauchter Luft und mangelnder Lüftung ergab die gewöhnlich in Schulräumen gefundenen Werte. Nach Lüftung in der Zwischenpause  $0,90\text{‰}$   $\text{CO}_2$ , nach anschließender Unterrichtsstunde von 40 Minuten bei geschlossenen Fenstern Zunahme der  $\text{CO}_2$  auf  $3,26\text{‰}$ .

Wurde die Luft untersucht, nachdem zwei Unterrichtsstunden ohne Pausenlüftung vergangen waren, so wurden  $4\text{‰}$   $\text{CO}_2$  gefunden, nach 5 Minuten dauernder Lüftung durch Offenhalten aller Fenster sank die Zahl wieder auf  $0,93\text{‰}$  ab; wurde dann nach 40 Minuten weiterer Unterrichtszeit wieder untersucht, ergaben sich Werte von  $2,4\text{‰}$ .

Auch hier läßt sich ersehen, daß die Fensterlüftung in den 5 Minuten Pause ausreichend war, um normale Luftqualität wiederherzustellen. Aber selbst bei nicht genügender Pausenlüftung ist die Kohlensäureanreicherung nicht so beträchtlich, daß sie zu gesundheitlichen Bedenken irgendwie Anlaß geben könnte.

Über Belästigung durch staubhaltige Luft konnten Anhaltspunkte nicht gewonnen werden.

Die Prüfung der Belichtung der Klassenzimmer führte zu demselben günstigen Ergebnis wie bei der vorher besprochenen Barackenschule, die Untersuchungen wurden unter denselben verschiedenartigen Tageslichtverhältnissen und Tageszeiten vorgenommen.

Nach der oben charakterisierten Bewertung mit Hilfe des Thornerischen Beleuchtungsprüfers waren sämtliche Plätze in allen Klassen und Bankreihen ausreichend beleuchtet. Die überwiegende Mehrzahl von ihnen ist sogar als „gut“ beleuchtet zu bezeichnen.

Die persönlichen Erfahrungen des Rektors dieser Schule sind nach seinen Angaben wenig günstige.

Die Wärmeverteilung sei in den Baracken während der Heizperiode absolut ungenügend und gäbe Anlaß zu schweren Bedenken in gesundheitlicher Hinsicht, da die Temperaturunterschiede zwischen Luftwärme am Fußboden und in Kopfhöhe zu große seien. Häufige gesundheitliche Störungen führt er darauf zurück.

Wie weit hierbei eine besondere persönliche Empfindlichkeit in Frage kommt, läßt sich nicht ohne weiteres beurteilen. Immerhin ist es auffällig, daß in dieser Schule die Klagen stärker waren als in der zuerst untersuchten Schule, die erheblich größere Temperaturdifferenzen zwischen Fußboden und Kopfhöhe aufwies.

Ein weiterer Mangel bestünde darin, daß eine zweckmäßige Ventilation und Wärmeregulierung, wie sie die diesbezüglichen Anlagen in den Massivschulen darböten, nur unvollkommen oder unter Störung des Unterrichtsbetriebs durchgeführt werden könnte.

Bei schlechtem Wetter würde ferner viel Hof- und Straßenschmutz in die Klassenzimmer mit eingeschleppt; bei Regenwetter leide das Demonstrationmaterial (Karten u. ä.), das von Baracke zu Baracke transportiert werden müsse.

### B. Sommeruntersuchung.

284. Gemeindeschule für Mädchen, Schönlancker Straße.  
Außerhalb der Heizperiode standen sämtliche 6 Baracken uneingeschränkt dem Schulbetrieb zur Verfügung, für 12 Klassen der Schule 12 Klassenzimmer.

Die Belegung der Klassenzimmer war dieselbe wie im Winter und betrug ebenfalls durchschnittlich 45 Kinder. Aber die Ausnützung der Klassenräume geschah nicht in der gedrängten Aufeinanderfolge, wie im Winter von seiten mehrerer Klassen. Jede hatte zur Absolvierung der Unterrichtszeit ihren eigenen Raum und in der Zeit, in der die betreffenden Schülerinnen im Turnsaal oder im Handarbeitsunterricht, der in einem besonderen Zimmer stattfand, beschäftigt waren, fand in den leerstehenden Klassenzimmern bei Offenhalten sämtlicher Fenster, der diesen gegenüberliegenden Ventilationsklappen und der Tür eine gründliche Durchspülung von Luft und Licht und Reinigung von Staub durch Gegenzug statt. Die Dachlüftung durch die Firstklappen blieb dauernd, Tag und Nacht, im Betrieb.

Der Unterricht begann auch in der Sommerszeit um 8 Uhr und dehnte sich in der Regel bis 12 Uhr oder 1 Uhr aus. Ein Teil der Unterrichtszeit fiel somit in die Phase der höheren Tagestemperaturen, in Unterrichtsräumen bzw. Baracken, die auf einem Gelände lagen, das der direkten Sonnenbestrahlung ausgesetzt ist und in keiner Weise, auch nicht durch nennenswerten Pflanzenwuchs, durch Beschattung Schutz bot. Es ist bedauerlich, daß gerade bei einer solchen Anlage kein Wert auf die Anbringung gärtnerischer Anlagen gelegt worden ist, bzw. daß Bäume zum Schutze gegen Sonnenglut auf dem Spielplatz nur ganz einzeln angepflanzt worden sind.

Trotz diesem Mangel konnte auch an heißen, schwülen Tagen beobachtet werden, daß die Kinder in den Pausen durch die Wärme sich sichtlich nicht belästigt fühlten und auf dem weiten Gelände in fröhlicher Weise dem Spiel oblagen.

Die Untersuchungen wurden gewöhnlich an sonnigen, heißen Tagen vorgenommen, auch bei besonders schwüler Witterung, da mit der Möglichkeit gerechnet werden mußte, daß gerade unter solchen Bedingungen ein Versagen der Schulstätten in die Erscheinung treten würde. Fehlte doch die abkühlende Wirkung direkter Steinwände, fehlte doch ferner der Schutz durch Bodengeschosse u. ä. gegen die direkte Sonnenbestrahlung. Eine Überhitzung der Baracken durch die starke Besonnung und

durch die warme, sie unmittelbar umspülende Luft lag daher im Bereich der Möglichkeiten.

Die Ermittlungen bezogen sich auf die Temperaturverhältnisse, die Ventilation und die Staubfrage. Die Belichtungsverhältnisse bedurften bei der baulichen Anlage dieser Baracken und den günstigen Ergebnissen der Winteruntersuchungen nur einer kurzen Nachkontrolle.

Was nun die Temperatur anbetrifft, so gibt uns die 7 tägige Registrierung des Thermographen Aufschluß.

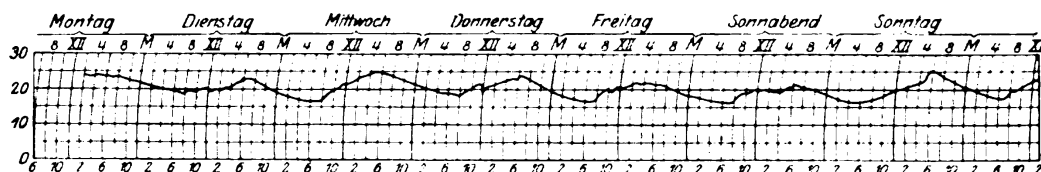


Abb. 5.

Die Tag- und Nachtschwankungen der Kurve kamen nicht so ausgeprägt zum Ausdruck, vor allen Dingen fehlte der steile morgendliche Anstieg der Heizungsperiode. Die Intervalle schienen ausgeglichener, die Schwankungen nicht so groß; sie gingen über  $10^{\circ}$  nicht hinaus.

Eine Abkühlung der Innenräume auf die Außentemperatur der Nacht hat jedenfalls nicht stattgefunden, die Tageswärme blieb in Wärmegraden von durchschnittlich  $17-18^{\circ}$  erhalten. Dies kann nur als nachteilig bezeichnet werden und hängt, so günstig es für die Winterverhältnisse war, mit der fast absoluten Undurchlässigkeit der Wände zusammen. Allerdings muß zugegeben werden, daß über Nacht die Fenster und die Ventilationsklappen der allgemeinen Unsicherheit wegen geschlossen bleiben mußten.

Das Offenhalten der Dachklappen allein genügte also nicht, die durch die hohen Tagestemperaturen erwärmte Binnenluft während der Nacht abzukühlen bzw. durch Saugwirkung abzuführen, da eben eine Frischluftzuführung bzw. eine Zuleitung abgekühlter Nachtluft beim Geschlossenhalten der Fenster fehlte.

Bei Unterrichtsbeginn morgens um 8 Uhr betrug die Durchschnittstemperatur in einer Woche  $17^{\circ}$ , um 10 Uhr, also nach etwa 2 Stunden Unterricht, durchschnittlich  $20,5^{\circ}$ , um 12 Uhr  $21^{\circ}$ , dann begann die Kurve steiler aufwärts zu gehen, bis etwa 5 Uhr abends — um diese Zeit waren die höchsten Wärmegrade von durchschnittlich  $24^{\circ}$  erreicht —, um von 6 Uhr an ganz allmählich und langsam bis 6 Uhr in der Frühe zu fallen.

Da nach 1 Uhr in der Regel kein Unterricht mehr stattfand, waren diese hohen Temperaturen für die Schulkinder bedeutungslos.

Die Außentemperaturen standen in den Vormittagsstunden durchschnittlich  $1^{\circ}$  unter denjenigen der Innenräume; in den Mittagsstunden konnte dagegen in der Regel festgestellt werden, daß die Außentemperatur höher als die Innentemperatur war.

In der Mehrzahl der Untersuchungstage wurden jedoch an den verschiedenen, im Raume verteilten Thermometern wesentlich höhere Temperaturen festgestellt, die sich im Mittel pro Woche folgendermaßen verhalten: 8 Uhr  $19^{\circ}$ , 10 Uhr  $21,5^{\circ}$ , 12 Uhr  $23,5^{\circ}$ .

An einer Reihe von Tagen wurden bereits morgens um 8 Uhr  $21^{\circ}$ ,  $22^{\circ}$ , in einzelnen Fällen auch  $23^{\circ}$  Wärme abgelesen, dann waren dementsprechend um 10 Uhr bereits  $23\frac{1}{2}$  Wärmegrade und um 12 Uhr  $24,5^{\circ}$ , auch  $25^{\circ}$  erreicht.

Die Differenz zwischen Fußbodentemperatur und der in Kopfhöhe hielt sich in Grenzen von durchschnittlich  $1^{\circ}$ .

Die höchste Temperatur, die vermittels Maximalthermometers ermittelt wurde, betrug in den obersten Luftschichten  $37^{\circ}$ , am Fußboden  $29^{\circ}$ , die niedrigste oben  $19^{\circ}$ , unten  $17^{\circ}$ .

Über die Schädlichkeit solcher hohen Schulzimmertemperaturen läßt sich ein Urteil erst dann bilden, wenn sie mit den Werten der Luftfeuchtigkeit in Zusammenhang gebracht werden, denn bei niederem Feuchtigkeitsgehalt sind auch höhere Temperaturen in ihrer Wirkung auf das Wohlbefinden zu ertragen.

Die Befunde der relativen Feuchtigkeit der Klassenzimmerluft waren sehr verschieden, je nach der Art der Dauerlüftung in den einzelnen Räumen. Waren die Kippfenster und die gegenüberliegenden Ventilationsklappen offen, so ergaben sich unter der Wirkung des Gegenzugs bzw. der Luftbewegung Werte, die die Höchstgrenze nicht erreichten, z. B. bei  $22^{\circ}$   $48\%$ , bei  $22,4^{\circ}$   $47\%$ , gleich günstigen Befund ergaben die Wertbestimmungen, wenn alle Fenster auf einer Seite offen, die Ventilationsklappen der gegenüberliegenden Wand jedoch geschlossen waren, es wurde in diesen Fällen also allein durch die offene Fensterwand eine ausreichende Luftbewegung unterhalten.

Werte von relativer Feuchtigkeit, die über der Höchstgrenze liegen, wurden dann gefunden, wenn nur auf einer Seite die Kippfenster oder die Ventilationsklappen offen waren, und eine Luftbewegung durch Zugwirkung fehlte. Hier betrug die Feuchtigkeit  $54\%$ ,  $56\%$ ,  $59\%$  bei einer Innentemperatur von  $23,3^{\circ}$  bzw.  $23,1^{\circ}$  bzw.  $21,2^{\circ}$ .

Werte über  $60\%$  relativer Feuchtigkeit ergaben sich, wenn versuchsweise die Räume vollständig verschlossen gehalten wurden; in solchen Fällen wurden stets nach 5 Minuten dauernder Lüftung im Gegenzug wieder zulässige Werte an Luftfeuchtigkeit erreicht.

Experimentell konnte nachgewiesen werden, daß die Dauerlüftung durch Offenhalten der Kippfenster auf der einen Längswand und der Ventilationsklappen auf der gegenüberliegenden anderen genügte, um eine solche Luftzirkulation in Gang zu halten, daß die Wärme und Wasserabgabe der Schulkinder nicht gehemmt war. Auch bei hohen Lufttemperaturen wurden unter diesen Umständen Symptome einer Wärmestauung nicht beobachtet. Immerhin ergaben die mitgeteilten Beobachtungen, daß die Erwärmung der Innenluft der Baracken eine recht erhebliche ist, stärker jedenfalls, als sie im allgemeinen bei Massivbauten beobachtet wird. Durch zweckmäßige Lüftung (Gegenzug) läßt sich diese Erwärmung jedoch in erträglichen Grenzen halten. Die Abkühlung in der Nacht, die in unseren Breiten regelmäßig eintritt, wird zur Entwärmung der Baracken nicht genügend ausgenutzt. Die schlecht wärmeleitenden Wände geben nicht genügend Wärme nach außen ab; das rationellste Mittel, kräftige Durchlüftung, wird aus Sicherheitsgründen nicht angewandt. Aus hygienischen Gründen ist das zu bedauern.

Der Indicator Schulgeruch für die Erkennung der Luftverschlechterung fiel im Sommer weg, Riechstoffe können sich naturgemäß bei der steten Luftdurch- und Umspülung solcher Barackenschulzimmer in keiner Weise ansammeln und ausbreiten.

Ähnlich verhielt es sich auch mit der  $\text{CO}_2$ ; ihre Bestimmung ergab stets niedere Werte von  $0,5\%$  und  $0,6\%$ , gleichgültig, ob die Luftentnahme am Ende einer Unterrichtsstunde oder am Beginn einer solchen vorgenommen wurde.

Von einer Staubplage war nichts zu merken; ausreichende Besprengung verhütete ein stärkeres Aufwirbeln des Hofsandes.

Das subjektive Urteil des Rektors ist auch für den Sommer ein günstiges. Die Temperaturen seien erträglich durch Luftbewegung auch bei höheren Wärme-

graden. Sind, wie es oft vorkommt, des Morgens bereits Wärmegrade von 24° vorhanden, dann sollte der Unterricht früher abgebrochen werden.

In der 85. Schule, Olivaer Straße, sind Sommeruntersuchungen nicht vorgenommen worden, da es aus schultechnischen Gründen nicht möglich war, die erforderlichen Ermittlungen an den heißen Tagen des Jahres anzustellen. Es ist nicht anzunehmen, daß die Untersuchungen in dieser Schule wesentlich andere Ergebnisse gezeitigt hätten, da ja die Bauweise und Lüftungsmöglichkeiten der Baracken, auf die es in erster Linie ankommt, in beiden Schulen die gleichen sind.

Überblickt man die Gesamtheit der mitgeteilten Eindrücke und Untersuchungen, so halten sich Vorzüge und Nachteile des Barackenschulsystems in den geprüften Schulen ungefähr die Wage. Der ruhigeren, verkehrsfüreren Lage, der anmutenden Bauweise, der guten Lüftbarkeit und Belichtung, der geringeren Feuersgefahr und der relativ leichten Erweiterungsfähigkeit, ferner der besseren Ausnutzung der Zwischenpausen stehen als Nachteile gegenüber: vor allen Dingen die unrationelle, schwer zu regulierende Heizung, die zu der Gefahr führt, daß auch die an sich guten Lüftungseinrichtungen nicht immer zweckmäßig benutzt werden; ferner der Mangel an Aufenthaltsmöglichkeiten in den Pausen bei schlechter Witterung und die Unterbringung der Überkleidung in den Klassenzimmern.

Eine glückliche, endgültige Lösung des Pavillonsystems ist somit in den Berliner Barackenschulen noch nicht gefunden; andererseits besteht aber auch kein Anlaß, diese Schulbauten als besonders ungeeignet und unhygienisch zu bezeichnen. Ein hygienischer Grund, auf ihren Abbau hinzuwirken und ihren Ersatz durch massive Schulkasernen zu erstreben, liegt also nicht vor.



(Aus dem pathologischen Institut der Universität in Hamburg [Direktor :  
Professor Dr. Eugen Fraenkel].)

## **Über die Bedeutung des blutbildenden Markes der Röhrenknochen für den Ablauf der akuten Infektionskrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Grippe.**

Von

**Dr. med. Ernst Friedrich Müller,**  
Assistent am pathologischen Institut.

### I.

Ein Überblick über die Mitteilungen zur Frage des Grippeerregers ergibt, daß neben dem an vielen Stellen ätiologisch einwandfrei oder doch in seiner ursächlichen Wirkung als sehr bedeutungsvoll anerkannten Pfeifferschen Bacillus hier und da Stimmen laut werden, die aus verschiedenen Gründen Zweifel an der Erregernatur äußern. Es sei dabei nur auf die Mitteilungen von Angerers<sup>1)</sup> über ein filtrierbares Virus und des Holländers Hoogenknijze<sup>2)</sup> über ein pestähnliches Stäbchen hingewiesen, die mit eigenen und vielfach von anderer Seite geäußerten Beobachtungen übereinzustimmen scheinen. Wenn man daran denkt, daß der Influenzabacillen-Nachweis aus der Lunge an Grippe Gestorbener nur bei großen Materialentnahmen, fast niemals aus anderen Organen gelingt, und daß andererseits Influenzabacillen im Nasenrachenraum und Lungensaft bei sicher nicht Grippekranken vorhanden sein können, so ist es nicht zu leugnen, daß die Frage nach dem Erreger der Grippe sowohl epidemiologisch als auch für die Kenntnis vom Wesen der Grippeerkrankung von höchster Bedeutung ist.

Es muß aber auch zugegeben werden, daß eine nur dem Erreger Rechnung tragende Forschung nicht allen Verhältnissen gerecht werden kann, besonders wenn es sich um die kritische Beurteilung einzelner Krankheitsfälle oder des gesamten innerhalb einer Welle des epidemiologischen Auftretens uns zu Gesicht kommenden Krankenzuganges handelt. Solange wir nicht über ein endgültiges Wissen der Art und Lebensäußerung des in letzter Linie ursächlichen und übertragbaren Virus verfügen, müssen wir bei der exakten Beurteilung des Krankheits-

<sup>1)</sup> Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1218.

<sup>2)</sup> Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 84, Hft. 2.

vorganges sowohl im Gesamtorganismus wie im einzelnen Organ uns rein an das tatsächlich Vorhandene und mit unseren Methoden Nachweisbare halten. Es erscheint in diesem Sinne angebracht, an die von der Grippe gestellten Probleme, besonders bei der Wertung einzelner erkrankter Organe und Organsysteme, auf eine Weise heranzugehen, die jedesmal die tatsächlich vorhandenen und nachweisbaren Keime berücksichtigt und damit der späteren Beurteilung der Einzelergebnisse wirklich verwertbare Voraussetzungen schafft, die sich auch dann nicht ändern würden, wenn zu der heute bereits nachweisbaren Misch- und Sekundärinfektion später ein weiterer Faktor hinzugefügt würde.

## II.

Es ist notwendig, wie bei anderen Infektionskrankheiten auch bei der Grippe zwei große Kräftegruppen als solche und in ihren Folgen so scharf als möglich voneinander zu trennen. Unter diesen Kräftegruppen sind einmal die Erreger zu verstehen und alle von ihnen ausgehenden oder durch sie bedingten, den Körper schädigenden Energien, zweitens der Organismus mit allen seinen, zum Teil innerhalb des Krankheitsvorganges erhöhten Lebensäußerungen. Wir sind uns dabei bewußt, daß es notwendig ist, das Bild des Kampfes zweier gegeneinander wirkender Energiequellen keinesfalls in jedes Einzelsymptom hineinzutragen, da die Beurteilung des Einzelsymptoms bei einer derartigen teleologischen Betrachtung an Objektivität verlieren würde. Dabei bleibt die Notwendigkeit bestehen, zu untersuchen, welche Teile der bekannten Krankheitszeichen unmittelbar durch bakterielle Lebensäußerungen bedingt sind, und welche nicht direkt von ihnen abhängen und daher dem Organismus zugeschrieben werden müssen. — Als Beispiel für eine derartige Betrachtung würde ein unmittelbarer Gewebestod als durch Äußerung direkter Schädigung bedingt anzusehen sein, während z. B. entzündliche Vorgänge, wenn sie auch in letzter Linie mit der Schädigung zusammenhängen, als zur Abwehr vor sich gehend (im Sinne Lubarschs) aufgefaßt und damit als funktionell durch den Körper oder die betreffenden Organe bedingt anzunehmen sind.

Es erscheint gerade aus der unvollständigen Kenntnis der Erreger unausführbar, diesen Gedanken im allgemeinen für den an Grippe erkrankten Organismus zur Durchführung zu bringen. Dagegen ist an den einzelnen Organen die Möglichkeit dann entschieden gegeben, wenn wir uns, wie oben angedeutet, nur an das wirklich Nachweisbare halten, ohne vorerst zu überlegen, ob die gefundenen Keime ätiologisch für die Gesamterkrankung in Betracht kommen oder nicht. Für das einzelne Organ sowie für dessen Schädigung und Funktionshemmung sind sie in jedem Fall von enormer Wichtigkeit und gewinnen damit auch entscheidenden Einfluß auf den Zustand und die Funktionskraft des Ge-

samtkörpers, der von dieser Gesamterkrankung befallen und in seiner Gesamtleistung von den Einzelleistungen seiner Organe abhängig ist.

Es soll nun der Versuch gemacht werden, an einzelnen Teilen des myeloischen Systems eine derartige Untersuchung durchzuführen. Dabei erscheint es, wie zu Anfang bereits angeführt wurde, bei jeder einzelnen Wertung von gefundenen Beobachtungen notwendig, uns nur an die Erreger zu halten, die wir in diesen Organen nachweisen können. Nicht notwendig ist es, solange wir beim einzelnen Organ verweilen, zwischen den Arten der Erreger zeitliche oder andere Unterschiede von vornherein zu suchen oder anzunehmen.

Wenn sich zum Beispiel im Wirbelmark eines an Grippe Verstorbenen einige Kolonien des Influenzabacillus und daneben etwa 150 Kolonien *Lanzeolatus* finden, so ist daraus zu folgern, daß im Wirbelmark neben einer Anzahl von Influenzabacillen etwa das Fünzfache an Pneumokokken vorhanden gewesen sein muß, besonders wenn auch Untersuchungen am Nativpräparat die gleichen Verhältnisse aufweisen. Es ist nun sicherlich für die Funktion des blutbildenden Wirbelmarks unwesentlich, ob der Influenzabacillus oder auch nur seine Toxine zeitlich vor den Pneumokokken eindringen, selbst dann, wenn, wie manche Autoren annehmen, der Nachweis zu erbringen wäre, daß nur durch den Influenzabacillus oder etwa von diesem ausgesandte Toxine eine Ansiedlung der Pneumokokken ermöglicht wurde. So wichtig eine derartige zeitliche oder ursächliche Klarstellung für die Erkenntnis des gesamten Krankheitsvorganges ist, wenn erst einmal beide Keime vorhanden und wirksam sind, so wird mit sehr großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen sein, daß die Anwesenheit beider ein Nebeneinander an Schädigungen bedingt. Da weder bakteriologische noch histologische Untersuchungen zur Klärung der zeitlichen Frage beizutragen imstande sind, müssen wir uns in diesem Falle begnügen, beide Beobachtungen zu registrieren, weil es nicht zugänglich ist, bereits im Einzelfall Hypothesen aufzustellen, da sonst die Gesamtbeurteilung sich nicht mehr auf objektive Tatsachen stützen würde.

Allein das Wachstum jedes einzelnen Keimes bedingt einen Abbau von Organsubstanz zum Zwecke bakterieller Fortpflanzung. Abgesehen von toxisch wirkenden Stoffwechselprodukten der Parasiten führt das beschriebene Bakterienwachstum an sich zu schweren Schädigungen des Zellstoffwechsels und damit der Organfunktionen. Wir können aus diesem Grunde bei Fällen mit nachweisbarem Bakterienbefund wohl auch mit Sicherheit eine bakterielle Schädigung des Organparenchyms annehmen, ohne natürlich daraus schon ihre Intensität messen zu können.

Da es sich in diesem Falle um ein einzelnes Organ bzw. ein Organsystem handelt, sei nochmals darauf hingewiesen, daß es bei der Wertung

auch der bakteriellen Organschädigung weniger darauf ankommt, welcher Erreger der erste war, als darauf, welche Schädigung die Gesamtheit der gleichzeitig vorhandenen Keime auf das Organ auszuüben imstande ist.

Voraussetzung dieser Überlegungen ist die Kenntnis des bakteriologischen Befallenseins des myeloischen Systems bei der Grippe, Untersuchungen, die in einer großen Anzahl zur Sektion gekommener Fälle unter gleichmäßiger Berücksichtigung der einzelnen Keimarten von mir durchgeführt worden sind.

### III.

Es sollen zuerst die bakteriologischen Befunde aus dem Wirbelmark von 75 untersuchten Grippefällen, von denen ein Teil in einem früheren Aufsatz bereits ausführlich beschrieben wurde<sup>1)</sup>, kurz tabellarisch mitgeteilt werden:

Tabelle I.

Untersuchte Wirbel	Steril	Keimhaltig	Lanzeolatus	Streptokokken	Mucos.	Doppelinfektion
75	19	56	42	3	3	8

Von diesen nur kurz zusammengefaßten Untersuchungsergebnissen zeigten die Befunde der 8 Fälle mit Mischinfektionen stets *Lanzeolatus* mit 3 mal *Staphylokokken*, 2 mal hämolytischen *Streptokokken*, 1 mal *Microc. catarrhalis*, 2 mal *Influenzabacillen*.

Der in einem äußerst geringen Prozentsatz von 75 untersuchten Fällen nur 2 mal gelungene Nachweis von *Influenzabacillen* spricht noch mehr für die Notwendigkeit, innerhalb der Untersuchungen einzelner Organe und bei der Wertung der Untersuchungsbefunde auch die Bakterien untereinander in der Beurteilung ihrer Wichtigkeit nicht zu trennen, da keinesfalls angenommen werden darf, daß zum Beispiel ein Fall mit massenhaft nachweisbaren hämolytischen *Streptokokken* weniger geschädigtes Wirbelmark aufweist als der mit einzelnen Kolonien von *Influenzabacillen*. (Gerade ein Fall mit bakteriologisch massenhaft hämolytischen *Streptokokken* zeigte im Schnitt reichlich Nekrosen.) Bei der Gesamtbeurteilung dieser Fälle darf m. E. ebensowenig wie aus der Keimzahl, aus der Zahl der im Schnitt nachweisbaren Nekroseherde auf die Intensität der Schädigung des einzelnen Markabschnittes zur Zeit des letalen Ausganges geschlossen werden. Höchstens ist es erlaubt, aus dem Bestand von nekrotischen Herden, Rückschlüsse auf die Dauer des bakteriellen Befallenseins zu ziehen. Denn es ist anzunehmen, daß sicherlich noch zahlreiche, aus einfach morphologischer Untersuchung nicht erkennbare Faktoren an der Schädigung von Zellfunktionen be-

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 91, Hft. 3, S. 387.

teiligt sind, die unseren direkten mikroskopischen Beobachtungen gar nicht zugänglich werden.

Es ist nun notwendig, ehe wir mit einer Beurteilung der Bakterienbefunde einzelner Fälle beginnen, im allgemeinen einen Überblick zu gewinnen, wie sich diese Befunde im Wirbelmark bei der Grippe zu den bei anderen Erkrankungen ähnlicher Art verhalten, damit später das Verhältnis zur Blutbildung untersucht werden kann, d. h. die Art und Weise, wie dieses bakterielle Befallensein des Wirbelmarkes zu der Funktion der Blutbildung sich verhält, damit dann aus dem Verhalten zueinander auf die Schädigung geschlossen werden kann, die die Blutbildungsstätten durch das bakterielle Befallensein erlitten haben.

Ich möchte mich auch da mit tabellarischen Angaben begnügen und führe in einer Tabelle zuerst die von Eugen Fraenkel<sup>1)</sup> mitgeteilten Befunde auf. In einer zweiten Spalte werden Befunde zusammengestellt, die einer Dissertation von W. J. Israel<sup>2)</sup> entnommen sind. Diesen zu Vergleichszwecken angeführten schließen sich eigene Untersuchungen an, die ich im Januar bis März 1920 an Sektionen des pathologischen Instituts erheben konnte.

Tabelle II.  
Keimgehalt der Wirbel bei akuten Infektionskrankheiten.

Krankheit	Befunde Eugen Fraenkel			Befunde Israel			Eigene Befunde		
	untersuchte Fälle	steril	keimhaltig	untersuchte Fälle	steril	keimhaltig	untersuchte Fälle	steril	keimhaltig
Typhus . . . . .	13	0	13	2	0	2	1	0	1
Pneumokokkenerkrankung .	18	4	14	10	3	7	18	2	16
Streptokokkenerkrankung .	17	0	17	10	4	6	19	0	19
Staphylokokkenerkrankung	7	1	6	keine reinen Fälle			2	0	2
Scharlach . . . . .	10	1	9	2	0	2	7	3	4
Lungentuberkulose . . . . .	3	0	3	2	0	2	0	0	0

Aus der mitgeteilten Tabelle geht hervor, daß, wenn wir Einzelheiten vorerst unberücksichtigt lassen, die bei den verschiedenartigen akuten Infektionserkrankungen vorkommenden Fälle mit bakteriell befallenem Wirbelmark sich in ihrem Verhältnis von den steril gebliebenen nicht wesentlich unterscheiden. Zu bemerken ist nur, daß die Befunde Israels sich jedesmal nur auf einen Brustwirbel beschränken, während sowohl die Befunde Eugen Fraenkels als auch meine eigenen sich

<sup>1)</sup> E. Fraenkel, Mitt. aus d. Grenzgebieten. Bd. XII, S. 419, Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 14.

<sup>2)</sup> Dr. W. J. Israel, Über die diagnostische Bedeutung der bakteriologischen Knochenmarksuntersuchung der Leiche. In.-Diss. Berlin 1908 (mit ausführlichem Literaturverzeichnis bis 1908).

stets auf 4 Wirbel (12. Brust- bis 3. Lendenwirbel) stützen, weil wir in zahlreichen Fällen einwandfrei beobachten konnten, daß bei sicherem Befallensein des einen oder des anderen Wirbels weitere steril blieben. Es darf nicht etwa angenommen werden, daß an derartigen Befunden technische Fehler oder Unvollkommenheiten der Fraenkelschen<sup>1)</sup> Methode schuld sind, da z. B. bei den zahlreichen Grippeuntersuchungen nicht nur die korrespondierenden Levinthalschen und gewöhnlichen Blutplatten, die vom gleichen Wirbel beimpft wurden, steril blieben, oder Keime aufwiesen, sondern weil auch die Eugen Fraenkelsche Methode im Gegensatz zu den Angaben Israels uns niemals in der von ihm angegebenen Weise im Stich ließ. Ich kann es keinesfalls nach meinen Erfahrungen zugeben, daß etwa einerseits das Abglühen der Sägefläche den Bakteriennachweis erschwerte, andererseits zu geringes Abglühen etwa zu Mischinfektionen führte. Denn bei mehreren hundert nach der von Eugen Fraenkel angegebenen Methode durchsägen und abgeglühten Wirbeln kam es, von ganz verschwindenden Ausnahmen abgesehen, niemals zu Verunreinigungen der besäten Platten, die von der Wirbelsägefläche stammen konnten. Es erscheint aus diesem Grunde angebracht, bei Gelegenheit dieser Mitteilungen darauf hinzuweisen, daß die von Eugen Fraenkel angegebene Methode nicht nur den Anforderungen eines sterilen und ausreichenden bakteriologischen Arbeitens genügt, sondern auch der wesentlich umständlicheren Israelschen entschieden vorzuziehen ist.

In jedem Falle können wir aus den tabellarischen Untersuchungen entnehmen, daß wesentliche Unterschiede der bakteriell befallenen Wirbelmarkabschnitte in ihrem Verhältnis zu den steril gebliebenen zwischen Grippe und anderen akuten Infektionskrankheiten nicht bestehen.

Daraus ergibt sich der Schluß, daß im bakteriellen Befallensein des Wirbelmarkes tiefgreifende Unterschiede zwischen der Grippe und anderen akuten Infektionskrankheiten und damit in dem Eingreifen in die Markfunktion nicht bestehen. Welche Aussicht auf weitere Folgerungen und Vergleiche sich damit eröffnet, darauf wird später genauer einzugehen sein. Wir wollen uns zuerst darauf beschränken, zu untersuchen, welche Schädigung durch die Einwanderung und Ansiedlung der pathogenen Keime im Wirbelmark diesem zugefügt wird.

Da aus den Untersuchungen Eugen Fraenkels bekannt ist, daß die bakteriell befallenen Wirbelmarkabschnitte typische herdförmige Nekrosen aufweisen<sup>2)</sup>, eine Tatsache, die bei genauem Durchmustern zahlreicher Wirbelmarkschnitte in fast allen von mir untersuchten Fällen mit bakteriologisch positivem Befund bestätigt werden konnte, so kann man wohl ohne weiteres darauf schließen, daß in den Fällen, die den

<sup>1)</sup> Siehe Anm. z. S. 227.

<sup>2)</sup> Eugen Fraenkel, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **11**, S. 1.

kulturellen Bakteriennachweis in großen Mengen gestatten, auch derartige Nekrosen vorhanden sind. Umgekehrt darf man natürlich aus dem negativen Befund keineswegs annehmen, daß man nun sicher ungeschädigtes Mark vor sich hat, sondern die Möglichkeit, daß auch hier Mark-Nekrosen vorliegen, ist selbstverständlich vorhanden, auch wenn es nicht gelang, Bakterien zu züchten. Daß dies tatsächlich der Fall ist, geht daraus hervor, daß es in einem Fall, der bakteriologisch steril blieb, gelang, im Schnitt einen Nekroseherd zu finden, wie sie in den bakterienhaltigen sich mehrfach nachweisen ließen. Daß er färberisch Bakterien nicht enthielt, mag auf zufälligem Zusammentreffen beruhen, sind doch die Erklärungen solcher divergierender Befunde mannigfach möglich, nicht allein aus der Größe des zu untersuchenden Gebiets. Wenn man die bakteriologischen Untersuchungen dabei als einwandfrei ansehen will, müßte man an toxische Schädigungen entweder eines an Ort und Stelle wirksam gewesenen Erregers denken oder an eine Fernwirkung eines an anderer Stelle produzierten Toxins, das, ohne an einen Keim gebunden zu sein, mit dem Blutstrom an entfernte Abschnitte verschleppt und dort wirksam werden kann. Jedoch lassen sich diese Tatsachen, wie oben angedeutet, auch ohne derartige Überlegungen zwanglos aus der Größe des zu untersuchenden Gebiets erklären.

Es ist daher immer notwendig, erst aus den Beobachtungen eines großen Materials Einzelfälle in ihrer Beurteilung auszuwerten. Wenn man auch sicherlich weder aus der Keimzahl noch aus der großen Anzahl der anatomisch feststellbaren Nekroseherde auf die Intensität der genannten Markschädigung schließen darf, so kann man doch andererseits aus den mitgeteilten Tabellen mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß in der überwiegenden Anzahl der Fälle und wahrscheinlich noch mehr, als sich bakteriologisch nachweisen lassen, sowohl bei Grippe wie bei anderen akuten Infektionskrankheiten es sich stets um ein bakterielles Befallensein des Wirbelmarkes handelt. Dabei bleibt selbstverständlich die Frage unbeantwortet, ob es bei der Grippe erst die Misch- oder Sekundärinfektion ist, die den Wirbel befällt.

Solange die Frage nach dem eigentlichen Erreger noch ungeklärt ist, scheint es am richtigsten, bei einer anatomisch-bakteriologischen Besprechung der unter dem Namen Grippe zusammengefaßten Krankheitsvorgänge die Gruppe der Erreger als Ganzes zusammenzufassen, sind sie es doch, die letzten Endes die einzelne Schädigung und damit die Gesamtkrankheit bedingen, ganz abgesehen davon, ob der eine dem anderen erst den Eintritt in den Körper ermöglicht.

Es sei jedoch schon hier darauf hingewiesen, daß diese Zusammenfassung der Gesamterreger nur dem geschädigten Organ gegenüber durchgeführt wird, ohne, wie dies später noch im einzelnen dargelegt werden soll, auf ihre ätiologische Bedeutung näher einzugehen.

## IV.

Einen weiterhin sehr wichtigen Teil des blutbildenden Systems nehmen die neu gebildeten himbeerfarbenen, reichlich aus myeloischen Elementen bestehenden Abschnitte<sup>1)</sup> des für gewöhnlich rein gelben Fettmarkes der Röhrenknochen ein. Das Vorhandensein roten Markes ist bei der Grippe aus folgender kurzer Zusammenstellung eigener Fälle zu ersehen:

rotes blutreiches Mark:

0	0— $\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$	ganz
0	4	8	13	13	11	4 (darunter 2 Kinder)

Bei keinem der untersuchten Fälle (mit 2 Ausnahmen von 18 und 19) betrug das Lebensalter unter 20 Jahren, meist zwischen 25 und 40. Bei anderen zum Vergleich herangezogenen akuten Infektionskrankheiten, wie Pneumonien, Scharlach, Typhus, Erysipel, Sepsis stellte sich das Verhältnis des roten Marks zum gelben Marke etwa folgendermaßen:

0	0— $\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$	ganz
8 <sup>2)</sup>	6	2	5	10 <sup>3)</sup>	2 <sup>4)</sup>	2 <sup>5)</sup>

Da nach dem Aufhören des Längenwachstums der Röhrenknochen unter gewöhnlichen Verhältnissen sich rotes Mark nicht mehr findet, muß man die beschriebenen Beobachtungen roten blutreichen Markes im Femur, wie dies wohl auch allgemein geschieht, als eine Änderung gegenüber dem gewöhnlichen Aussehen annehmen, das uns auch bei Infektionskrankheiten wohlbekannt ist. Die gegebene Zusammenstellung sollte hier nur dazu dienen, einen Vergleich zwischen der Grippe und anderen akuten Infektionskrankheiten zu ermöglichen. Zu erwähnen bleibt noch, daß man bei histologischer Betrachtung der neugebildeten rot gefärbten Abschnitte des Marks der Röhrenknochen nicht etwa nur myeloisches Gewebe antrifft. Man findet daneben reichlich Partien, die ein sehr gefäßreiches Gewebe darstellen, ohne bereits myeloische Elemente aufzuweisen. Man muß sich das wohl so erklären, daß zuerst eine reichliche Gefäßneubildung in dem gefäßarmen Fettmark einsetzt, die, da ja eine unmittelbare metaplastische Bildung myeloischer Elemente im Fettmark nicht denkbar ist, hier diesen gleichsam den Boden bereiten.

Wir wenden uns nunmehr zu der Mitteilung der bakteriologischen Befunde aus dem Femurmark, das wir als wichtigsten Anteil der sich

<sup>1)</sup> Vgl. Marchand, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 117.

<sup>2)</sup> darunter ein 78jähriger,

<sup>3)</sup> darunter ein 68-, ein 61jähriger,

<sup>4)</sup> darunter ein 64jähriger,

<sup>5)</sup> ein 53-, ein 25jähriger.



neubildenden, Blut bereitenden Markabschnitte in unseren Betrachtungen anderen Abschnitten des Röhrenmarks voranstellen, weil das Mark der anderen Röhrenknochen ähnliche Verhältnisse aufweist. Von 50 in dieser Weise untersuchten Grippefällen blieben 38 mal die getrennten Materialentnahmen aus oberem und unterem Schaftende steril. Bis auf 2 zeigten diese 38 Fälle im oberen Ende intensiv rotes Mark; die beiden anderen zeigten im oberen Schaftende größere rote Inseln.

Es sei hier bereits darauf hingewiesen, daß 5 mal bei 10 daraufhin untersuchten Fällen mit sterilem Femurmark im Blut trotzdem Keime nachgewiesen wurden, und zwar jedesmal Lanzeolatus. Diese wichtige Tatsache wird später noch genauer zu würdigen sein.

Von den 12 Fällen mit keimhaltigem Femurmark wird der Befund tabellarisch mitgeteilt.

Tabelle III.

Rotes Femurmark	Bakteriologischer Befund	Fettmark	Bakteriologischer Befund
1. $\frac{2}{3}$	Lanzeol. reichlich	$\frac{1}{3}$	Lanzeol. spärlich
2. $\frac{1}{2}$	„ „	$\frac{1}{2}$	0
3. $\frac{1}{2}$	„ „	$\frac{1}{2}$	Lanzeol. spärlich
4. $\frac{1}{2}$	„ unzählbar	$\frac{1}{2}$	0
5. $\frac{1}{4}$	„ „	$\frac{3}{4}$	Lanzeol. vereinzelt
6. $\frac{1}{3}$	„ 6 Kol.	$\frac{2}{3}$	0
7. $\frac{1}{4}$	„ 10 Kol.	$\frac{3}{4}$	0
8. $\frac{1}{2}$	„ reichlich	$\frac{1}{2}$	Lanzeol. sehr viel
9. $\frac{4}{5}$	Mucosus unzählbar	$\frac{1}{5}$	0
10. $\frac{1}{4}$	Lanzeol. 15 Kol.	$\frac{3}{4}$	0
11. $\frac{2}{5}$	„ reichlich	$\frac{3}{5}$	Lanzeol. spärlich
12. $\frac{2}{3}$	Streptokokken unzählbar	$\frac{1}{3}$	Streptokokken sehr viel

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß 2 mal auch in einwandfreiem Fettmark ziemlich reichlich Bakterien vorhanden waren, und damit ist es als Tatsache anzusehen, daß keinesfalls etwa an rotes Mark mit größerer Gefäßhaltigkeit der Bakteriengehalt gebunden ist, vielmehr läßt sich ohne weiteres annehmen, daß bei reichlicher Überschwemmung des Blutes mit Keimen beide Arten des Femurmarkes Bakterien enthalten können, daß dagegen niemals Fettmark allein keimhaltig wird. Die geringen Zahlen der auf den Platten gewachsenen Kolonien bei allein befallenem roten Mark deuten in jedem Falle auf nicht allzu günstige Wachstumsbedingungen im roten Mark des Femur selbst dann, wenn die Einschwemmung zur Ansiedlung geführt hat.

Auch hier seien vor weiteren Überlegungen die Verhältnisse bei anderen Infektionskrankheiten berichtet. Es handelt sich um ebenfalls 12 Fälle, die aus Raumangel nicht im einzelnen aufgeführt werden können.

Tabelle IV.

Krankheit	Rotes Mark	Oberer Teil	Gelbes Mark	Unterer Teil
1. Pneumonie . . . . .	1/2	Lanz. 6 Kol.	1/2	0
2. Bronchopneumonie . . . . .	1/1	„ 3 Kol.	0	0
3. Pneumonie . . . . .	1/4	„ spärlich	3/4	0
4. Mundboden-Phl. . . . .	1/3	„ 20 Kol.	2/3	0
5. Karbunkel, Erysipel . . . . .	0	Strept. spärlich	1/1	Strept. spärlich
6. Scarlatina . . . . .	1/2	„ unzählbar	1/2	Strept. unzählbar
7. Streptokokken-Sepsis . . . . .	1/3	„ 20 Kol.	2/3	0
8. Puerperal-Sepsis . . . . .	1/3	„ reichlich	2/3	Strept. 3 Kol.
9. Osteomyelitis . . . . .	1/4	„ „	3/4	„ reichlich
10. Empyem . . . . .	1/2	Strept. 2 Kol.	1/2	0
11. Sepsis . . . . .	3/4	„ 24 Kol.	1/4	Strept. 16 Kol.
12. Erysipel . . . . .	1/3	„ 2 Kol.	2/3	0

Wir wollen vor Besprechung der aus diesen Tatsachen zu ziehenden Folgerungen zuerst über das Verhältnis zwischen der Schädigung bzw. dem Befallensein des Wirbel- und Femurmarkes berichten.

Da zu derartigen Folgerungen nur Paralleluntersuchungen beider Organe an jedesmal demselben Fall möglich sind, haben wir uns auf eigene Beobachtungen beschränken müssen, da auch in der Arbeit von Israel nicht viele Paralleluntersuchungen sich finden, und außer diesen sind bisher größere Mitteilungen über derartige Befunde am Mark der Röhrenknochen nicht bekannt.

Tabelle V. Grippe.

Zahl der Fälle	Wirbel und Femur keimhaltig	Wirbel keimhaltig, Femur steril	Beides steril	Wirbel steril Femur keimhaltig
31	4	20	7	0

Tabelle VI. Akute Infektionskrankheiten.

	Zahl der Fälle	Wirbel und Femur keimhaltig	Wirbel keimhaltig, Femur steril	Wirbel und Femur steril	Wirbel steril Femur keimhaltig
Pneumonien . . . . .	12	2	8	2	0
Bronchopneumonien . . . . .	18	3	14	1	0
Scarlatina . . . . .	4	1	1	2	0
Streptokokken und Staphylokokkenerkrankungen . . . . .	21	9	12	0	0
Sonstige Erkrankungen . . . . .	2	1	1	0	0

Bei Betrachtung beider Tabellen fällt sofort das große Mißverhältnis zwischen dem Befallensein von Wirbel- und Femurmark zugunsten des ersten auf. Wenn wir die beiderseits positiven und negativen Fälle für sich betrachten, so zeigt sich, daß niemals das Femurmark ohne das

Wirbelmark befallen war, und daß z. B. bei der Grippe 20 mal das Wirbelmark bei sterilem Femurmark keimhaltig war. Auch die Tatsache, daß in den 20 Fällen mit sterilem Femur, d. h. mit allein stark keimhaltigem Wirbelmark, in 50% der untersuchten Fälle im Blut der gleiche Erreger sich nachweisen ließ, soll als im höchsten Grade bemerkenswert vorangestellt werden.

## V.

Es wird nunmehr zu untersuchen sein, was diese Ergebnisse uns als solche lehren. Sie deuten m. E. folgenden Vorgang an, der hier nur nach den mitgeteilten Befunden skizziert und beurteilt werden soll, vorerst ganz abgesehen davon, ob auch noch andere Symptome bekannt sind, die in gewissen Beziehungen zu den von uns mitgeteilten stehen, und die dann später gemeinsam mit diesen bewertet werden sollen.

Es kommt danach bei der Grippe sehr bald nach Beginn der charakteristischen klinischen Krankheitszeichen — denn wir müssen ja stets daran denken, daß die an der Leiche gemachten Beobachtungen nur Anhaltspunkte eines den klinischen Anzeichen parallel laufenden Vorganges sind — zu einer Überschwemmung des Blutes mit Keimen, unter denen Pneumokokken in der Gesamtheit der Fälle zahlenmäßig bei weitem überwiegen. Da aber auch andere Keimarten, wie wir mehrfach beobachten konnten, klinisch ganz gleiche Krankheitsbilder auslösen können, so ist auch ohne das auffällige Fehlen von Influenzabacillen der Verdacht naheliegend, daß irgendein drittes Virus oder Toxin oder vielleicht ein durch bakterielle oder toxische Ursache bedingtes, den physiologischen Gleichgewichtszustand störendes Moment den Eiterkokken den Übertritt ins Blut ermöglicht, um sich dann mit dem gerade vorhandenen und nun ins Blut übergetretenen zum Krankheitsbild der Grippe zu vergesellschaften. Es wird später zu untersuchen sein, warum diese daneben vorhandenen Keime gerade so häufig Pneumokokken sind. Im Rahmen dieser Ausführungen ist nur der Hinweis möglich, daß, wie bei der Pneumonie so auch hier irgendeine die Atmungswege treffende Schädigung (Erkältung, Grippevirus) den stets und ubiquitär in den oberen Atmungsorganen vorhandenen Pneumokokken den Eintritt erleichtert. Doch darf, selbst wenn er nahe liegt, ein solcher noch keineswegs bewiesener Gedanke vorerst nur als Annahme gelten.

Wir müssen nach unseren Erfahrungen weiterhin annehmen, daß fast gleichzeitig mit dem Eindringen in die Blutbahn eine Überschwemmung der Capillaren und damit aller Organe stattfindet, unter denen das rote Mark der Wirbelkörper nur eins von vielen ist. Daß und welche grundlegenden Unterschiede jedoch in der Ansiedlungsmöglichkeit bestehen, das geht nicht nur aus unseren Erfahrungen bei anderen Organen

innerhalb der Grippeerkrankung (vgl. Hirn, Leber, Milz)<sup>1)</sup> hervor, sondern wir wissen aus der Pathologie der Infektionskrankheiten, wie elektiv die einzelnen Keimarten in der Auswahl der Organe für ihre Ansiedlung sind, die scheinbar durch das Vermögen, bestimmte Organe zu schädigen, bedingt wird (vgl. Typhus-Roseole).

In jedem Falle müssen wir aus den mitgeteilten Befunden folgern, daß Ansiedlungen von Keimen im Wirbelmark nicht auf allzu große Schwierigkeiten stoßen, da zu einem verhältnismäßig frühen Zeitpunkt der Krankheit bereits der Nachweis ganz besonders zahlreicher Kolonien der verschiedenen Keimarten aus dem Wirbelmark gelingt. Weiterhin spricht auch das lange Verweilen von Keimen im Mark der Wirbelknochen, auch nach dem Überstehen der Krankheit, für eine gewissermaßen leichte Ansiedlungs- und Wachstumsmöglichkeit. Die bereits von vielen Autoren mitgeteilten Beobachtungen, daß sich die gleichen Keime noch jahrelang nach überstandener Krankheit im Wirbelmark halten können, sprechen trotz der Beobachtungen anderer, daß neben Milz und Lymphdrüsen im Mark die Hauptbildungsstätte der bactericiden Schutzstoffe zu suchen sei, für eine geringe Wehrkraft des Markes selbst der Bakterieneinwanderung gegenüber, ohne daß m. E. damit der Ansicht widersprochen wird, die, wie gesagt, die Bildung der bactericiden Schutzstoffe ins Mark verlegt.

Auch die Befunde aus dem Femurmark zeigen, daß im Wirbelmark die Keime sich leichter ansiedeln und weiterwuchern können. Die besonders von Eugen Fraenkel bei anderen Infektionskrankheiten nachgewiesenen, und auch von uns in zahlreichen Fällen im Wirbelmark bestätigten Nekrosen bei Grippeleichen sprechen — darauf wurde bereits hingewiesen — für sichere Gewebsschädigungen, so daß wir sie erfahrungsgemäß bei jedem schweren bakteriellen Befallensein des Wirbelmarkes annehmen können und weiterhin wohl mit Wahrscheinlichkeit überhaupt der schweren Grippeerkrankung zuschreiben dürfen.

Hier ist eine Überlegung einzuschalten. Ohne fürs erste auf das klinische Symptom der rasch abnehmenden Leukocytenbildung einzugehen, darf doch wohl nicht angenommen werden, daß, wie oben schon angedeutet, allein die anatomisch als absterbend oder abgestorben nachweisbaren Teile und Abschnitte des roten Wirbelmarkes nun funktionsunfähig sind. Daß diese funktionsunfähig sind, ist sicher. Es ist aber nach unseren Methoden bisher nicht möglich, festzustellen, ob andere, noch deutlich Kernfärbung aufweisende Partien nicht auch bereits zu funktionieren aufgehört haben oder doch in ihrer Zellbildung schon geschädigt sind. — Ich möchte deshalb bei höchster Anerkennung der Notwendigkeit anatomischer Untersuchungen des Wirbelmarks dem Gedanken Raum geben, daß diese ebenfalls nicht imstande sind, uns ein

<sup>1)</sup> E. Fr. Müller, Zeitschr. f. Hyg., **91**, S. 387.

Bild von der Größe der Schädigung zu geben, die das Mark als funktionierendes Organ betroffen hat. In jedem Falle geht diese Schädigung weit über die nekrotisch gewordenen Bezirke hinaus, da ja die gesamte Funktion auch der Einzelzellen nicht erst mit dem Zelltode erlischt, sondern bereits bei der geringsten Schädigung oder Störung des Gleichgewichts der sie bedingenden Zellkräfte beeinträchtigt oder völlig unmöglich gemacht ist. Damit rückt die bakteriologische Untersuchung in ihrem Wert um ein beträchtliches Stück vorwärts, denn nicht nur die eine oder die andere, sondern auch beide gemeinsam sind keineswegs letzten Endes ausreichend, den Funktionsausfall graphisch darzustellen. Die bakteriologische Untersuchung zeigt mit einer annähernden Keimzahlbestimmung wohl die annähernde Höhe der Schädigung; die Zahl der Nekrosen kann zum mindesten innerhalb der Gesamterkrankung niemals die Größe des Funktionsausfalls angeben, da sie, wenn wir das anfangs erwähnte Bild des Kampfes zweier Kräftegruppen wieder aufnehmen, nicht im gleichen Verhältnis zu dem ausgefallenen, sonst funktionstüchtigen Markabschnitt steht, wie die durch die bakteriologische Untersuchung feststellbaren Keimzahlen zur Gesamtenergie der eindringenden und markschädigenden Bakterien. Ich möchte aus diesem Grunde für die Beurteilung des Funktionsausfalls die bakteriologische Untersuchung, wenn man sie in dem angegebenen Sinne wertet, entschieden der anatomischen allerdings nur für diesen Fall der Beurteilung voranstellen, und im allgemeinen sie zur Ergänzung des anatomischen Befunds als unbedingt notwendig ansehen.

## VI.

Es besteht nunmehr die Frage, ob das rote Knochenmark des Femur gleichzeitig mit dem Wirbelmark befallen wird oder nicht. Wenn es zuerst auch den Anschein hat, als ließe sich aus den oben gemachten Mitteilungen zur Beantwortung dieser Frage nur wenig Bemerkenswertes finden, so ist dem doch nicht so. Der Umstand, daß unter 32 Paralleluntersuchungen und darunter 26 positiven Wirbelbefunden nur 6 mal auch im Femur Keime vorhanden waren, fällt sofort in die Augen; wenn daraus auch nicht unmittelbar auf den Zeitpunkt der Ansiedlung zu schließen ist, so spricht doch der weitere Umstand, daß niemals Femurmark bei sterilem Wirbelmark keimhaltig war, dafür, daß das Femurmark sicher zeitlich nicht gleichzeitig Keime zur Ansiedlung kommen ließ, obwohl mit fast an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit angenommen werden muß, daß die im Blut vorhandenen Keime auch die Capillaren des Femurmarkes passieren.

Zwei Befunde sind für die weitere Betrachtung von besonderer Wichtigkeit und sprechen hauptsächlich gegen den Einwurf, daß im Femurmark etwa das kaum von Capillaren durchzogene Fettmark

wegen seiner Gefäßarmut einer Keimansiedlung zahlenmäßig ungünstiger gegenübersteht und später nach Bildung gefäßreicher Abschnitte erst infolge Zufuhr größerer Blutmengen nunmehr die Ansiedlung der spärlichen Keime ebenso begünstigt, wie vorher das Wirbelmark das gleiche Verhältnisse in bezug auf die Gefäßhaltigkeit bereits früher aufwies.

Daß nicht etwa nur die zufällige Anwesenheit der Keime im Augenblick des beim Exitus eintretenden Blutstillstandes die auf der Platte nachweisbaren Kolonien bestimmt, dagegen spricht mit absoluter Eindeutigkeit der Nachweis der seit Eugen Fraenkels Untersuchung allgemein bekannten Marknekrosen.

Für die hier beschriebenen Verhältnisse sprechen vorzüglich folgende Befunde:

Es gelang in 4 Fällen bei Kindern zwischen 1—6 Jahren und bei einem 15jährigen Mädchen, sämtliche mit reinem Himbeermark, in keinem Falle Bakterien aus dem roten Femurmark nachzuweisen, obwohl 4 mal (in einem Falle fehlt die Wirbeluntersuchung) das Wirbelmark sehr reichlich Keime enthielt. Bemerkenswert und gerade für das früher Gesagte von Wichtigkeit ist es, daß bei einem dieser Fälle, einem 2 $\frac{1}{2}$  jährigen Mädchen, mit positivem Keimbefund im Wirbelmark und negativem im Femurmark auch im steril entnommenen Herzblut die gleichen Erreger, in diesem Falle *Lanzeolatus*, nachweisbar waren.

Den zweiten wichtigen Befund bilden 2 Fälle mit weit überwiegendem Fettmark im Femur bei einer 26jährigen Frau und einem 58jährigen Mann, die beide sowohl im oberen wie im unteren Schaftende reichlich Keime aufwiesen. Sie zeigen, daß bei einer allgemeinen Überschwemmung mit Keimen, wenn nur die Möglichkeit der Ansiedlung aus irgendwelchen Gründen gegeben ist, auch in dem sicher gefäßarmen Fettmark genügend Keime vorhanden sind, um auf der Platte nachgewiesen werden zu können. Beide Gruppen von Befunden stützen die Annahme von einem zeitlich früheren Befallenwerden des Wirbelmarkes, weisen aber besonders durch die stets beobachtete Keimfreiheit des kindlichen Femurmarks besonders im Hinblick auf das antibakterielle oder keimhemmende Verhalten auf wesentliche, noch genauer zu besprechende Unterschiede. Fürs erste geht man wohl in der Annahme nicht zu weit, daß die Funktion der beiden, dem blutbildenden Apparat zugehörigen Organe in gewissen Beziehungen zueinander stehen, und zwar in dem Sinne, daß der Ausfall so ausgedehnter Abschnitte des myeloischen Substrats durch bakterielle Schädigung wesentlich für den Anreiz zu der ersatzmäßigen Neubildung von Blutbildungsstätten an anderer Stelle ursächlich in Frage kommt. Es sollen deshalb zuerst unsere Befunde am myeloischen System anderer Infektionskrankheiten folgen,

die der Kürze halber tabellarisch zusammengefaßt werden und bei denen (es handelt sich um 65 Fälle) die kindlichen Organbefunde von denen der Erwachsenen getrennt behandelt werden sollen.

Tabelle VII.

Bakterieller Befund im myeloischen System der akuten Infektionskrankheiten bei Erwachsenen:

Krankheit	Zahl der untersuchten Fälle	Wirbelmark		Femurmark	
		+	-	+	-
Pneumonie . . . . .	12	10	2	2	10
Bronchopneumonie . . . . .	3	3	0	0	3
Empyem . . . . .	2	2	0	1	1
Sepsis . . . . .	8	8	0	4	4
Osteomyelitis . . . . .	2	2	0	2	0
Streptokokken- und Staphylokokkenerkrankungen . . . . .	9	9	0	4 <sup>1)</sup>	5
Meningitis . . . . .	1	1	0	0	1
Scarlatina . . . . .	1	0	1	0	1
	38	35 = 90%		13 = 34%	

Tabelle VIII.

Bakterieller Befund im myeloischen System der akuten Infektionskrankheiten bei Kindern:

Krankheit	Zahl der untersuchten Fälle	Wirbelmark		Femurmark	
		+	-	+	-
Bronchopneumonie bei Masern, Keuchhusten usw. . . . .	15	15	0	2	13
Nabelphlegmone . . . . .	1	1	0	0	1
Scarlatina . . . . .	1		1		1
Icterus neonat. (Coli) . . . . .	2	1	1	1	1
Erythema gangraenosum . . . . .	1	1	0	0	1
Streptokokkenerkrankungen . . . . .	1	1	0	1 <sup>3)</sup>	0
Meningitis . . . . .	1	1	0	0	1
Tuberculosis pulm. . . . .	1	1 <sup>2)</sup>	0	0	1
	23	21 = 91%		4 = 17,5%	

Beide Tabellen ergeben im wesentlichen kaum voneinander abweichende Gesamtergebnisse. Auch hier fällt der enorme Unterschied zwischen dem Befund am Wirbel- und Femurmark sofort in die Augen, der besonders durch die Unterschiede der Befunde am kindlichen, roten Mark der Röhrenknochen seine Stütze erhält. Bei diesem fanden sich unter 23 untersuchten Fällen 21 mal, d. h. in 91% massenhaft Keime

<sup>1)</sup> darunter 1 Fall, 68, 1 Fall 78 Jahre alt.  
<sup>2)</sup> 2 Kol., im Wirbel massenhaft.  
<sup>3)</sup> Streptokokken.

im Wirbelmark, während nur 4 mal, d. h. in 17,5% meist nur ganz vereinzelte Keime im roten Mark des Femur nachweisbar wurden.

Wir haben dabei natürlich auf einen ähnlichen wie bei der Besprechung der Grippebefunde kurz skizzierten Vorgang der Keimeinwanderung und Ansiedlung zu schließen und meinen, daß ein Vergleich mit klinisch bekannten Vorgängen hier auf den ersten Blick noch mehr angebracht wäre, als bei den durch die bekannte Leukopenie komplizierten Verhältnissen bei der Grippe.

Nach Darstellung der mitgeteilten bakteriologischen Befunde von Paralleluntersuchungen aus Wirbel- und Femurmark bei 70 Grippefällen und 65 Fällen von anderen Infektionskrankheiten soll nunmehr ein klinisches Symptom in den Bereich der Untersuchung gezogen werden, ohne vorerst einen ursächlichen Zusammenhang zwischen beiden zu behaupten. D. h. es soll das von uns dargelegte sehr rasche Befallenwerden des Wirbelmarks, das natürlich schon, ehe es zu einem Absterbevorgang größerer Gewebsabschnitte kommt, wesentlich beeinträchtigt sein muß, in seinen Ursache und Wirkungen verfolgt werden.

Daneben soll die klinische Beobachtung gestellt werden, daß zu Beginn gewisser, meist durch Eiterkokken bedingter Krankheitszustände ein Stadium geringer Leukocytenbildung der eigentlichen Leukocytose vorangeht. Und es scheint nicht so weit hergeholt, wenn man einen Zusammenhang zwischen beiden tatsächlich annimmt und daraus folgert, daß mit dem Einschweben und Ansiedeln von Keimen im physiologisch blutbildenden Mark dieses in seiner Funktion schwer geschädigt wird und zum mindesten innerhalb der geschädigten Bezirke nicht imstande ist, dem gesteigerten Bedarf des Organismus an Leukocyten zu genügen, der vielleicht erst mit der neuen Blutbildung innerhalb neu ins Leben gerufener blutbildender Bezirke des Röhrenmarkes gedeckt werden kann. Es ist hier in Parenthese einzufügen, daß die Zeit dieses eben beschriebenen Vorganges, wenn man sie überhaupt festlegen darf, in ihren Anfängen wahrscheinlich noch in die Inkubationszeit zu verlegen ist.

Bereits bei einer solchen nur gedanklichen Nebeneinanderstellung zweier unbedingt zueinander gehörender Beobachtungen führt der Weg unmittelbar in die großen, zum Teil noch ungelösten Fragen von Beginn und Zustandekommen des Krankheitsvorganges innerhalb des Organismus, der besonders deshalb so undurchsichtig ist, weil es noch weniger möglich sein wird, mit anatomischen und bakteriologischen Beobachtungen an einzelnen Organen in das Inkubationsstadium und in die allerersten Anfänge infektiöser Erkrankungen einzudringen, als mit klinischen, die heute ebenfalls in nur ganz seltenen Fällen zur Verfügung stehen.

Auf diese Tatsachen, die ein wenig von dem diesen Untersuchungen gestellten Thema abweichen, wird am andern Ort noch einzugehen sein. Das aber läßt sich aus den mitgeteilten Befunden feststellen:



Es bestehen wesentliche Unterschiede im Verlauf der Bakterien-einschwemmung und Ansiedlung im myeloischen System, bei dem besonders die bei kindlichen Organen gemachten Erfahrungen auf die fast stets vorhandene Keimfreiheit, auch des von Beginn der Infektion als funktionierend anzusehenden Markes hinweisen.

Diese Tatsachen lassen sich nicht anders deuten, als daß auch im Kindesalter in der Funktion dieser beiden Abschnitte des blutbildenden Systems grundlegende Unterschiede bestehen.

Geht man in keiner Weise über die unmittelbar aus unseren Befunden resultierenden Tatsachen hinaus, so lassen sie sich dahin zusammenfassen, daß im Röhrenmark die Ansiedlung der im Blut unter gleichen Voraussetzungen kreisenden Keime auf größere Schwierigkeiten stößt als im Mark der Wirbel. Es ist damit dem Röhrenmark im gleichen Zeitpunkt der Krankheit eine entschieden stärkere keimhemmende Kraft zuzuschreiben als dem Wirbelmark.

Es war vorher darauf hingewiesen worden, daß wir sachlich nicht weitergehen wollen, als sich unmittelbar aus den Beobachtungen folgern läßt. Der Gedanke muß aber ausgesprochen werden und wahrscheinlich später, klinisch wie anatomisch, auf seine Richtigkeit geprüft werden, ob nicht die weitere Annahme gerechtfertigt ist, daß eine großartige Wechselbeziehung zwischen den beiden Hauptteilen der Blutbildungsstätten besteht. Diese Wechselbeziehung war nur so zu denken, daß die neu auftretenden funktionsfähigen Bezirke im Röhrenmark bereits durch Beziehungen zu den spezifisch geschädigten Wirbelmarkzellen mit erhöhter keimhemmender Wirkung gerade dem im Wirbelmark bereits wirksamen Keime gegenüber angelegt und gebildet werden.

Wir kennen seit Rudolf Virchows Untersuchungen vom Leben der Zellen derartige Fähigkeiten, die später vielfach besonders von Weichardt und Much studiert und durchforscht worden sind. Wenn wir überhaupt eine derartige Zell-Immunität annehmen, so ist hier der Gedanke von einer präformierten Zell-Immunität der neu gebildeten Markabschnitte gerade infolge unserer klaren Befunde keineswegs von der Hand zu weisen.

An Tatsachen ist uns bekannt, daß das in Funktion befindliche Mark eine Ansiedlung der Keime nicht hindert, neugebildetes bleibt dagegen in einer großen Zahl der Fälle keimfrei. Die Voraussetzungen sind die gleichen, denn die Keime können keinesfalls als weniger virulent angenommen werden, als sie es zur Zeit der Wirbelmarkschädigung gewesen waren. Die keimhemmende Wirkung des Röhrenmarkes ist also augenscheinlich, und doch ist der Gedanke einer präformierten Zell-Immunität gerade durch die Befunde an kindlichem Röhrenmark erschwert.

Man müßte denn auch hier die Ansicht zugrunde legen, daß auch im kindlichen Organismus das Mark der Röhrenknochen nicht als dauernd

funktionierend, vielleicht als ruhend anzusehen ist, und erst auf die Ausfälle an funktionierendem Wirbelmark seine zellbildende Tätigkeit überhaupt oder in erhöhtem Maße aufnehme.

Diese Annahme darf aber hier deshalb in weiteren Schlußfolgerungen nicht Platz greifen, weil die kindlichen Femurmarkbeobachtungen aus sich heraus erklärt werden müssen, und eine derartige rückläufige theoretische Betrachtung die Gefahr in sich trägt, die Gesamtbeurteilung in spekulative Ideen zu verschleppen.

## VII.

Wir kehren damit zu den Ausgangsbeobachtungen zurück.

Bei diesen erscheint für die Beurteilung des Verhältnisses von klinisch in Erscheinung tretender Leukocytose weiterhin von Wichtigkeit, daß auch in späten Krankheitsstadien, zum Beispiel bei Pneumonien am 5. und 6. Krankheitstage keine wesentliche Änderung in den anatomischen und bakteriologischen Befunden an den beiden beschriebenen Markabschnitten eintritt. Und wir müssen deshalb besonders in Rücksicht auf die seit den Untersuchungen Eugen Fraenkels bekannten Nekrosen im Wirbelmark annehmen, daß auch weiterhin das normalerweise an der Leukocytenbildung beteiligte Wirbelmark zum mindesten nicht voll funktionsfähig bleibt. Da wir die initiale Senkung der Leukocytenkurve kennen, so wird die Neubildung des roten Markes der Röhrenknochen mit Sicherheit nur so zu deuten sein, daß im Wirbelmark durch teilweisen Funktionsausfall eine Verminderung in der Leukocytenbildung zum mindesten eine Störung in ihrer Vermehrungsmöglichkeit bedingt wird. Wir können daher in späteren Stadien der gleichen Krankheit nicht annehmen, daß diese Funktionsverminderung sich ändere, ohne daß die Nekrose und besonders die in einzelnen Fällen einfach unmeßbare Bakterienansiedlung aufgehört hätte. Es ist vielmehr anzunehmen, daß die gleiche Funktionsabnahme fortbesteht, wenn sie nicht noch deutlicher in Erscheinung tritt.

Daß trotzdem klinisch sehr bald eine meist sich noch steigernde Leukocytenbildung einsetzt, muß deshalb auf andere Ursachen zurückgeführt werden, und es lassen sich daher zwanglos die mitgeteilten Befunde aus dem Femurmark verwerthen. Mit seiner lokalen Erweiterung, d. h. mit seiner räumlichen Massenzunahme funktionierender Blutbildungssubstanz läßt sich ohne weiteres und zwanglos die neue Leukocytenbildung erklären, eine Tatsache, die durch unsere Mitteilungen von den meist bakteriologisch negativen Befunden im roten Femurmark eine wesentliche Stütze erfährt.

Zusammengefaßt ergibt sich also, daß bei Pneumonien und anderen mit einer Leukocytose einhergehenden akuten Infektionskrankheiten die Leukocytenbildung etwa folgendermaßen aufzufassen ist. Die physiolo-

gisch etwa in gleicher Höhe verlaufende Kurve der Blutleukocyten senkt sich mit der Abnahme funktionierender Wirbelmarkabschnitte infolge Bakterieneinschwemmung und Ansiedlung. Gleichzeitig damit beginnt mit der Neubildung blutbildenden Markes im Femur eine an einer langsam ansteigenden weiteren Kurve darzustellende Bildung myeloischer Zellen im Femurmark, die die allmählich abfallende Kurve der Wirbelmarkfunktion kreuzt, sie übersteigt und vielleicht ganz für die erstere eintritt.

Selbstverständlich darf mit einer derartig graphischen Zusammenlegung unserer Befunde nicht der Anspruch auf absolute Deutung aller Symptome erhoben werden. Es soll nur eine annähernde Übersicht gegeben werden, innerhalb derer man z. B. auch daran denken muß, daß, wie bei allen anderen Organen und Organsystemen natürlich auch bereits innerhalb des Wirbelmarkes bei Ausfall einzelner Partien, andere in ihrer Funktion steigerungsfähig sind. Diese Steigerungsfähigkeit kennen wir ja aus den täglichen physiologischen Leukocytenschwankungen, die bei dem bekannten Befunde gelben Marks in den Röhrenknochen der Erwachsenen absolut aus einer Funktionsbreite des myeloischen Wirbelmarks erklärt werden muß. Trotzdem wird als Allgemeinübersicht die angedeutete Kreuzung der Kurven aus Wirbel- und Röhrenmarkfunktion den Verhältnissen gerecht werden. Die Addition ihrer Leistung ergibt dann den klinisch feststellbaren Wert der neutrophilen vom Mark abstammenden Zellen, die in ihren absoluten Zahlen betrachtet erst den auffallend gleichbleibenden Tiefstand zeigen.

Ein umgekehrter Befund von einem Fall von echter croupöser Pneumonie bei einem 23jährigen Mann, der am 4. Krankheitstage zum Exitus letalis kam, zeigt bei geringen roten Inseln auch im unteren Teil des sonst Fettmark enthaltenden Femurs in beiden Schaftenden reichlich Pneumokokken. Dieser Fall zeigte in vivo eine sehr niedrige Leukocyttenkurve, die am Tage vor dem Exitus letalis, am 3. Krankheitstage, nur 8200 erreichte.

Wir glauben, dieses bekannte Zeichen der prognostisch ungünstigen Leukopenie auf die schwere bakterielle Infektion des Femurmarkes beziehen zu können und halten damit auch an der Umkehrung für bewiesen, daß die Keimfreiheit des Markes der Röhrenknochen und die Leukocytose der Pneumonie ursächlich zusammenhängen. Es muß eben das sonst keimfreie Mark der Röhrenknochen an der Leukocyttenbildung sehr viel mehr als das Wirbelmark und für den Ausgang der Krankheit von ganz entscheidender Wirkung beteiligt sein.

Noch eine weitere Beobachtung scheint der Erwähnung wert zu sein, weil sie durch die mitgeteilten Beobachtungen eine klinische und anatomische Tatsache zu erklären scheint. In zwei Fällen mit reichlichem Lanzeolatusbefund im Femurmark handelte es sich um verhältnismäßig nicht sehr große, befallene Lungenabschnitte, so daß im Gegensatz zu

den anderen, die infolge Erkrankung sehr großer Lungenabschnitte an der völligen Unmöglichkeit, genügend Sauerstoff aufzunehmen, gestorben waren, hier die Schwere der Infektion als Todesursache angenommen werden muß. Es wäre also dadurch die klinisch längst bekannte „Schwere der Infektion“ anatomisch nachgewiesen, und wir haben damit wiederum einen Fall, bei dem langbekannte klinische Auffassungen durch moderne Untersuchungsmethoden in ihrer Richtigkeit bestätigt werden.

### VIII.

Kehren wir nun zu den bei der Grippe bekannten Verhältnissen zurück, so fällt auf, daß wir bei ganz ähnlichen Befunden im bakteriellen Befallensein der einzelnen Teile des myeloischen Systems klinisch ganz andere Verhältnisse an dem an den Leukocytenwerten meßbaren Resultat der Blutbildung antreffen.

Es ist bekannt, daß die Leukocytenabnahme nach einer sicheren von mir gemeinsam mit v. Zaleski<sup>1)</sup> nachgewiesenen anfänglichen Steigerung sturzähnlich auftritt, und daran anschließend zu einem tagelang anhaltenden außerordentlichen Stillstand führen kann, die im gewissen Sinne an den bei Abdominaltyphus bekannten Befund erinnern<sup>2)</sup>.

Es ist nun die Frage zu beantworten, ob die aus den zahlreichen Untersuchungen am myeloischen System bei anderen akuten Infektionskrankheiten in den vorliegenden Abschnitten beschriebenen und als sicher angenommenen Grundlagen, weil sie bei der Grippe anscheinend nicht zutreffen, als fehlerhaft anzusehen sind.

Trotz eines scheinbaren Widerspruchs muß an den in den vorigen Absätzen dargelegten Folgerungen absolut festgehalten werden, denn es ist, wie bereits mehrfach betont, nicht Sache einer exakten Untersuchung, Theorien zu finden, die viele gefundenen Resultate in ein großes Schema hineinzwängen, sondern es darf aus jeder Beobachtung oder aus einer Anzahl organisch miteinander zusammenhängender Beobachtungen nur die absolut zulässige Schlußfolgerung gezogen und anderen, in gleicher Weise gefundenen zugesellt werden. Stellen sich dann andere Beobachtungen diesen scheinbar entgegen, so ist nicht etwa eine verbindende Theorie zu suchen, sondern, da beide voneinander divergieren, muß durch weitere exakte Untersuchungen festgestellt werden, ob und auf welche Weise diese neu auftretende Frage gelöst werden könne.

Es handelt sich also darum, festzustellen, ob die verhältnismäßig hohen Zahlen der keimfrei gefundenen Abschnitte des Femurmarkes bei der Grippe (75%) gegen die Annahme sprechen, daß bei anderen akuten Infektionskrankheiten mit gleichem Befund aus dieser Keim-

<sup>1)</sup> Med. Klin. 1918, Nr. 48 „Über Möglichkeiten und Grenzen der Grippe-Therapie“.

<sup>2)</sup> Alder, Fol. Haematol., 25, Hft. 1, S. 14 (ausf. Literatur).

freiheit eine erhöhte Leukocytenbildung im Femurmark zur Erklärung der klinisch nachweisbaren Leukocytose angenommen werden darf.

Voraussetzung zu dieser weiterhin notwendigen experimentellen Überlegung sind: 1. die zu Anfang beschriebenen Tatsachen der bakteriologischen Befunde, 2. die klinische Leukocytose der beschriebenen akuten Infektionskrankheiten und 3. die klinisch beobachtete Leukopenie neben ganz ähnlichen Befunden am Femurmark der Grippeleichen.

Aus dieser Voraussetzung läßt sich unschwer die Gleichung ableiten, die mathematische Überlegungen zur Lösung solcher Unbekannten ansetzen würden.

Wir wollen, ohne auch hier in die doch zu sehr schematische mathematische Gleichungsrechnung zu verfallen, dennoch der Mathematik den bekannten Gedanken entlehnen, daß zur Lösung von mehreren unbekanntem Faktoren auch mehrere Gleichungen angesetzt werden müssen.

Ehe wir zu einem solchen Hilfsversuch übergehen, seien erst einige klinisch und anatomisch bekannte Symptome angeführt, die einer Klärung des oben angedeuteten Widerspruchs förderlich sein könnten.

Die bei der Grippe sehr früh einsetzende Bakteriämie läßt, wie bei anderen akuten Infektionskrankheiten, entschieden die Annahme zu, daß ebenfalls sehr früh bakterielle Schädigungen des Wirbelmarks eintreten. Diese Annahme wird neben den bakteriologischen und histologischen Befunden m. E. auch durch die Tatsachen der so überaus raschen im 3. Absatz beschriebenen Neubildung blutreicher Markabschnitte im Femur gestützt.

Nimmt man weiter an, daß die von uns und anderen beobachtete Überschwemmung des Blutes mit Eiterkokken, an die sich ja erfahrungsgemäß eine solche des Wirbelmarkes sehr rasch anschließt, erst als Sekundär- oder Mischinfektion aufzufassen ist, so ist ohne weiteres verständlich, daß in dem bereits geschädigten Wirbelmark die Ansiedlung leicht stattfindet. Trotz der heute allgemein anerkannten Tatsache der Mischinfektion kann an unseren Untersuchungen und den daraus sich ergebenden Folgerungen jede theoretische Überlegung fortbleiben, da sowohl bei sekundärer, wie bei gleichzeitiger Überschwemmung des Blutes die Einwanderung ins Wirbelmark nichts Auffälliges bedeutete.

Ebensowenig ist es auffällig, daß nach Befallensein des Wirbelmarks nun eine rasche Neubildung blutreicher Markabschnitte im Femur einsetzt, ebensowenig, daß im bakteriologischen Befund der einzelnen Markabschnitte große Ähnlichkeiten mit denen anderer akuter Infektionskrankheiten bestehen. Denn auch hier läßt der prinzipiell gleiche Bakteriengehalt vorerst nur auf eine im wesentlichen kräftigere keimhemmende Energie schließen. Auffällig im anatomischen Befund bleibt ledig-

lich eine in sehr frühem Krankheitsstadium weit fortgeschrittene Bildung roter Markabschnitte.

Nicht mit diesem Befunde im Einklang steht der klinische Blutbefund. Der mit der infektiösen Schädigung des Wirbelmarkes einsetzende Abfall der Leukocytenkurve steigt trotz Erschließung neuer Blutbildungsstätten in den Röhrenknochen nicht wieder an, obwohl auch hier kaum in 25% der untersuchten Fälle Keime im Femurmark vorhanden waren. Da auch bei kindlichen Organen die gleichen Verhältnisse bei der Grippe bestanden, wie sie oben bei anderen akuten Infektionskrankheiten dargestellt wurden, so ist eben zu untersuchen, ob hier noch weitere, wichtige Momente in Erscheinung treten, die bei anderen akuten Infektionskrankheiten fehlen.

Wir müssen hier noch einmal nachdrücklich auf die auch sonst grundlegenden Unterschiede zwischen unseren Befunden bei Grippeleichen und denen anderer akuter Infektionskrankheiten hinweisen.

Während bei anderen akuten Infektionskrankheiten die positiven Befunde stets den eigentlichen Krankheitserreger aus den untersuchten Markabschnitten auf die Platte brachten, ist uns das, abgesehen von 2 minimalen Mengen im Wirbelmark, bei der Grippe niemals geglückt. Trotz des bereits früher geäußerten, jetzt immer mehr zunehmenden Zweifels an der alleinigen Erregernatur des Pfeifferschen Bacillus wird doch wohl niemand die Keime der sogenannten Mischinfektion, Lanzaolatus, Streptokokken u. a., als Erreger ansehen, und m. E. muß gerade in diesem Abschnitte unserer Untersuchungen dieser Tatsache ganz besonders Rechnung getragen werden, daß wir den eigentlichen Erreger der Grippe, auch wenn wir den Pfeifferschen Bacillus dafür halten, trotz der großen Zahl der Untersuchungen nur 2 mal im Wirbelmark, niemals im Femurmark nachweisen konnten. Damit entsteht die weitere Frage, ob nicht im Wirbelmark der echte Grippeerreger neben den Erregern der sogenannten Mischinfektion vorhanden und wirksam ist.

Nach unserer ganzen Kenntnis vom Wesen der Infektionskrankheit muß seine Anwesenheit im Wirbelmark auch dann angenommen werden, wenn wir nicht in der Lage sind, ihn bakteriologisch aufzufinden. Wenn damit die ebenfalls zu Anfang geäußerten Gedanken, anknüpfend an die Arbeiten von Angerers wieder auftauchen, ob es sich doch etwa um ein dem Löfflerschen Begriff des filtrierbaren Virus entsprechendes Kontagium handeln könnte, das unsere Methoden im Wirbelmark nur nicht aufzufinden vermögen, so muß doch zuerst folgende rein tatsächlich wichtige Folgerung ausgesprochen werden. Wenn dieses nicht nachweisbare Grippevirus neben den Keimen der Mischinfektion im Wirbelmark vorhanden ist, dann ist doch mit gleich großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß dieses Virus auch im Femurmark allein oder neben

den Mischinfektionserregern vorhanden sein kann. Es wäre ja in gleicher Weise unserer Arbeitsmethode unzugänglich.

An dieser Stelle brechen wir mit Bewußtsein jede weitere Folgerung ab, weil sie infolge der Unzulänglichkeit unserer Arbeitsmethoden ins Spekulative führen muß, und suchen, wie vorher angedeutet, nach einem Vergleichsobjekt.

Auch das ist bereits anläßlich der Beschreibung klinisch wichtiger Symptome der Grippeerkrankung in unseren Gesichtskreis getreten, als bei der Besprechung der Grippe-Leukopenie der Vergleich mit dem Abdominaltyphus sich aufdrängte. Auch hier ist der Stillstand der Leukocytenbildung lange Zeit anhaltend nach anfänglichem, meist noch in der Inkubationszeit liegendem, in mäßigen Grenzen gehaltenem Anstieg.

Die anatomischen und bakteriologischen Befunde beim Typhus abdominalis, von denen in den bisherigen Abschnitten bewußt abgesehen wurde, sind kurz folgende:

Das Wirbelmark ist nach Eugen Fraenkels Befunden fast stets von zuweilen unzählbaren Keimen befallen, die sich noch sehr lange nach der klinischen Genesung halten und bekanntlich das von Quincke zuerst beschriebene Bild der Spondylitis typhosa bedingen können, das klinisch bereits vor dem bakteriologischen Nachweis der Keime an diesen Stellen bekannt war. — Das Femurmark findet in Eugen Fraenkels Arbeiten nur bei der Besprechung des Abdominaltyphus Berücksichtigung. Dabei weist Fraenkel darauf hin, daß gerade bei dieser Krankheit die aus dem Wirbelmark bekannten Nekroseherde sehr häufig auch im Femurmark gefunden werden. In der bereits erwähnten Dissertation von W. J. Israel wird nur über eine Paralleluntersuchung von Wirbel- und Femurmark beim Abdominaltyphus berichtet, in dem sich auch im Femur zahlreiche Typhusbacillen finden. Mir selbst stehen nur 2 Fälle zur Verfügung, die beide Typhusbacillen sowohl im Wirbel- wie im Femurmark nachweisen ließen. Diesen reihen sich 13 weitere anatomisch und bakteriologisch untersuchte Sektionen von Typhusfällen aus unserem Institut an, die von A. Hartwich<sup>1)</sup> mitgeteilt worden sind. In allen 13 Fällen konnte Hartwich ebenso wie im Wirbelmark, auch im Femurmark Typhuskeime auffinden, und ergänzte damit die vorher mitgeteilten Befunde Eugen Fraenkels.

Aus diesen 17 Fällen sind dadurch absolut eindeutige Resultate zu entnehmen: Befallensein des myeloischen Markes der Röhrenknochen in 100%, ein Befund, der zusammen mit der ausnahmslosen und typischen Leukopenie des Abdominaltyphus wie kein anderer geeignet ist, unsere vorher behauptete Beziehung zwischen Leukocytose und Keimgehalt des Röhrenmarkes neu zu beweisen und damit die beschriebenen

<sup>1)</sup> Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 1921.

Zusammenhänge bei den mit Leukocytose einhergehenden akuten Infektionskrankheiten erneut zu stützen.

Welche Folgerungen ergeben sich nun daraus für die Grippe und besonders für unsere Befunde?

Sie sind einfach und vollkommen klar.

Weder die Grippe, noch irgendeine andere akute Infektionskrankheit mit bekanntem Erreger ließ einen hohen Keimgehalt des Wirbelmarkes vermissen. Alle zeigen die von Eugen Fraenkel beschriebenen Nekroscherde. An einer Schädigung seiner Funktion ist also sicherlich nicht zu zweifeln. Unterschiede im Keimgehalt wesentlicher Art finden sich dagegen im neugebildeten blutreichen Femurmark und hier steht die häufige Keimfreiheit der Fälle bei den mit Leukocytose einhergehenden akuten Infektionskrankheiten dem regelmäßigen Keimgehalt beim Typhus entgegen. Der Zusammenhang zwischen Leukocytose und Leukopenie einerseits, Keimfreiheit und Keimhaltigkeit des Femurmarks andererseits ist also nicht zu leugnen.

Ihn stützen noch die Befunde der mit abnormer Leukopenie einhergehenden prognostisch so ungünstigen Fälle eigentlich Leukocytose bedingender Infektionskrankheiten.

## IX.

Aus den bisher mitgeteilten Tatsachen ergeben sich zwingende Schlüsse für die Beurteilung der Grippebefunde, die mir für das ganze Wesen und die Art des Grippeerregers von höchster Bedeutung zu sein scheinen.

Die Keimfreiheit in der Mehrzahl der Fälle unserer Femurmarkuntersuchungen der Grippe darf nicht darüber hinwegtäuschen, daß es sich im Hinblick auf die Wirbelmarkbefunde bei Grippe im Femur nur um ein verhältnismäßig sehr häufiges (wie gesagt in 75% der Fälle) Freibleiben des Femurmarkes von den Erregern der Mischinfektion handelt. Die absolut notwendige Folgerung daraus kann nur die sein, daß der Ansiedlung der Mischinfektionserreger Hemmungen entgegengesetzt werden, die ein analoges Verhalten mit anderen Infektionskrankheiten erkennen lassen und einen Schluß auf die stark keimhemmende Kraft des Röhrenmarkes dem Wirbelmark gegenüber zulassen.

Neben diesem positiv keimhemmenden Befund in der Funktion des Markes der Röhrenknochen muß aber nach unseren neu gewonnenen Kenntnissen über die Beziehungen zur Leukocytose angenommen werden, daß trotzdem die zellbildende Komponente in der Funktion des Röhrenmarkes darniederliegt.

Diese Unterscheidung einzelner Funktionen ist an sich nichts Unnatürliches. Jede Organfunktion oder ihre Teilfunktion kann nur aus



der Leistung bzw. aus dem Fehlen eines Teils derselben erkannt und bewertet werden. Man braucht nur an den Gesamtbegriff der Hautsensibilität und die Möglichkeit von Ausfällen einzelner Teilfunktionen zu denken, Vorgänge, die in der Pathologie nicht alleinstehend sind.

Wir glauben daher, mit Recht eine Unterscheidung in der Funktion des roten Markes der Röhrenknochen in eine zellbildende und in eine örtlich keimhemmende vornehmen zu können. Es muß dabei natürlich offen bleiben, ob nicht vielleicht, wie das von mancher Seite angenommen wird, die keimhemmende Energie an die weißen Markzellen an sich gebunden sei und ihre Stärke ebenso an die Menge und Qualität der neugebildeten Zellen. Wir kämen aber auch mit dieser Anschauung im Grunde zu gleichen Ergebnissen und müssen daher beim Abdominaltyphus ein noch stärker geschädigtes Mark annehmen, bei dem die weißen Zellen, vielleicht durch ihre geringe Anzahl, nicht einmal die örtliche Keimhemmung leisten können, wodurch natürlich — einem *Circulus vitiosus* gleich — das ungehemmte Bakterienwachstum erneut Schädigungen bewirken kann. In jedem Falle ließe sich aus dem Ergebnis Zellbildung und Keimhemmung als Funktion unterscheiden, da nur die Leistung den Grad der Funktion zu messen imstande ist.

Und nun taucht — wir kommen damit zum Endziel unserer Ausführungen — die Frage auf, aus welchem Grunde trotz der Keimfreiheit des Femurmarkes bei der Pneumonie und anderen akuten Infektionskrankheiten es bei der Grippe zu keiner Leukocytose kommt und ob nicht — es wurde bereits darauf hingewiesen — die Symptome der Grippe unsere frühere Behauptung widerlegen.

Wir knüpfen auch da an bereits Gesagtes an.

Die Keimfreiheit bezieht sich ja bei den mitgeteilten Grippebefunden nur auf die Erreger der Mischinfektion. Influenzabacillen, von einzelnen ganz spärlichen Kolonien im Wirbelmark zweier Fälle abgesehen, kamen sonst niemals weder im Wirbel noch im Femur vor. Für dieses Fehlen im Femurmark kann es nur zwei Erklärungen geben: die eine ist die, daß unsere Methoden trotz sorgfältigen Arbeitens (Kultur auf Blutagar und Lewinthschem Nährboden) nicht ausreichten, die Influenzabacillen kulturell darzustellen oder daß es sich ätiologisch überhaupt nicht um die Influenzabacillen, sondern etwa gemäß der Ansicht von Angerers um ein filtrierbares Virus handelte, das eben, wie dies zuerst von Löffler gezeigt wurde, weder mit unseren heutigen Methoden züchtbar noch durch Filter auffindbar ist.

Der Nachweis für das Vorhandensein eines filtrierbaren Virus, wie ihn Löffler zum Beispiel für die Maul- und Klauenseuche erbracht hat, ist aus dem Leichenmaterial von einer auf Tiere nicht übertragbaren Krankheit wie der Grippe mit den uns zur Verfügung stehenden technischen Hilfsmitteln undurchführbar und läßt sich deshalb niemals

erbringen. Eins aber kann mit Sicherheit aus diesen beiden Möglichkeiten abgeleitet werden: Das bei der Grippe scheinbar keimfreie Mark der Röhrenknochen ist eben nicht keimfrei. Irgendeine Kraft ist in ihm wirksam, von der wir bis heute noch nicht wissen, ob sie auf ein lebendes fortpflanzungsfähiges Virus zurückgeht, oder auf ein Gift, das vielleicht von dem Grippeerreger ausgehend nun in den Organen und vornehmlich im blutbildenden Mark toxisch wirksam ist. Daß eine solche zellschädigende Noxe vorhanden sein muß, geht aus folgenden, bereits mehrfach angedeuteten Überlegungen hervor.

Es gibt keine akute Allgemeininfektion mit bekannter bakterieller Ätiologie, deren Erreger nicht im Wirbelmark vorhanden wäre. Diese seit Eugen Fraenkels Arbeiten immer wieder bestätigten Befunde sind so typisch, daß man von ihnen ausgehend, aus dem großen Material des pathologischen Institutes die Behauptung aufstellen könnte, daß das Fehlen des Influenzabacillus im Wirbelmark gegen dessen ursächliche Bedeutung für die Entstehung der Grippeerkrankung spräche. Auch die zweimaligen spärlichen Befunde von Influenzabacillen im Wirbelmark sprechen nicht gegen diese Auffassung. Sie beweisen nur, daß es bei sorgfältiger Untersuchung möglich ist, auch geringe Mengen von Keimen durch das Kulturverfahren aufzufinden. Findet man sie bei gleicher Arbeitsweise in anderen Fällen nicht, so sind sie eben nicht vorhanden. Es ist auch nicht etwa möglich, das auffällige Fehlen der eigentlichen Erreger, für die ja die Pfeifferschen Bacillen heute gelten, etwa darauf zurückzuführen, daß die Keime rasch abgestorben seien und nur ihre Toxine wirksam blieben. Dagegen spricht absolut und beweisend der verhältnismäßig leichte Nachweis aus Lungen und Nebenhöhlen, und selbst wenn dem so wäre, daß toxische Produkte aus den Influenzabacillen zu den bekannten Schädigungen führen, so darf man sich nicht mit einer halb-theoretischen Erklärung begnügen. Denn es wäre das etwas grundsätzlich Neues und von unserer bisherigen Kenntnis bakterieller Infektionen so weit abseits Stehendes, daß wir es ohne festen Beweis nicht zur Erklärung heranziehen dürfen.

Wir wollen uns nicht in theoretische Betrachtungen verlieren. Die Frage, ob toxische Bakterienprodukte des Influenzastäbchens oder ein filtrierbares Virus im Wirbelmark neben den auffindbaren Erregern der Mischinfektion vorhanden sind, kann eben nicht eher entschieden werden, ehe nicht unsere Arbeitsmethoden wesentlich weiter ausgebaut sind.

Wir können aber heute aus unseren Kenntnissen der bakteriologischen und anatomischen Verhältnisse der Grippe mit Recht die Behauptung aufstellen, daß eine Noxe, die im unmittelbaren Zusammenhang mit dem Grippeerreger stehen muß, im Wirbelmark vorhanden ist. Daß nicht etwa nur die Mischinfektionserreger allein ätiologische Bedeutung für den Symptomenkomplex der Grippe besitzen, dafür spricht außer

dem bereits früher Gesagten auch das Freibleiben des Femurmarkes bei augenscheinlicher Schädigung der zellbildenden Komponente, und wir können daher weiterhin mit Sicherheit annehmen, daß die gleiche Noxe wie im Wirbelmark auch im Femurmark organschädigend, nur für uns nicht nachweisbar, wirksam ist.

Wir fassen noch einmal kurz zusammen, was für die Ätiologie der Grippe Wichtiges aus unseren Befunden hervorgeht:

Die Trennung der Markfunktion im Femur in eine örtlich keimhemmende und eine zellbildende; das Fehlen der letzteren bei der Grippe, ein Symptom, das die Grippe mit dem Typhus in eine Linie stellt und sie von allen anderen mit Leukocytose einhergehenden akuten Infektionskrankheiten unterscheidet; schließlich die Folgerung einer verborgen wirkenden Noxe unbekannter Art, die im gesamten blutbildenden Mark wirksam, aus dessen geschädigter Funktion erkennbar wird.

Dieser Zusammenfassung wird als letztes Glied noch folgendes hinzugefügt:

Der häufigste Mischerreger, den wir bei der Grippe im Mark nachweisen konnten, war der Lanzeolatus. Vergleicht man die Grippe mit anderen durch Pneumokokken hervorgerufenen Erkrankungen, so ist auch hier wieder der absolut einwandfreie Unterschied, daß diese nicht imstande sind, die leukopoetische Funktion des Femurmarkes zu beeinträchtigen, solange dieses keimfrei bleibt, während auch das keimfreie Femurmark bei Grippe mit alleiniger Pneumokokken-Mischinfektion klinisch eine deutliche Hemmung in der Zellbildung erkennen läßt. Es ist auch dafür keine andere Erklärung möglich, als bei der Grippe mit Pneumokokken-Mischinfektion den reinen Pneumokokkenerkrankungen gegenüber ein Mehr an Erregerenergie anzunehmen, dessen Angriffsfläche vielleicht in vielen anderen Organen, sicherlich im Mark der Wirbel wie der Röhrenknochen zu suchen ist.

Es bleibt noch eine klinische Beobachtung der Grippe zu erwähnen, die ihr mit den typhösen Erkrankungen gemeinsam ist, und die ebenfalls auf eine toxische, antileukopoetische Komponente dieser beiden Krankheitsgruppen schließen läßt. Es handelt sich um die bekannte Tatsache, daß bereits im Körper vorhandene Eiterungen, die während des Verlaufs eines Abdominaltyphus sistieren, nach Überstehen der Krankheit wieder auftreten. (Man hat davon grundsätzlich Krankheiten zu unterscheiden, die während des Typhus neu auftreten, eine gewisse Steigerung der Leukocytenwerte bedingen können und vielleicht auf weitere Umbildung gelben Marks in rotes hinzudeuten scheinen.) Da wir wissen, daß sich die Keime noch lange nach der Genesung in den Wirbeln halten und Nekrosen niemals sofort ersetzt werden, vielmehr nach neueren Untersuchungen von Hartwich ebenfalls aus unserem

Institut in Narben übergehen, so ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß keimfrei gebliebene Markabschnitte, vielleicht sogar weiterhin neugebildete, sofort nach Ausschaltung der Hemmung zu neuer Leukocytenbildung befähigt sind. Dafür sprechen, da histologische Grundlagen dafür aus erkennbaren Gründen nicht vorliegen, mehr die normal anatomischen Verhältnisse, die im Wirbelmark keine umbildungsfähigen Abschnitte, dagegen reichliche im Femurmark zur Anlegung neuer Blutbildungsstätten verfügbare aufweisen.

### X.

Wir sind damit am Ende unserer Ausführungen, die auf die außerordentliche Wichtigkeit des neugebildeten roten Markes der Röhrenknochen für die Abwehr und die Immunität des Organismus bei akuten Infektionskrankheiten hinweisen. Diese an sich überaus wichtigen Tatsachen gaben uns, wie sich bald zeigte, die Möglichkeit, von ganz anderer Seite in die Frage nach dem Grippeerreger Tatsachen hineinzutragen, die nicht nur mit Sicherheit darauf hinweisen, daß ein unseren Methoden nicht zugängliches Virus oder Toxin in den Blutbildungsstätten wirksam und für das Zustandekommen der Grippeerkrankung wesentlich und bedeutungsvoll ist.

Es sei noch einmal der zu Anfang erwähnten Arbeiten von Angerers und anderer gedacht, die zu ähnlichen Resultaten kamen. Welcher Art das von diesen Autoren angenommene Virus ist, das hat auch unsere Beobachtung nicht erweisen können. Sie hat aber erbracht, daß neben den Influenzabacillen ein weiteres Agens vorhanden und wirksam ist, für dessen Dasein die mitgeteilten Untersuchungsbefunde einen neuen Beweis darstellen.

Es wurden in diesen Ausführungen zwei Dinge miteinander verquickt: die absolut notwendige Trennung der Funktion von Wirbel- und Röhrenmark, d. h. der unter physiologischen Verhältnissen zellbildenden Markabschnitte der Wirbel, Rippen und kurzen Knochen von der des roten Markes der Röhrenknochen in ihrer Bedeutung für den Ablauf der akuten Infektionskrankheiten, und die aus dieser Erkenntnis möglichen Rückschlüsse auf die Erreger ätiologisch nicht sicher geklärter Infektionskrankheiten. In unseren Ausführungen wurde dies allein für den Erreger der epidemischen Grippe durchgeführt. Es soll, bevor wir zum Schluß unsere Gesamtergebnisse zusammenfassen, zum mindesten die Frage aufgeworfen werden, wieweit der hier beschrittene Weg auch bei anderen ätiologisch unklaren Infektionskrankheiten geeignet ist, weitere Untersuchungen zur Art des Erregers zu ermöglichen, nachdem folgendes aus den hier mitgeteilten Untersuchungen anzunehmen ist:

1. Bei allen von übertragbaren Keimen hervorgerufenen akuten Infektionskrankheiten und allen akuten Allgemeininfektionen kommt es

zugleich mit der Überschwemmung des Blutes durch pathogene Keime zur Ansiedlung dieser Keime im Wirbelmark und zur Herabsetzung seiner leukopoetischen Funktion.

2. Im Anschluß daran entwickelt sich sehr rasch neues funktionsfähiges Mark in den langen Röhrenknochen, die meist trotz nachweisbarer Bakteriämie keimfrei bleiben (präformierte spezifische Zellimmunität).

3. Diese Keimfreiheit des Markes der Röhrenknochen weist auf eine deutliche keimhemmende Energie dieser neuen Markabschnitte hin, die gleichzeitig klinisch erkennbar werdende neue starke Leukocytenbildung auf eine deutliche leukopoetische Funktion.

4. Die Keimhaltigkeit des Röhrenmarks bei Krankheiten mit Leukopenie (Abdominaltyphus, atypische schwere Pneumonien) ist als Erklärung für die darniederliegende leukopoetische Funktion anzunehmen und zeigt von entgegengesetzter Seite die hohe Bedeutung des Markes der Röhrenknochen für die Abwehr der akuten Infektionskrankheiten.

5. Aus dieser Tatsache läßt sich für die Ätiologie der Grippe folgern:

a) Sie stimmt in der bakteriellen Schädigung des Wirbelmarkes und in der scheinbaren Keimfreiheit des Röhrenmarkes mit den anderen akuten Infektionskrankheiten überein.

b) Sie unterscheidet sich grundlegend durch das Fehlen der leukopoetischen Funktion, in der sie dem Abdominaltyphus ähnelt, bei vorhandener, wenigstens örtlich erkennbarer, keimhemmender Energie den Erregern der Mischinfektion gegenüber, und weist damit einwandfrei auf ein analog dem Typhusbacillus wirksames, sicherlich im Wirbel wie im Femur vorhandenes, nicht nachweisbares Virus hin, das für das Zustandekommen der Grippeerkrankung von wesentlicher Bedeutung ist.

Aus dem Institut „Robert Koch“ [Abteilung Prof. Dr. Jos. Koch] Berlin.)

## **Über die Ansiedelung des Typhusbacillus in der Gallenblase und Leber, die durch ihn erzeugten Gewebsveränderungen, mit Bemerkungen zur Chemotherapie der Typhusbacillenträger.**

Von  
**Dr. Kwasniewski,**  
Assistenzarzt.

Mit 8 Textabbildungen.

Die Ansichten über die Infektion der Gallenblase beim Typhus abdominalis gehen noch auseinander. Die frühere Annahme, daß die Bacillen ascendierend vom Darm durch den Ductus choledochus und cysticus ins Innere der Gallenblase gelangen, kann heute wohl allgemein als verlassen gelten. Es kommt demnach nur der descendierende Weg durch die Blutbahn in Betracht.

Dabei unterscheidet Jos. Koch zwei Möglichkeiten:

1. Die im Blute kreisenden Typhusbacillen werden in die Gallengänge der Leber abgeschieden und durch den Ductus hepaticus in das Innere der Gallenblase hineingeschwemmt;

2. die Bacillen wandern durch die Capillaren der Gallenblasenschleimhaut hindurch und infizieren auf diese Weise die Galle.

Jos. Koch hat einen Fall mitgeteilt, der insofern eine prinzipielle Bedeutung beanspruchen kann, als es hier zu einer bestimmten Lokalisation der Typhusbacillen in der Gallenblasenwand gekommen war, die zu einer zottenförmigen Wucherung der Schleimhaut geführt hatte. In den Zotten hatten sich Nester, aus einer Unzahl von Typhusbacillen bestehend, gebildet. Nach dem histologischen Bilde hatten diese Nester ihren Ausgang von Capillaren genommen, die in den Zotten verliefen.

Wahrscheinlich hatten sich in den Gefäßen vorhandene Bacillen vermehrt und Haufen gebildet, die dann das Aussehen von embolischen Herden hatten. Sie saßen zuweilen unmittelbar unter dem Epithel einer Zotte. Jos. Koch nimmt nun an, daß die Infektion der Galle mit Typhusbacillen in der Weise vor sich gehe, daß Bacillen dieser Herde das Gewebe durchwuchern und so eine Infektion der Galle verursachen. Es schien auch durchaus im Gebiete der Möglichkeit zu liegen, daß ein Bacillennest nach toxischer Einwirkung auf das umgebende

Gewebe seinen Inhalt in das Innere der Gallenblase entleerte. Auf Veranlassung von Jos. Koch hat Chiarolanza Versuche an Kaninchen angestellt, denen er intravenös Typhusbacillen injizierte, nachdem er den Ductus cysticus unterbunden hatte. Auf diese Weise sollte der normale Übertritt von Typhusbacillen aus der Leber mit dem Gallenstrom in die Gallenblase verhindert werden. In den Versuchen von Chiarolanza war es in ähnlicher Weise zur Lokalisation der Typhusbacillen in der Schleimhaut der Gallenblase gekommen, wie in dem von Jos. Koch publizierten Falle beim Menschen. Auf Grund dieser Versuche nahmen die Autoren an, daß bei einer Typhusinfektion eine Ansiedlung von Typhusbacillen in einzelnen Gefäßen der Gallenblasenschleimhaut stattfinden kann, die zur Bildung von Bacillenherden innerhalb der Gefäße führt, Herden, von denen aus dann eine sekundäre Infektion der Galle erfolgen kann.

Die Feststellung des Mechanismus der Infektion der Galle hat nicht nur theoretischen Wert, sie hat auch praktische Bedeutung, und zwar einmal im Hinblick auf die immer noch offenen Fragen,

1. ob der Typhusbacillus imstande ist, pathologische Veränderungen der Gallenblasenschleimhaut, eine Cholecystitis typhosa, hervorzurufen,
2. ob diese chronische Entzündung der Gallenblasenschleimhaut die Ursache der so außerordentlich langen Persistenz der Typhusbacillen ist,
3. ob die dauernde Ausscheidung von Typhusbacillen bei den Typhusbacillenträgern dadurch ihre Erklärung findet.

Es liegt auf der Hand, daß diese Fragen bei den Bestrebungen, die Typhusbacillenträger von ihren, die Mitwelt gefährdenden Keimen zu befreien, nicht außer acht gelassen werden dürfen. Denn handelt es sich nur um eine Ausschwemmung von Typhusbacillen aus der Leber in die Gallenblase, also lediglich um eine Galleninfektion, so ist die Möglichkeit vorhanden, durch galletreibende Mittel die Galle von ihren Bacillen zu befreien. Ungleich schwieriger für die Therapie liegen dagegen die Verhältnisse, wenn eine chronische Cholecystitis typhosa mit Vorhandensein von Typhusbacillennestern in der Gallenblasenschleimhaut oder in der Leber die Regel ist. Eine genaue Kenntnis des Mechanismus der Gallenblaseninfektion und der histologischen Verhältnisse, die durch den Typhusbacillus in der Gallenblasenwand und der Leber geschaffen werden, vor allem die Feststellung, wie häufig derartige Veränderungen bei Typhusrekonvaleszenten zurückbleiben, erscheint daher durchaus angebracht und für die Therapie der Typhusbacillenträger notwendig.

Die Befunde von Jos. Koch sind von einer Reihe von Autoren bezweifelt worden; die meisten wenden ein, daß es sich bei dem von ihm

veröffentlichten Fall um eine Ausnahme gehandelt habe, dem eine praktische Bedeutung nicht beizumessen sei. In einer ausführlichen Besprechung hat Eugen Fraenkel im Jahre 1910 zunächst einen ablehnenden Standpunkt eingenommen, in dem er dem Typhusbacillus die Fähigkeit, Alterationen irgendwelcher Art hervorzurufen, absprach. In neuerer Zeit hat er diese Auffassung erheblich eingeschränkt, denn er sagt: „Bei weitem am häufigsten scheinen nach den bis jetzt vorliegenden Mitteilungen Typhus- und vor allem Paratyphus B-Bacillen als Erreger von entzündlichen Prozessen im Gallenapparat in Betracht zu kommen.“

Die Paratyphusbacillen scheinen mir als Ursache von Gallenblasenerkrankungen jedoch keine besondere Rolle zu spielen.

Denn die Paratyphus B-Infektion, durch die das Heer am Ende des Krieges stark durchseucht war, ist fast spurlos verschwunden; das lokale Aufflackern von Masseninfektionen fällt vollkommen in den Rahmen gelegentlicher Herdinfektionen vor dem Kriege. Diese Infektionsquelle ist gegenüber der des Typhus abdominalis also unbedeutend klein. Schottmüller äußert sich zu diesem Thema: „Indes öfters als man nach dem Sektionsbefund annehmen sollte und häufiger als die Erfahrung bedeutender Kliniker vermuten ließ, scheint uns im Verlaufe des Typhus oder einer späteren Zeit eine Gallenblasenentzündung, Cholecystitis, vorzukommen.“

Bei der Wichtigkeit des Gegenstandes habe ich auf Anregung von Jos. Koch versucht, die strittigen Fragen an einer Reihe von Fällen zu studieren und zu klären. Im ganzen verfüge ich über 10 Fälle, die ich auf der Infektionsabteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses (Prof. Friedemann) klinisch zu beobachten Gelegenheit hatte. Sämtliche Fälle sind nicht nur obduziert, sondern auch bakteriologisch im Leben und nach dem Tode untersucht worden. Bei allen Fällen hat eine genaue histologische Untersuchung der Gallenblase stattgefunden. Im folgenden gebe ich zunächst kurz die Krankengeschichten mit der Schilderung des histologischen Befundes der Leber und der Gallenblase wieder, um in einer kurzen epikritischen Besprechung das Wesentliche eines jeden Falles hervorzuheben.

Fall 1. Albert G., 37 Jahre alt, erkrankt am 20. VIII. 1919; gestorben am 15. IX. 1919.

Anamnese: o. B. Status: reduzierter Ernährungszustand; Herz o. B.; Lunge einige bronchitische Geräusche; Leib: vereinzelte Roseolen, Leber nicht palpabel. Keine Schmerzhaftigkeit in der Gallenblasengegend; Milz: hart und stark vergrößert. Im Blut bei Gallenanreicherung Typhusbacillen positiv.

Pat. verfällt von Tag zu Tag mehr. Die katarrhalischen Erscheinungen nehmen beträchtlich zu. Die Roseola wird sehr üppig. Die einzelnen Efflorescenzen sind auffallend klein. Am 15. IX. 1919 Exitus letalis.

Autopsie: Typische Milz, markige Schwellung und teilweise Geschwürsbildung besonders an der Ileocöcalklappe. Lunge: hyperämisch, Bronchien



gerötet und mit Schleim bedeckt. Einige bronchopneumonische Herde. Leber von normaler Größe, gelblich und etwas brüchig.

Die Gallenblase wird in toto in Formalin gelegt, nachdem die Galle entfernt und durch Formalin ersetzt worden ist. Aus der Galle und dem Lebergewebe werden Typhusbacillen in Reinkultur gezüchtet.

Für den Nachweis der Typhusbacillen im Gewebe und in der Gallenblase benutzt Jos. Koch folgende Färbungen:

1. Mit Carbolthionin 1,0 g Thionin Grübler, Leipzig, in 100,0 ccm 50% Alkohol in heißem Wasserbade gelöst.

- Von dieser Stammlösung . . . . . 10 ccm
- 1 proz. Carbolwasser . . . . . 100 „

Dauer der Färbung 24 Stunden, Differenzierung der Schnitte in steigendem 60%, 70%, 80%, 96% absolutem Alkohol. Xylol-Canadabalsam.

Bacillenhaufen tiefblau, Gewebe blau gefärbt.

2. Mit Methylgrün-Pyronin (Pappenheim):

- Methylgrün 00 Grübler . . . . . 1,5 g
- Pyronin . . . . . 2,5 g
- Alkohol 96% . . . . . 25,0 ccm
- Glycerin . . . . . 200,0 ccm
- 0,5 proz. Carbolwasser . . . . . 1000,0 ccm

Färbung 24 Stunden, differenzieren wie bei 1.

Bacillenherde tiefrot, Gewebe hellrot, Kerne bläulich.

3. Mit Eosin-Methylenblau in der Modifikation nach Lentz. Eosin: 0,5 g Eosin extra B. Höchst; 100,0 ccm Alkohol 60%, Färben 1 Minute, kurzes Abspülen in Wasser.

Dann Methylenblau: 30 ccm gesättigte alkoholische Lösung von Methylenblau, 100,0 ccm Kalilauge 0,01%. Färben 1 Minute, Abspülen in Wasser, dann Differenzieren zuerst in alkalischem Alkohol (30 ccm Alkohol absolut., 5 Tropfen 1 proz. Lösung von Natronlauge in Alkohol absolut.), dann in saurem Alkohol (30 ccm Alkohol absolut. + 1 Tropfen 50 proz. Essigsäure. Absolut. Alkohol-Xylol-Canadabalsam).

Herde tiefblau, Binde- und Muskelgewebe rot.

Ich kann die Angaben Jos. Kochs über die Zuverlässigkeit dieser Färbungen für den Nachweis der Bacillen in der Gallenblase bestätigen.

Vor der Besprechung der mikroskopischen Befunde muß ich eine allgemeine Bemerkung einflechten. Die Beurteilung der mikroskopischen Schnitte der Gallenblase ist mit gewissen, nicht zu unterschätzenden Schwierigkeiten verknüpft. Darüber sind sich alle Autoren einig, daß die schnell einsetzende postmortale Veränderung der Gallenblase feinere Differenzierungen nach längerem Liegen der Leiche unmöglich macht. Um so überzeugender sind dann jene Befunde, die trotz des fast unvermeidbaren Fehlers eine so grobe anatomische Veränderung darbieten, daß kein Zweifel an einem spezifischen pathologischen Prozeß aufkommen kann. Auf schlechte Färbbarkeit, Mangel des Epithels der Zotten lege ich also keinen entscheidenden Wert.

**Mikroskopischer Befund von Fall 1.**

Leber zeigt sehr ungleichmäßige Färbung der Läppchen; neben normalen Stellen zahlreiche, auffallend helle, fast kreisrunde Stellen diffus in der Leber zerstreut. Einige Herde von kleinzelliger Infiltration und mehrere tiefblaue Flecken.

Die hellen Partien halten sich nicht streng an bestimmte Bezirke der Läppchen, nehmen aber im allgemeinen die Peripherie ein. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man, daß fast sämtliche Leberzellen zerstört sind und an ihre Stelle ein

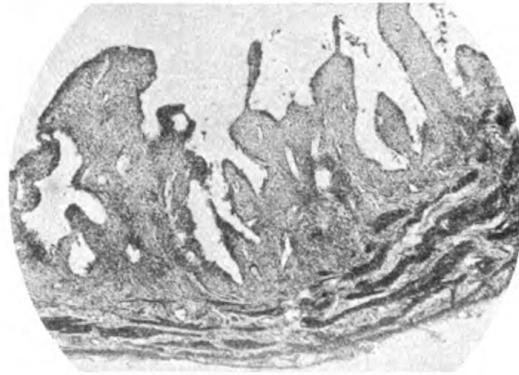


Abb. 1. Gewucherte Zotten in Gallenblase.

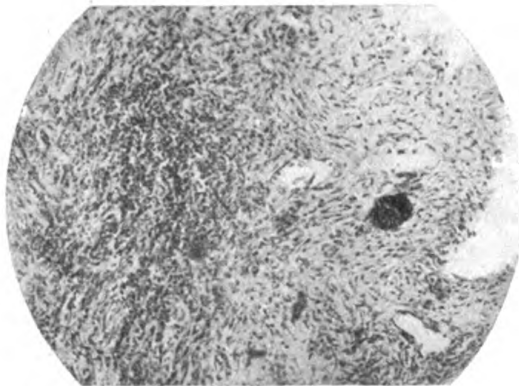


Abb. 2. Frischer Bacillenherd an der Basis einer Gallenblasenzotte. Darunter kleinzellige Infiltration in der Submucosa.

wenig differenziertes Gewebe mit matter Färbung getreten ist, das sich aus kleinen Zellen von lymphocytärem Typ, aus Zellen mit länglichem, z. T. wurstförmigem Kern, Zelltrümmern und Gallenpigment zusammensetzt. Eingefaßt werden diese Aufhellungen von normalem Gewebe. An manchen Stellen sind diese Partien so zahlreich, daß man bis 7 in einem Gesichtsfeld (60 fache Vergrößerung) sehen kann.

Die kleinzelligen Infiltrationen scheinen im periportalcn Bindegewebe nur wenig von der Norm abzuweichen.

Die tiefblauen Flecken sind regellos im Gewebe verstreut. Sie haben keine bestimmte Gestalt und lösen sich bei starker Vergrößerung in Bacillen auf, die bald zopfartig, bald mehr diffus zwischen den intakten Leberzellen liegen. Eine nähere Beziehung zu Blutgefäßen oder Gallengängen ist nicht ersichtlich. In einigen Gallengängen spärliche Bacillen.

Gallenblase: Auf den ersten Blick fallen die starken Zottenwucherungen auf, die sowohl durch ihre Höhe als auch Breite imponieren, teilweise ganz bizarre Formen angenommen haben und weit ins Lumen vorspringen. [Siehe Abb. 1 (20fache Vergrößerung).] Die Wucherung umfaßt nicht alle Zotten gleichmäßig, man findet stark vergrößerte neben normalen, die schon gewöhnlich untereinander Größenunterschiede zeigen. Die Zotten sind fast durchweg ohne Epithel, das größtenteils abgerissen im Lumen liegt. Die Kernfärbung der Zotten ist um so schlechter, je näher dem Lumen das Gewebe liegt. An der Basis der Zotten, z. T. auch in der Submucosa finden sich kleinzellige Infiltrationen in Form von kleinen Haufen, manchmal kreisrund, manchmal in Zügen bis tief in die Serosa reichend. Sie bestehen durchweg aus kleinen Lymphocyten. [Siehe Abb. 2 (80 fache Vergrößerung.) Der schwarze Fleck ist ein frischer Bacillenhaufen.]

wenig differenziertes Gewebe mit matter Färbung getreten ist, das sich aus kleinen Zellen von lymphocytärem Typ, aus Zellen mit länglichem, z. T. wurstförmigem Kern, Zelltrümmern und Gallenpigment zusammensetzt. Eingefaßt werden diese Aufhellungen von normalem Gewebe. An manchen Stellen sind diese Partien so zahlreich, daß man bis 7 in einem Gesichtsfeld (60 fache Vergrößerung) sehen kann.

Die kleinzelligen Infiltrationen scheinen im periportalcn Bindegewebe nur wenig von der Norm abzuweichen.

Die tiefblauen Flecken sind regellos im Gewebe verstreut. Sie haben keine bestimmte Gestalt und lösen sich bei starker Vergrößerung in Bacillen auf, die bald zopfartig, bald mehr diffus zwischen den intakten Leberzellen liegen. Eine nähere Beziehung zu Blutgefäßen oder Gallengängen ist nicht ersichtlich. In einigen Gallengängen spärliche Bacillen.

Gallenblase: Auf den ersten Blick fallen die starken Zottenwucherungen auf, die sowohl durch ihre Höhe als auch Breite imponieren, teilweise ganz bizarre Formen angenommen haben und

In den Zotten fallen zahlreiche dunkle Flecken auf, die kreisrund oder oval sind und sich scharf gegen die Umgebung absetzen. Sie variieren sehr in der Größe und sind in verschiedener Höhe der Zotten verteilt, manchmal nur durch eine dünne Epithellage vom Lumen getrennt. Die Haufen bestehen aus Bacillen. Innerhalb dieser Nester sieht man keine Gewebszellen und keine Zelltrümmer, nur Bakterien. Bei starker Vergrößerung erkennt man einige ganz kleine Häufchen in Spalten, die sich hin und wieder verzweigen und ganz den Eindruck von Capillaren machen. In den tiefen Partien der Submucosa, Muscularis und in der Serosa finden sich keine Bacillen. (Siehe Abb. 3, 4.)

**Epikrise:** Der Fall ist ausgezeichnet durch zahlreiche Typhusbacillennester in der Leber und reichliche Nekrosen, in denen Typhusbacillen nicht zu erkennen sind; ferner in der Gallenblase durch Bacillenhaufen in den einzelnen Zotten, vor allem aber durch eine reichliche Zottenwucherung und kleinzellige Infiltration, die besonders an der Basis der Zotten festzustellen ist.

**Fall 2.** Bertha K., 28 Jahre alt, krank vom 2. IX. 1919 bis zum 8. X. 1919. Leber zeigt außer einigen Nekrosen nichts Pathologisches, auch konnte ich hier keine Bacillen finden. Die Gallenblase weist weder Veränderungen noch Bacillenherde auf. Bei der bakteriologischen Untersuchung waren Typhusbacillen aus der Galle gezüchtet worden.

**Fall 3.** Paul H., 30 Jahre alt; erkrankt 4. IX. 1919, gestorben 15. X. 1919.

**Anamnese:** Immer gesund, seit 4. IX. 1919 Durchfälle.

**Befund:** Mittelkräftiger Mann; auf Tonsillen und Zäpfchen stecknadelkopfgroße flache Ulcerationen, Lunge, Herz o. B. Leib: Roseolen reichlich, Milz gut palpabel, Leber nicht fühlbar. 13. IX.

Widal 1 : 200; Bacillen bei Galleanreicherung positiv. 25. IX. 1919 zunehmende Besserung, Milz noch gut palpabel. 2. X. 1919 Pat. schwer krank, benommen. 12. X. Kollaps, Puls kaum fühlbar, Stuhl ohne Blutbeimengung. 18. X. Exitus letalis.

**Autopsie:** Darmblutung, Kolon von braunschwarzen Blutmassen ausgefüllt. Sehr zahlreiche große gereinigte Darmgeschwüre neben kleinen, im Zustande der markigen Schwellung befindlichen Follikeln. Aus Leber und Gallenblase wurden Typhusbacillen gezüchtet.

**Mikroskopisches Bild:** Leber zeigt mikroskopisch ein Bild, das

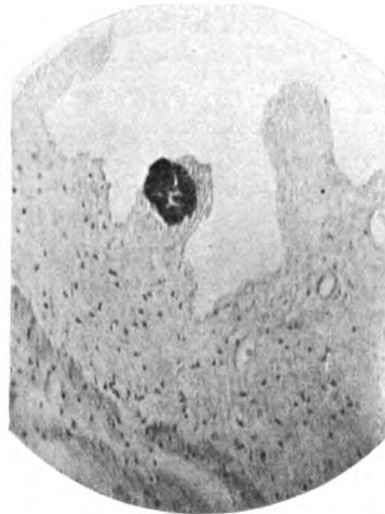


Abb. 3. Bacillenherd auf der Höhe einer Gallenblasenzotte vor dem Durchbruch in das Lumen.

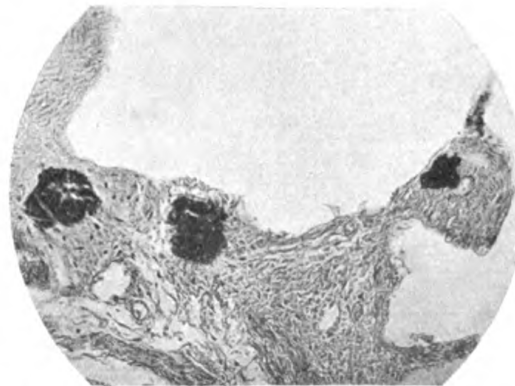


Abb. 4. Drei große Bacillenhaufen nebst einem kleinen Bacillenherd rechts oben auf der Spitze der Zotte.

sehr an Fall 1 erinnert, also zahlreiche Nekrosen nebst einigen Bacillenhaufen von oben beschriebener Form.

Gallenblase: Plumpe, breit aufgesetzte, weit ins Lumen vorspringende Zotten mit Zellinfiltrationen an der Basis. Auch hier imponieren die Bacillenherde erstens durch ihre Größe und zweitens durch ihre Zahl (reichlicher wie in Fall 1). Sie liegen in verschiedener Höhe der Zotten; einige deutlich in feinen gefäßartigen Lumina. Die Bacillenhaufen stehen, wie auch in Fall 1, in keiner Beziehung zur Größe der Zotten, denn man findet mitunter

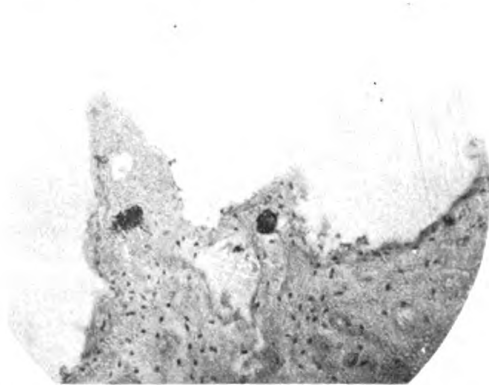


Abb. 5. Zwei kleine Bacillenhaufen in den Zotten.



Abb. 6. Ein sehr großer Bacillenhaufen von einer dünnen Epithellage gegen das Lumen abgegrenzt.

kleine Nester in gewaltigen Zotten, andererseits enorme Haufen in Zotten von normaler Größe. [Siehe Abb. 5, 6 (80fache Vergrößerung).]

Fall 4. Walter W., 18 Jahre alt; Aufnahme 16. IX. 1919; gestorben 7. X. 1919.

Anamnese: Vor 2 Wochen erkrankt, starke Durchfälle. Status: Graziler Körperbau, unterernährt, starke Cyanose der Wangen und Lippen. Der ganze Körper ist mit flohstichartigen Petechien bedeckt (Flohstiche?). Lunge: o. B. Herz o. B. Leib aufgetrieben, nicht druckschmerzhaft, Leber nicht palpabel, Milz fühlbar. 20. IX. Typhusbacillen bei Gallenanreicherung positiv. Petechiales Exanthem besteht aus stecknadelkopfgroßen Blutungen und einzelnen größeren Blutflecken. Zustand verschlimmert sich von Tag zu Tag, am 7. X. 1919 Exitus.

Sektionsbefund: Großer Milztumor, im Darm zahlreiche, größtenteils gereinigte Geschwüre. Ödem an der Ileocöcalclappe. Bronchopneumonie, Lungenödem. In der Gallenblase Typhusbacillen, wenige Kolonien.

Mikroskopischer Befund. Leberzeichnung normal, etwas

Fettinfiltration um die Vena centralis. Nur wenige Nekrosen, einige als dunkle Flecken imponierende Bacillenhaufen. Auffallend sind die häufig diffus zwischen den Leberzellen liegenden Typhusbacillen, die häufig in besonders langen Exemplaren vertreten sind. An einer Stelle ist das Gewebe schleierförmig von Bacillen überzogen. Sowohl in der Vena centralis wie in der Vena portae hin und wieder einige Bacillen.

Gallenblase: Zotten nicht vergrößert, z. T. noch mit kernhaltigem Epithel bedeckt. In der Subserosa und Serosa sieht man feine runde und ovale Querschnitte von kleinen Gefäßchen, die manchmal S-förmig getroffen sind und die bei Eosin-Methylenblaufärbung mit einem zarten lockeren bläulichen Schleier ausgefüllt sind. Bei starker Vergrößerung sieht man im Inneren dieser Gefäße

(Elasticafärbung) sehr viele Typhusbacillen. Auch die Zotten zeigen an vielen Stellen diesen bläulichen Ton. Überall Bacillen in feinen Häufchen, locker die Zottencapillaren ausfüllend. In einigen Gefäßchen sind neben Bacillen rote Blutkörperchen vorhanden.

**Epikrise:** In diesem Falle im Strom festgehaltene und vielleicht postmortal mäßig angereicherte Bacillen, die genau die Bahn ihrer Einschwemmung zeigen. Von Wichtigkeit ist die Feststellung, daß ich außer der Leber in anderen Capillaren (Milz, Niere, Lymphdrüse, Muskel) keine Bacillen gefunden habe, und daß in der Galle selbst nur wenige Bacillen vorhanden waren.

**Fall 5. Radl.** Vierte Krankheitswoche, konnte nicht verwandt werden, da bereits sehr starke kadaveröse Veränderungen in Leber und Gallenblase vorhanden waren. Soweit ersichtlich starke Fettinfiltration um die Vena centralis, keine Bacillenhäufen, Gallenblase zeigt keine Kernfärbung, gleichmäßige grüngelbe Verfärbung, keine Bacillennester; in einigen Gewebsspalten einige Bacillen, auf der Schleimhaut liegen reichlich Bacillen.

**Fall 6. Paul L., 47 Jahre alt.**

**Anamnese:** Sonst gesund, am 17. IX. 1919 bettlägerig; seit 2 Tagen Ausschlag, Verstopfung.

**Status:** Mittelkräftiger Mann, Lunge, Herz o. B. Abdomen: weich, etwas aufgetrieben, nirgends druckschmerzhaft. Milz vergrößert, sehr üppiges kleinfleckiges Exanthem, Efflorescenzen stehen sehr dicht beieinander. 24. IX. Roseolen ganz außerordentlich stark ausgebreitet. 25. IX. Pat. völlig aphonisch. Stridor (Laryngitis sicca). Typhusbacillen bei Gallenreicherung positiv. Am 27. IX. Roseolen ganz abgeblaßt, Zustand zusehends schlechter. 28. IX. Exitus.

**Sektionsbefund:** Großer Milztumor, Darm ausgedehnte markige Schwellung im Ileum, oberhalb der Ileocöcalklappe einzelne beginnende Ulcera. Im Larynx Trachea starke Rötung mit kleinen Blutungen.

**Mikroskopisches Bild:** Die Leber erinnert sehr an Fall 1; zahlreiche Nekrosen und Bacillenhäufen. Bei van Giesonfärbung verstärkte Gitterfasern. In einem Präparat sieht man ein kleines Häufchen in einer Nekrose liegen. Man sieht hier noch vereinzelt Leberzellen mit sehr schlecht gefärbten Kernen und kernlosen Zellen neben Lymphocyten und Zelltrümmern liegen. In der Gallenblase sind die Zotten nur mäßig vergrößert, erreichen jedenfalls nicht die Größe wie bei Fall 1 und Fall 3. Kleinzellige Infiltrationen in der Serosa, besonders in der Nähe der Leberkapsel. Besonders zahlreich sind in diesem Falle die Bacillenhäufen, vor allem im Collum der Gallenblase (hier sind normalerweise die Zotten feiner als im Fundus und gehen häufig Verbindungen untereinander ein). Hier treiben sie keulenförmig manche Zotten auf, an anderer Stelle beulen sie das Epithel weit ins Lumen vor; man hat häufig den Eindruck, daß diese Häufen bald ins Lumen durchbrechen müßten. Hin und wieder findet man Häufchen knospenartig hoch an der Spitze einer Zotte sitzend. Die Größe ist sehr verschieden, schwankend zwischen kaum sichtbaren bis bohnen großen Herden (60fache Vergrößerung).

**Fall 7. Frau Sch., 56 Jahre alt.** In der fünften Woche an Bronchopneumonie gestorben. Der Fall ist durch eine Lebereirrhose kompliziert. Hier sind Leber und Gallenblase sofort nach dem Tode herausgenommen und fixiert worden. Nur bei starker Vergrößerung hin und wieder einige Bacillen (4—7) zwischen den Leberzellen liegend; auffallend stark waren hier die erweiterten Gallengänge angefüllt, in denen man schon bei frisch fixierten Präparaten bei 60facher Vergrößerung deutlich Bacillenhäufen sehen konnte. [Abb. 7 (80fache Vergrößerung).] Die Gallenblase bot ein normales Bild mit gut erhaltenem Epithel. In den später fixierten Leberstückchen einige Bacillenhäufen.



Fall 8. Wanda K., 17 Jahre, 20. XI. 1920 bis 14. 12. 1920. Ein mit eitriger Meningitis komplizierter Fall. Im Eiter waren neben Streptokokken Typhusbacillen gefunden worden. Leber und Gallenblase zeigten nichts Besonderes.

Fall 9. L. P., 18 Jahre, 10. XII. krank bis zum 18. XII. 1920. Ein sehr schwerer und klinisch foudroyant verlaufener Fall mit sehr üppiger Roseola. In Leber und Gallenblase nichts Pathologisches.

Fall 10. Pol. stellte sich nachträglich als Paratyphus-B heraus.

Was zuerst in den Präparaten der Fälle 1, 3, 4, 6, 8 auffällt, sind die beschriebenen Bakterienhaufen in der Leber. Über ihre Entstehung hat sich zuerst Eug. Fraenkel eingehend geäußert; er kommt zu dem Schluß, „daß die für Typhus charakteristischen Häufchen intravasculäre, und zwar durch postmortale Vermehrung vital in die Blutbahn eingedrungener Typhuskeime entstandene Bacillenlager repräsentieren“. Dieser Ansicht kann man insofern beipflichten, als eine postmortale

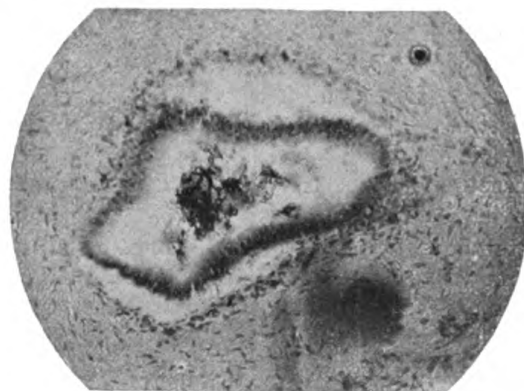


Abb. 7. Ein Bacillenhaufen in einem erweiterten Gallengang.

Wucherung von Typhusbacillen möglich erscheint und so eine Vergrößerung von Bacillenherden eintreten kann. Voraussetzung aber ist, daß bereits ein Bacillenherd im Gewebe vorhanden ist; denn sonst müßten sich doch auch die oft so zahlreich vorhandenen Typhusbacillen in den Capillaren und Gallengängen postmortal vermehren und Haufen bilden, zumal hier die Bedingungen der Vermehrung

doch nicht schlechter sind als im Gewebe. Auch die Tierversuche Chiarolanzas, der eine ähnliche Lagerung der Typhusbacillen in der Gallenblasenschleimhaut wie beim Menschen bei intravenöser Injektion beim Kaninchen sah, lassen die Annahme gerechtfertigt erscheinen, daß die Haufenbildung ein vitaler Vorgang ist. Andererseits zeigen intakte Leberzellen mit gut erhaltenem Kern innerhalb eines Haufens, daß wohl eine postmortale Vermehrung stattgefunden hat. Nur selten findet man Bacillen (Fall 6) in einer beginnenden Nekrose liegen.

Von verschiedenen Seiten werden diese Nekrosen nicht als Ausdruck eines Reaktionsproduktes zwischen Gewebe und seßhaft gewordenen Bacillen angesehen, sondern ihre Entstehung auf Toxinwirkung zurückgeführt, und zwar aus dem Grunde, weil man fast nie Bacillen in den Nekrosen findet. Es ist jedoch eine auffallende Tatsache, daß diese Nekrosen experimentell bei Tieren durch intravenöse Injektion von lebenden Typhusbacillen, nicht aber durch abgetötete oder durch Toxine erzeugt werden können, was doch darauf schließen läßt, daß

es eben die lebenden Bacillen sind, die die Nekrosen in der Leber hervorrufen. Eine Nekrose ist eben der Ausdruck eines abgelaufenen und abgeschlossenen Prozesses, dem in Wechselwirkung sowohl die Bacillen als auch die Leberzellen zum Opfer gefallen sind. Gräff weist besonders darauf hin, daß die Typhusbacillen sehr schnell in der Leber an Ort und Stelle bakteriolytisch untergehen und daß man in den Nekrosen nur selten Bacillen findet, ein Beweis, daß dem Lebergewebe in hohem Maße die Eigenschaft innewohnt, Typhusbacillen zu vernichten. Obwohl das Vorkommen in Bacillennestern die häufigste Form der Bacillenanhäufung in der Leber ist, gibt es doch auch Fälle (Fall 4), bei denen die Bacillen mehr diffus in der Leber zerstreut vorkommen, hier in auffallend langen Exemplaren zwischen den Leberzellen liegend.

Die Gründe für dieses verschiedenartige Verhalten und Fortwuchern sind unklar; man muß sich vorerst mit der Feststellung dieser Tatsache begnügen.

Die pathologischen Veränderungen in der Leber finden in der obengeschilderten Nekrosen ihren spezifischen Ausdruck. Ihre Zahl und Umfang können sehr variieren; werden sie jedoch so zahlreich, daß man bis auf sieben Nekrosen in einem Gesichtsfeld stößt, so muß man das als eine ernste Schädigung des Parenchyms ansehen. Neben den Nekrosen finden sich kleine Rundzelleninfiltrationen (lymphomatöse Knötchen), die ihren Sitz im periportalen Bindegewebe haben; sie sind im allgemeinen jedoch viel spärlicher wie die Nekroseherde im Lebergewebe. Da ich Typhusbacillen in den Rundzellinfiltraten nicht nachweisen konnte, so mag es dahingestellt bleiben, ob ihre Entstehung auf wenn auch spärliche Typhusbacillen zurückzuführen ist. Baumgarten nimmt eine derartige Entstehung für wahrscheinlich an. (Näheres über die Histologie der Nekrosen und Zellinfiltrationen siehe bei Gräff und Jaffé.)

Ich gehe jetzt auf die Verhältnisse in der Gallenblase genauer ein. Beim Vergleich der Bacillennester mit denen der Leber lehrt der erste Blick, daß hier ein wesentlicher Unterschied in der Konfiguration der Bacillenhaufen vorhanden ist. Während die Haufen in der Leber keine bestimmte Form zeigen, sondern bald zopfartig zwischen den Zellen liegen, bald mehr schleierartig das Gewebe überwuchern, sind die Haufen in den Zotten scharf gegen das Gewebe abgesetzt.

Wie gelangen die Bacillen in die Zotten? Wie kann man diese Haufenbildungen erklären? Zwei Wege wären in Erwägung zu ziehen: 1. vom Lumen der Gallenblase aus und 2. hämatogen durch Einschwemmung der Bacillen in die Capillaren der Zotten. Lange und Roos haben erwiesen, daß bei peinlichster Technik die in die Gallenblase injizierten Typhusbacillen nicht in die Blutbahn gelangen. Das intakte Epithel scheint also einen starken Wall gegen das Eindringen der Typhusbacillen in die Wand

der Gallenblase zu bilden. Wenn andere Untersucher kurz nach der Injektion von Typhusbacillen in die Gallenblase von Kaninchen Bacillen im Blute gefunden haben, so kann dies vielleicht dadurch erklärt werden, daß in den Versuchen der Stichkanal nicht sofort abgeklemmt und abgebunden wurde, worauf Roos und Lange den größten Wert legen. Die Infektion der Galle auf dem umgekehrten Wege — nämlich durch die Injektion von Typhusbacillen in die Blutbahn — ist experimentell ganz sichergestellt (Blackstein, Welch, Dörr, Chiarolanza, Lange und Roos). Welche Rolle die Leber bei der Ausscheidung der Typhusbacillen spielt, soll noch später kurz gestreift werden.

Chiari hat die Behauptung aufgestellt, daß die Bacillenhaufen in der Weise entständen, daß postmortal Bacillen aus der Galle durch das Epithel in die Schleimhaut einwandern. Dieser Auffassung kann man die Frage entgegenhalten: „Warum dringen die Bacillen nicht diffus in die frei in der Gallenblase flottierenden Zotten hinein, sondern gruppieren sich in Haufen? Warum verlassen die Bacillen das für ihr Wachstum optimale flüssige Medium, die Galle, um auf einem weniger günstigen Nährboden sich einzunisten, zumal die Typhusbacillen nach der Ansicht von Knauer ‚im allgemeinen nur geringe Neigung zu infiltrativer Durchwucherung des Gewebes zeigen‘?“

Auf Grund dieser Erwägungen muß ich also die Annahme einer postmortalen Invasion der Typhusbacillen in die Gallenblasenwand ablehnen, halte vielmehr die Erklärung der intravitalen hämatogenen Entstehung der Herde für zutreffend. Wie schon oben angedeutet, haben die Bacillenherde in der Gallenblasenwand eine scharf gegen die Umgebung abgesetzte Kreis- oder Ovalform. Man sieht niemals im Gegensatz zur Leber intakte Gewebszellen oder Trümmer derselben in den Haufen liegen, und da außerdem das Gewebe nicht auseinandergedrängt ist, so nehme ich das als Beweis an, daß die Bacillen nicht im Gewebe selbst, sondern in Gewebslücken — Capillaren — liegen. Außerdem lege ich auf folgenden Hinweis besonderen Wert. Manche Haufen liegen dicht unter dem Epithel und treiben es beulenförmig auf. Es ist nicht einzusehen, warum die Bacillen nicht in benachbarte Zotten eindringen, sondern nur an einer circumscribten Stelle das Epithel vorbeulen. Offenbar liegen sie hier von einer Wand umgeben, die ihrer Ausdehnung Halt gebietet und die sie dann an der dünnsten Stelle vortreiben.

Wie wenig die Bacillen der Typhusgruppe die Fähigkeit besitzen, postmortal das Gewebe zu durchwandern, zeigt am besten die Abb. 8. Hier handelt es sich um einen Fall von Paratyphus B, der mit dem Urin Unmengen von Paratyphus B-Bacillen ausgeschieden hatte. Wir sehen auf dem Bild eine von zahlreichen mit dunklen Massen ausgestopften Glomerulusschlingen, die genau die Windungen des Capillarnetzes wiedergeben. Die dunklen Massen bestehen aus zahllosen Para-



typhus B-Bacillen. Ich habe nun in keinem der zahlreichen Präparate, in denen die Bacillen geradezu einen Ausguß der Glomerulusschlingen und Tubuli recti bilden, sie das Endothel der Capillaren und Nierenkanälchen durchwandern und sich schrankenlos im Gewebe ansiedeln gesehen. Was dem viel beweglicheren Paratyphus B-Bacillus nicht zukommt, darf man auch schwerlich für den Typhusbacillus annehmen wollen. Zu erwähnen wäre noch, daß bei diesem Falle die Nieren ca. 4 Stunden nach dem Tode in Formalin eingelegt wurden.

Schon der Umstand, daß die Bacillenhäufen in ihrer Größe so verschieden sind, deutet darauf hin, daß auch vor dem Tode Mengenunterschiede hier gewesen sein müssen. Ich möchte hier noch einmal betonen, daß eine Abhängigkeit zwischen Größe der Zottenwucherung und Größe der Bacillennester nicht besteht, wie das auch die Abbildungen zeigen.

Was die pathologischen Veränderungen der Gallenblase selbst angeht, so geben besonders Fall 1 und Fall 3 zwei ausgezeichnete Beispiele für eine primäre Schädigung der Gallenblasenschleimhaut durch Typhusbacillen; auch Fall 6 ist hier einzureihen, wenn auch die Zottenwucherungen nicht so groß und ausgedehnt sind. Gegenüber dem Einwand, daß es sich hier vielleicht doch nur um eine sekundäre Aufpfropfung von Typhusbacillen auf pathologisch schon verändertes Gewebe handelt, kann man auf die umfangreichen spezifischen Veränderungen in der Leber hinweisen. Diese beiden Prozesse gehen gleichzeitig vor sich und lassen genau den ursächlichen Zusammenhang erkennen. Die Art der Veränderung will ich allgemein als *Zottenwucherung* bezeichnen, will es aber dahingestellt sein lassen, wie weit es sich um entzündliche, wie weit um hyperplastische Prozesse handelt. Ich möchte hier nebenbei betonen, daß der Typhusbacillus unter den pathogenen Mikroorganismen doch eine Sonderstellung einnimmt und eitrige Prozesse im allgemeinen dem Typhus etwas Wesensfremdes sind. Von einer eitrigen Entzündung habe ich in meinen Fällen nichts gesehen; es handelt sich um eine reine Typhusinfektion ohne sekundäre Beimischung von anderen Erregern. Ich habe auch das Glück gehabt, daß trotz starker Veränderungen der Schleimhaut in den drei Fällen kein noch so kleiner Gallenstein gefunden wurde, was bei positivem Befund gewisse Verlegenheiten bereitet hätte.

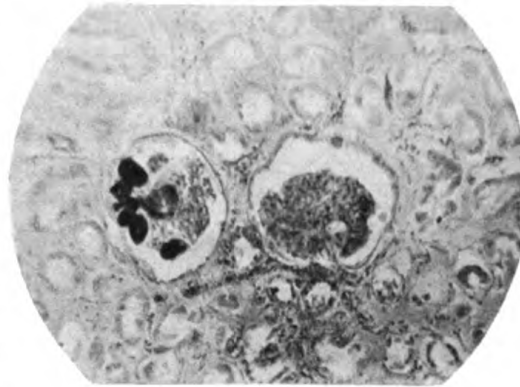


Abb. 8. Paratyphus B-Bacillen in einem Glomerulus.

Ich komme jetzt zur Beantwortung der Frage, wie die Bacillen in die Galle gelangen. Das intakte Epithel bildet einen starken Wall gegen das Austreten der Bacillen. Voraussetzung ist also eine leichte Durchlässigkeit oder ein Defekt des Epithels. Lokale Nekrosen begleiten die Typhusinfektion in Darm, Leber, Roseolen und Knochenmark. Da die Bacillenhaufen in der Gallenblase sehr häufig unter dem Epithel liegen, bedarf es nur einer ganz geringen Läsion, um eine Kommunikation nach dem Lumen zu schaffen und auf diese Weise die in der Gallenblase befindliche Galle zu infizieren. Da aber die Typhusbacillen in den Gefäßen der Leber vorhanden sind, so ist auch ohne weiteres zuzugeben, daß auch hier schon ein Übertritt von Bacillen in die Galle stattfinden kann, die mit dem Gallenstrom — dem Reservoir der Galle, der Gallenblase — zugeführt werden können. Allerdings spricht die periodische Ausscheidung großer Typhusbacillennengen, wie sie bei Typhusbacillenträgern gewöhnlich beobachtet werden, mehr für einen gelegentlichen Durchbruch von lokalen, in der Gallenblasenschleimhaut befindlichen Bacillennestern. Ob allerdings solche Bacillennester nicht auch in der Leber selbst vorkommen, ist noch eine offene Frage. Unwahrscheinlich ist es nicht, da ja nach operativer Entfernung der Gallenblase bei Dauerausscheidern die Ausscheidung von Typhusbacillen nicht aufhört, worüber Beobachtungen vorliegen. Wie deutlich man gelegentlich das Einschwemmen der Bacillen in die Capillaren beobachten kann, zeigt Fall 4. Es soll aber keineswegs behauptet werden, daß diesem Vorgange stets ein Seßhaftwerden der Bacillen im Gewebe mit pathologischen Veränderungen folgen muß. Warum dies in einem Falle stattfindet, in dem anderen nicht, ist wiederum eine offene Frage.

Auf jeden Fall glaube ich der Lehre von der primären hämatogenen Infektion der Gallenblase beim Typhus abdominalis eine weitere Stütze gegeben zu haben. Auch die Entwicklung der Gallenblase zum Dauerausscheidungsherd läßt sich dadurch ungezwungen erklären. In letzter Zeit deutet Knauer den Zusammenhang zwischen chronisch entzündeter Gallenblase und Dauerausscheider im Sinne Jos. Kochs und gibt zu, daß diese Auffassung das Wesen der Dauerausscheidung umfassend erklärt.

Nach den pathologischen Befunden könnte man für den Typhusbacillus ein allgemeines Gesetz aufstellen, daß er auf die Leberzellen degenerativ, auf das periportale Bindegewebe reizend und auf die Gallenblase proliferativ wirkt. Auch die experimentellen Versuche stützen diese Ansicht. Chiarolanza sah nach intravenöser Injektion von Typhusbacillen bei Kaninchen eine allgemeine Bindegewebswucherung im periportalen Bindegewebe, die so erheblich war, daß die einzelnen Leberläppchen vom Bindegewebe eingeschlossen wurden, wie es nor-

malerweise nur bei einzelnen Tieren, z. B. dem Schwein vorkommt. Die produktive Wucherung der Gallenblasenschleimhaut würde also der Wucherung des periportalen Bindegewebes in der Leber der Kaninchen gleichzustellen sein.

Warum es aber nur in einzelnen Fällen zu pathologischen Veränderungen der Gallenblasenschleimhaut, zur Zottenwucherung kommt, während sie in der Mehrzahl der Fälle ausbleibt, ist noch ein ungelöstes Rätsel. Möglicherweise spielt der Epidemiecharakter, die Virulenz des Erregers, vielleicht auch das Alter dabei eine Rolle. Bei meinen Fällen wurden die jüngsten Individuen frei von Gallenblasenveränderungen gefunden. Da nach statistischen Erhebungen die Frauen viermal so viel Dauerausscheider stellen als die Männer, so scheint beim weiblichen Geschlecht allerdings eine Disposition vorhanden zu sein. Meine Untersuchungen können in diesem Sinne nicht verwertet werden, weil unter den drei Fällen sich keine Frau befand. Welcher Art diese Disposition zum chronischen Haften des Typhusbacillus in der weiblichen Gallenblase ist, liegt ebenfalls noch im Dunkel.

Welche Schlußfolgerungen lassen sich aus dem pathologischen Befunde für die Chemotherapie der Typhusbacillenträger ziehen? Zunächst geht daraus hervor, daß Mittel, die nur eine galletreibende Wirkung haben, den Bacillenträger nicht von seinen pathogenen Keimen befreien können. Sie sind vielleicht imstande, durch eine lebhaftere Strömung der Galle die Typhuskeime aus den Gallengängen und der Gallenblase auszuschwemmen, aber auf die im periportalen Bindegewebe und in den gewucherten Zotten seßhaft gewordenen Bacillen dürften sie ebensowenig Einfluß haben, als auf die in den Capillaren befindlichen. Auch Arzneimittel, die eine spezifische Affinität zur Gallenblase und den Gallengängen haben, sind nicht imstande, den Bacillenträger keimfrei zu machen, da ja die ganze Leber mit ihrem Bindegewebe Sitz der Bacillen ist. Es müßten also schon Mittel sein, die die ganze Leber mit ihren Adnexen chemisch angreifen.

Endlich ist noch folgende Tatsache für die Frage der Heilung der Bacillenträger von Wichtigkeit. Autopsien von Bacillenträgern haben ergeben, daß auch das Knochenmark Aufenthaltsort von Typhuskeimen sein kann (s. Tabelle von Knauer). Die Zahl der in dieser Hinsicht positiven Fälle würde sich sicherlich noch wesentlich erhöhen, wenn bei den Sektionen das Knochenmark regelmäßiger, wie es bisher geschehen ist, untersucht würde. Auch von chirurgischer Seite sind Fälle von jahrelang nach der Infektion entstandenen Knochenabscessen, eine Reinkultur von Typhusbacillen enthaltend, beschrieben worden. Der Umstand, daß also auch im Knochenmark die Bacillen jahrzehntelang verweilen können, erschwert die Chemotherapie, die bisher haupt-

sächlich auf eine chemische Beeinflussung von Gallenblase und Leber eingestellt war, in hohem Grade.

Vielleicht aber kommt man auf diesem Gebiete weiter, wenn man sich den Gedankengang zu eigen macht, daß ein dauerndes Parasitieren des Typhusbacillus nur auf dem durch ihn veränderten Gewebe möglich ist. Mit der Rückbildung des kranken Gewebes zur Norm könnten vielleicht auch die Bacillen verschwinden. Dieser Gedanke macht keinen Anspruch auf Originalität; denn es ist ja eine alte und häufig angewandte Therapie, durch Medikamente die Gewebszellen und ihren Stoffwechsel derart zu beeinflussen und umzustimmen, daß sie im Kampfe mit dem Parasiten Sieger bleiben.

Für die gütige Anfertigung der Mikrophotogramme spreche ich Herrn Prof. Zettnow meinen verbindlichsten Dank aus.

---

#### Literaturverzeichnis.

- 1) Koch, Jos., Typhusbacillen und Gallenblase. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **62**. 1908. — 2) Chiarolanza, Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen der Typhusbacillen zu der Gallenblase und den Gallenwegen. Ebenda. — 3) Chiari, Über Typhus abdominalis und Paratyphus in ihren Beziehungen zu den Gallenwegen. Verhandl. der Deutschen Patholog. Gesellsch. 1908. — 4) Posselt, Beziehungen zwischen Leber, Gallenwegen und Infektionskrankheiten. Lubarsch-Ostertag 1919. — 5) Lange und Roos, Über den Befund von Typhusbacillen im Blut von Kaninchen nach Verimpfung in die Gallenblase. Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt **50**. 1917. — 6) Dörr, Experimentelle Untersuchungen über das Fortwuchern von Typhusbacillen in der Gallenblase. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **39**. 1905. — 7) Fraenkel, Eugen, Über Typhus abdominalis und seine Beziehungen zu den Gallenwegen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **20**, 898. 1909. — 8) Knauer, S., Beobachtungen über Typhusbacillenträger. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **85**, Heft 4. 1920. — 9) Gräff, Pathologisch-anatomische Beiträge zur Pathogenese des Abdominaltyphus. Arch. f. klin. Med. 1918. — 10) Uhlenhuth und Messerschmidt, Zur experimentellen Chemotherapie der Typhusbacillenträger nach der Galleninfektion. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 47. — 11) Jaffé, Hermann, Zur Histogenese der typhösen Leberveränderungen. Virchows Archiv 1920.

(Aus dem Institut f. allgemeine u. experimentelle Pathologie [Vorstand: Hofrat Prof. Dr. R. Paltauf] und dem staatl. serotherapeutischen Institute in Wien [Vorstand: Hofrat Prof. Dr. R. Paltauf].)

## **Beiträge zur Bakterienagglutination.**

### **I. Mitteilung.**

Von

**M. Eisler und F. Silberstein.**

Die Entdeckung Grubers und Durhams sowie Widals, daß Typhus- und Cholera bacillen von Patienten- und künstlich hergestellten Immuseris ausgeflockt werden, hat nicht nur für die Klinik große Bedeutung erlangt, sondern auch hervorragendes theoretisches Interesse erweckt. Infolgedessen ist über die Agglutination eine unübersehbare Zahl von Arbeiten erschienen, so daß dieses Thema zu den beststudierten der Immunitätsforschung gehört; um so mehr als dieser biologische Vorgang im Vergleiche zu den meisten anderen Serumreaktionen durch seine Einfachheit imponiert und sich ausschließlich *in vitro* abspielt. Dazu kommt, daß er weitgehende Analogien mit Phänomenen der in den letzten Jahren so eifrig gepflegten Kolloidchemie aufweist, so daß die physikalisch-chemische Betrachtungsweise gerade auf diesem Gebiete besondere Anerkennung gefunden hat. Die Agglutination zerfällt — wie bereits Bordet vor 20 Jahren gezeigt hat — in zwei Phasen, von denen die erste, die Bindung des Agglutinins an die Bakterien, als Adsorption aufzufassen ist, während die zweite die Ausfällung selbst umfaßt und von rein physikalischen Momenten abhängig zu sein scheint. Wenn auch diese Auffassung dem Wesen der Reaktion Rechnung trägt, so birgt die Agglutination auch heute noch eine Fülle von Problemen, besonders da auch die analogen Vorgänge in der Kolloidchemie noch keineswegs eindeutig geklärt sind. Dazu kommt, daß alle Immunitätsreaktionen ungleich schwerer zu erklären sind, da ihre Substrate lebenden Organismen entstammen, die sowohl ihrem Aufbau als ihrer chemischen Zusammensetzung nach nur mangelhaft erforscht sind. In diesen Verhältnissen ist es begründet, daß die experimentelle Bearbeitung der Bakterienagglutination immer neue Tatsachen hervorbringt und gerade dadurch zeigt, wie kompliziert die dabei in Reaktion tretenden Körper sind. So wurden in den letzten Jahren, im Anschluß an die Agglutination der *Proteus* „X“-Stämme durch Serum von Fleckfieberkranken, eine

Reihe von Beobachtungen gemacht, welche interessante und wichtige Details zur Bakterienagglutination geliefert und neue Einblicke in den agglutinogenen Bau des Bakterienleibes gewährt haben. Weil und Felix (1) haben bei den „X“-Stämmen bereits im Jahre 1917 zweierlei Koloniformen — die „O“- und die „H“-Form — nachgewiesen. Erstere die nicht hauchartig wachsende, isolierten sie aus alten Kulturen. Sie fanden dabei, daß diesen beiden Formen auch verschiedene Agglutinogene zukommen. Die „O“-Form besitzt nur einen kleinflockige Agglutinine hervorrufenden Rezeptor, die „H“-Form außer diesem noch einen „H“-Receptor, der großflockende Agglutinine bildet. Die letzteren wirken auch auf die gewöhnlichen Proteusstämmen, die kleinflockenden aber spezifisch nur auf die „X“-Stämme. Bemerkenswert ist ferner, daß im Serum von Fleckfieberkranken nur die spezifischen „O“-Agglutinine auftreten, während in einem durch Immunisierung mit „X“-Stämmen gewonnenen Serum beide Agglutinine nachweisbar sind. In einer weiteren Mitteilung (2) beschäftigen sich dieselben Autoren auch mit anderen nicht von Fleckfieberkranken stammenden Proteusstämmen und konnten auch bei diesen die Duplizität des Rezeptorenapparates nachweisen. Die Unterdrückung der schwärmenden Kolonien — also der „H“-Formen — gelang Braun durch Züchtung der Proteusstämmen auf Carbonsäureagar. Auf diesem entwickelten sich nur die „O“-Formen.

Auf einem anderen Wege kam Sachs zu einer Differenzierung der beiden Rezeptoren der „X“-Stämme. Er fand, daß „X19“-Bacillen nach Erhitzen auf 55° von Fleckfieberserum nicht mehr agglutiniert werden, ihre Ausflockbarkeit aber nach Erwärmen auf 60–80° wieder erlangen. Übereinstimmende Befunde liegen von Csepai und Schiff vor. Braun und Salomon haben durch Immunisierung von Kaninchen mit „X2“ und „X19“ sowie mit Proteusstämmen, die nicht von Fleckfieberkranken stammten, Antisera dargestellt. Die Agglutinationsresultate mit diesen Seris machten es wahrscheinlich, daß es sich nicht nur um quantitative Unterschiede zwischen den einzelnen Stämmen handelt, sondern daß den Stämmen der Proteusgruppe neben den gemeinsamen auch spezifische Rezeptoren zukommen. Auf Grund der oben erwähnten Befunde von Sachs haben Sachs und Schloßberger durch Immunisierung mit auf 80° erhitzten „X“-Bacillen Sera erhalten, die für die einzelnen Typen dieser Bakterien spezifisch waren und daher zu ihrer Differenzierung benutzt werden konnten.

Felix und Mitzenmacher haben in Ausnutzung der Sachsschen Befunde ebenfalls erhitze Bakterien zur Herstellung spezifischer Immunsera benutzt. Sie verwendeten dabei aber auf 100° erhitze Bakterien und wollen dadurch eine noch schärfere Spezifität erhalten haben. Weniger streng war die Spezifität der Sera, welche diese Autoren bei

Verwendung von Carbonsäure-Bakterien nach Braun erhielten. Sie kam, ähnlich wie bei den mit 80° Bakterien erzeugten Seris, vorwiegend bei der Agglutination, weniger bei der Bindung zum Ausdruck. Die auf Carbonsäureagar gezüchteten Proteusstämmen verlieren, wie Braun und Schäffer zeigen konnten, zugleich mit ihrer Beweglichkeit auch ihre Geißeln. Ähnliche Veränderungen erleiden Stämme, die auf „Hungeragar“, d. i. auf einem 2proz. Agar, der mit  $\frac{1}{10}$  Bouillon und  $\frac{9}{10}$  Wasser hergestellt ist, gezüchtet worden sind. Diese Bakterien verhalten sich nicht nur in morphologischer Hinsicht — wie auch aus den Untersuchungen von Jötten hervorgeht — ungefähr so wie die von Weil und Felix aus alten Kulturen gezüchteten „O“-Formen, sondern zeigen auch in ihrem agglutinatorischen Verhalten eine weitgehende Analogie mit diesen.

In richtiger Erkenntnis von der Bedeutung der bei der Proteusgruppe erhobenen Befunde haben Weil und Felix (3) analoge Untersuchungen auch bei anderen Bakterienarten angestellt. Sie konnten auch in der Tat bei einem von Neukirch isolierten, dem *B. suipestifer* nahestehenden *B. paratyphi*  $\beta$  einen doppelten Receptorentypus nachweisen. Die beiden Typen verhalten sich analog den bei den Proteusstämmen gefundenen; sie zeigen nämlich die gleichen Unterschiede in der Thermoresistenz ihrer Agglutinogene und dasselbe Verhalten bei der Züchtung auf Carbonsäureagar, bei der Agglutination und bei der Immunisierung.

Auch die Typhus-Paratyphus-Gruppe wurde von Weil, Felix und Mitzenmacher sowie von Weil und Felix (3) in dieser Hinsicht studiert. Dabei konnten sie bei den einzelnen Arten dieser Gruppe zwar nicht zwei verschiedene Kolonienformen isolieren, trotzdem aber gelang ihnen der Nachweis eines doppelten Receptorentypus. Sie beobachteten nämlich in den betreffenden künstlich erzeugten Immunseris groß- und kleinflockende Agglutinine. Die thermoresistenten Receptoren reagierten mit den kleinflockenden, die labilen mit den großflockenden Agglutininen. Die ersteren erwiesen sich außer gegen die höhere Temperatur auch noch gegen Schädigungen chemischer Natur widerstandsfähiger, so insbesondere auch gegen Carbonsäure im Nährboden. Zum Unterschiede von der Proteusgruppe sind bei den Typhus-Paratyphusstämmen die großflockenden Agglutinine vorwiegend spezifisch, doch kommt auch ein Übergreifen dieser großflockenden auf verwandte Arten vor. Die Präcipitation in dieser Gruppe haben die Autoren keiner näheren Analyse unterzogen, nehmen aber auf Grund orientierender Versuche an, daß dieselbe sich analog wie die Agglutination verhalte. Bei Dysenterie, Cholera, *Pyocyaneus* und *Prodigious* haben Weil und Felix (3) nur einheitliche kleinflockende Agglutinine gefunden.

Das von Braun und Schäffer bei *Proteus Ba* benutzte Züchtungs-

verfahren hat Feiler auch bei Typhus- und Paratyphusbacillen angewandt. Sie kamen dabei zu ähnlichen Resultaten. Die auf Carbonsäurenährboden oder nährstoffarmen Agar kultivierten Bakterien verloren mit ihrem Geißelapparate eine Gruppe von Agglutinogenen. Die mit solchen Stämmen erzeugten Immunsera enthielten ebenfalls nur eine diesem Antigen entsprechende Art von Agglutininen und flockten die zu ihrer Herstellung benutzten Bacillen noch in höherer Verdünnung aus als den Ausgangsstamm. Die mit letzterem erzeugten Sera agglutinierten gewöhnliche und modifizierte Stämme gleich hoch, nur mit dem Unterschiede, daß erstere weit weniger stark und deutlich geflockt wurden.

Diese Literaturübersicht enthält mit Rücksicht auf die überaus große Zahl der Arbeiten über Fleckfieberagglutination und wegen des beschränkten Raumes nur diejenigen Mitteilungen, die für unsere eigenen Versuche besondere Bedeutung haben. Ein Teil der angeführten Publikationen ist allerdings erst erschienen oder wenigstens zu unserer Kenntnis gelangt, als unsere Untersuchungen schon vollständig oder zum größten Teile abgeschlossen waren. Um dem Leser eine leichtere Übersicht über die zum Teil recht verwickelten Verhältnisse, welche diesen Agglutinationsversuchen zugrunde liegen, zu ermöglichen, haben wir aber alle diese Arbeiten im Zusammenhange — wenn auch möglichst kurz — referiert. Außerdem können wir uns nunmehr in unseren folgenden Ausführungen auf den Inhalt der oben zitierten Literatur berufen und dadurch die Beziehungen, die zwischen den in ihr enthaltenen Befunden und dem von uns gewonnenen Tatsachenmaterial bestehen, besser zum Ausdrucke bringen.

Unsere eigenen Untersuchungen wurden bereits vor längerer Zeit begonnen, konnten aber aus äußeren Gründen erst jetzt zu einem vorläufigen Abschlusse gebracht und veröffentlicht werden.

### **I. Einfluß des Nährbodens auf die Fällbarkeit und Beschaffenheit der Typhusbakterien.**

Wir sind von der Beobachtung ausgegangen, daß mehrere gut agglutinierbare Typhusstämme ohne erkennbaren Grund ihre Flockbarkeit durch verschiedene spezifische Immunsera, gleichgültig ob diese von Pferd oder Kaninchen stammen, in hohem Maße eingebüßt hatten. [Vgl. Tab. I<sup>1)</sup>.] Zur Agglutination wurde Typhus-Pferde-Immunserum verwendet. Die hier angeführten Stämme waren noch kurze Zeit vorher von dem gleichen Serum bis zu Verdünnungen von 1 : 100 000 innerhalb zweier Stunden ausgeflockt worden, während sie jetzt selbst von einer Verdünnung 1 : 2000 nicht mehr komplett agglutiniert wurden.

---

<sup>1)</sup> Wegen Raumangel können wir von unseren zahlreichen Versuchen nur einzelne Beispiele in den Tabellen wiedergeben.



Tabelle I.

	Immuneserumverdünnungen					
	200	2000	8000	20 000	40 000	100 000
Ty 472	Kp	p	0	0	0	0
Ty Bg	Kp	Sp	0	0	0	0
Ty L III	Kp	p	0	0	0	0
Ty Mo	f. Kp	Sp	0	0	0	0
Ty L II	f. Kp	p	0	0	0	0

Zeichenerklärung: Kp = komplette, f. Kp = fast komplette, st = starke,  
p = partielle, Sp = Spur, ? = fragliche Agglutination.

Nach zahlreichen erfolglosen Versuchen, die alle Möglichkeiten berücksichtigten, kamen wir zu der überraschenden Erkenntnis, daß lediglich der Wassergehalt des Agars zur Erklärung der verschiedenen Agglutinabilität unserer Stämme herangezogen werden könne.

Unsere schlecht agglutinablen Stämme waren nämlich auf Schrägagar gewachsen, der schon längere Zeit im Zimmer aufbewahrt worden war. Die Röhrchen enthielten kein Kondenswasser mehr, waren aber sonst bis auf eine etwas höhere Konsistenz des Agars nicht merklich verändert. Als wir darangingen, die Bedeutung des Wassergehaltes im Agar für die Agglutinabilität der Kulturen zu untersuchen, haben wir in dieser Hinsicht extreme Verhältnisse geschaffen. Wir haben einerseits Schrägagar längere Zeit im Brutschrank aufbewahrt, bis nicht nur das Kondenswasser völlig verdunstet, sondern auch der Agar selbst deutlich geschrumpft war und manchmal Risse zeigte. Dementsprechend war er auch deutlich härter als frischer. Ein solcher Agar wird in den folgenden Versuchen als Trockenagar<sup>1)</sup> (= „Tro“) bezeichnet werden. Feuchtagar<sup>1)</sup> (= „Feu“) stellten wir uns andererseits dadurch her, daß wir frischen Agar verflüssigten und noch heiß schräg legten, wobei sich reichlich Kondenswasser abschied. Der Agar selbst war ziemlich weich und sehr elastisch.

Es sei gleich hier hervorgehoben, daß trotz der deutlichen physikalischen Veränderungen, die der Trockenagar zeigte, eine Beeinträchtigung des Bakterienwachstums auf ihm nicht festgestellt werden konnte. Wir ziehen diesen Schluß daraus, daß die Abschwemmungen von tunlichst gleich großen, gleichzeitig geimpften Schrägagarröhrchen keinen merklichen Unterschied in ihrer Dichte zu zeigen pflegten. Tinktoriell war gleichfalls keine Differenz zwischen „TroB“ und „FeuB“ nachweisbar. Im Ausstrichpräparate erschienen die „TroB“ etwas plumper

<sup>1)</sup> In unseren weiteren Ausführungen bezeichnen wir mit „Tro“ derartige Trockenagarröhrchen, mit „TroB“ die auf denselben gewachsenen Bakterien; unter „Feu“ verstehen wir frisch hergestellte Feuchtagarröhrchen und unter „FeuB“ die darauf kultivierten Bacillen.

und länger. Bei Färbung mit Löffler-Beize ließ sich kein sicherer Unterschied in der Begeißelung erkennen, obwohl uns bei Beobachtung im hängenden Tropfen die Beweglichkeit der „TroB“ herabgesetzt zu sein schien.

#### A. Die Agglutinabilität durch spezifisches Serum.

Für die folgenden Versuche haben wir Bakterienaufschwemmungen von Kulturen auf „Tro“ oder „Feu“ in zweifacher Weise hergestellt. Einerseits wurden die Bacillen mittels Öse von der Agaroberfläche abgenommen und in Kochsalzlösung gleichmäßig verrieben (= Ö), andererseits haben wir den Bakterienrasen mit Kochsalzlösung abgeschwemmt und die Flüssigkeit mittels Pipette abgesaugt (A). Diese Versuche (vgl. Tab. II) zeigen deutlich, daß Bakterien, welche auf „Tro“ gezüchtet

Tabelle II.

	Immunserumverdünnungen					
	200	2000	8000	20 000	40 000	100 000
Tro BÖ	p	Sp	0	0	0	0
Tro BA	st	p	Sp	0	0	0
Feu BÖ	Kp	st	p	Sp	0	0
Feu BA	st	Kp	Kp	Kp	f. Kp	p
Tro BÖ	Kp	p	0	0	0	0
Tro BA	Kp	st	Sp	0	0	0
Feu BÖ	Kp	f. Kp	st	p	0	0
Feu BA	st	f. Kp	Kp	Kp	Kp	st

#### Zeichenerklärung:

Tro BÖ = Ösenaufschwemmung von auf Trockenagar gewachsenen Bac. (s. Text)  
Tro BA = Kochsalz-Abschwemg. „ „ „ „ „ „  
Feu BÖ = Ösenaufschwemmung „ „ Feuchtagar „ „ „  
Feu BA = Kochsalz-Abschwemg. „ „ „ „ „ „

worden waren, wesentlich schlechter agglutinierbar waren als die auf „Feu“ kultivierten. Zu bemerken wäre noch, daß die herabgesetzte Flockbarkeit schon bei der ersten Überimpfung von „Feu“ auf „Tro“ regelmäßig in voller Stärke ausgebildet war. Bei einigen weiteren Passagen von einem „Tro“ auf den anderen war keine weitere Änderung dieses Verhaltens festzustellen. Wurde von einer solchen „Tro“-Passage auf „Feu“ zurückgeimpft, so hatte diese Kultur wieder ihre volle Agglutinabilität erlangt. Ein Unterschied ergibt sich auch zwischen den Aufschwemmungen, die durch Abheben des Rasens mit der Öse oder durch Abschwemmen des Röhrcheninhaltes mittels Pipette gewonnen worden waren. Diese Differenz zugunsten der Abschwemmungen ist bei Trockenagarkulturen meist nur angedeutet, da ja auch Abschwemmungen von diesen schlecht agglutinabel sind, bei Feuchtagarkulturen ist die Differenz gewöhnlich sehr bedeutend und wird nur da-

durch manchmal geringer, daß auch „FeuBÖ“ noch relativ gut agglutinierbar sein können (vgl. Tab. III)<sup>1)</sup>.

Tabelle III.

	Immunserumverdünnungen					
	200	2000	8000	20 000	40 000	100 000
Feu BÖ	Kp	f. Kp	p	Sp	0	0
Feu BA	st	Kp	Kp	Kp	st	p
Feu BÖ	st	Kp	Kp	Kp	st	p
Feu BA	st	Kp	Kp	Kp	Kp	st

Die verschieden starke Flockbarkeit der Ö und A kann, da die Bakterien in beiden identisch sind, nur darauf beruhen, daß in den A neben den Bakterien selbst auch gelöste Bestandteile derselben enthalten sind. Außerdem wäre daran zu denken, daß lösliche Produkte des Nährmediums, die beim Abschwemmen mit Kochsalzlösung in die Flüssigkeit übergehen, für die Stabilität der Bakterienaufschwemmungen eine Rolle spielen könnten. Um zu entscheiden, inwieweit lösliche Bakterienprodukte und Nährbodenbestandteile für den Ausfall der Agglutination von Bedeutung sind, haben wir Ö und A von Trocken- und Feuchtagar zentrifugiert. Die auf diese Weise gewonnenen Sedimente bestehen je nach ihrer Provenienz entweder nur oder doch wenigstens vorwiegend aus Bakterienleibern. Agglutinationsversuche mit diesen (vgl. Tab. IV)

Tabelle IV.

	Immunserumverdünnungen					
	200	2000	8000	20 000	40 000	100 000
Tro BÖ	st	Sp	0	0	0	0
Tro BÖ-Sed.	p	0	0	0	0	0
Tro BA	Kp	p	Sp	0	0	0
Tro BA-Sed.	p	0	0	0	0	0
Feu BÖ	Kp	f. Kp	st	Sp	0	0
Feu BÖ-Sed.	st	p	0	0	0	0
Feu BA	f. Kp	Kp	Kp	Kp	f. Kp	st
Feu BA-Sed.	Kp	st	p	0	0	0

haben, wie das angeführte Beispiel zeigt, ergeben, daß die Sedimente gewöhnlich nur von höheren Serumkonzentrationen agglutiniert werden. Am schlechtesten werden begrifflicherweise Sedimente geflockt, die von TroBÖ oder TroBA stammen. Nicht immer sind die durch einmaliges

<sup>1)</sup> Es bedeutet also: „FeuBÖ“ = Ösenaufschwemmung von Feuchtagarbacillen; „TroBÖ“ = Ösenaufschwemmung von Trockenagarbacillen; „FeuBA“ = Abschwemmungen von Feuchtagarbacillen; „TroBA“ = Abschwemmungen von Trockenagarbacillen.

Zentrifugieren gewonnenen Sedimente so schlecht agglutinabel (vgl. Tab. V). So wie „FeuBÖ“ oft gut agglutiniert werden, fanden wir auch Sedimente, natürlich nur solche, die aus gut agglutinablen „FeuBA“ gewonnen waren, welche zunächst noch fast ebensogut ausgeflockt wurden wie die Vollaufschwemmungen, aus denen sie stammten. Wurden dann solche Sedimente ein- oder mehrmals mit Kochsalzlösung gewaschen und auf diese Weise die Bacillenleiber von den ihnen noch anhaftenden und in Kochsalz übergelassenen Körpern befreit, so nahm ihre Fällbarkeit wesentlich ab.

Tabelle V.

	Immunsersumverdünnungen					
	200	2000	8000	20 000	40 000	100 000
Feu BA . . . . .	st	Kp	Kp	Kp	Kp	f. Kp
Feu BA-Sed. . . . .	Kp	Kp	Kp	f. Kp	st	p
Feu BA-Sed. zwei- mal gewaschen	Kp	p	0	0	0	0

Außer in der Stärke waren auch in der Art der Agglutination zwischen TroB- und FeuB-Aufschwemmungen Unterschiede wahrzunehmen. Die von Trockenagar gewonnenen Bacillen wurden zu kleinen Flocken zusammengeballt, die sich als fest zusammenhängender zackiger Bodensatz niederschlugen. Ähnlich fiel die Agglutination der schlecht agglutinablen Sedimente aus. Ein ganz anderes Bild bot die Agglutination der Abschwemmungen von Feuchtagarkulturen. Bei diesen bildete sich — wenigstens in den Verdünnungen, welche noch stärkere Agglutination bewirkten — große lockere Flocken, die sich zu einem leicht aufschüttelbaren, unscharf begrenzten Sedimente ansammelten. Die eben geschilderten beiden Formen der Agglutination stellen ausgesprochene Grenztypen dar. Dazwischen finden sich je nach der Art der einzelnen Bakterienaufschwemmungen zahlreiche Übergänge, so daß in vielen Fällen ein mehr gemischter Typus zur Beobachtung kam. Einen solchen bieten auch meist die „FeuBÖ“ dar.

Aus den angeführten Versuchen ergibt sich eine weitgehende Analogie in dem Verhalten von Ö und Sedimenten. Die bei diesen letzteren gemachten Beobachtungen liefern ebenso wie das verschiedene Verhalten von Ö und A einen Anhaltspunkt für die Annahme, daß außer den Bacillenleibern auch deren frei in der Aufschwemmungsflüssigkeit enthaltenen Bestandteile und daneben vielleicht auch lösliche Stoffe aus dem Nährboden für den Ausfall der Agglutination in Betracht kommen. Wir dürfen also annehmen, daß diejenigen Aufschwemmungen, welche mehr Bakteriensubstanz und infolgedessen vermutlich mehr Agglutino-gen enthalten, auch vom Serum besser gefällt werden.

**B. Bindung.**

Die Serumagglutination verläuft bekanntlich in zwei Phasen. Die erste umfaßt die Bindung des Agglutinins an die Bakterien, die zweite stellt die Ausflockung der sensibilisierten Bakterien dar. Unter sonst gleichen Verhältnissen werden diejenigen Bakterien, die sich — wenigstens innerhalb gewisser Grenzen — mit mehr Agglutinin beladen, auch stärker ausgefällt. Wir haben Differenzen der Agglutinabilität je nach der Herstellungsart der Aufschwemmung (Öse oder Abschwemmung) sowie nach der Herkunft der Bakterien (Trocken- oder Feuchtagar) gefunden und daher alle diese verschiedenen Aufschwemmungen auf ihren verschiedenen Agglutinogengehalt untersucht. Dieser ist im Bindungsversuch einem experimentellen Nachweis zugänglich; kleinere Differenzen desselben sind allerdings nicht mehr mit Sicherheit festzustellen.

Zu diesen Versuchen wurden die Aufschwemmungen möglichst gleich dicht gemacht. Wie versetzten je  $\frac{1}{2}$  ccm davon mit je  $\frac{1}{2}$  ccm einer Serumverdünnung, die in den einzelnen Versuchen zwischen 40 und 5000 Agglutinationseinheiten in 1 ccm enthielt. Die Bindungszeit wechselte zwischen 5 Minuten und 1 Stunde. Nach erfolgter Bindung wurden die Bakterien scharf abzentrifugiert und die klare überstehende Flüssigkeit auf ihren Agglutiningehalt mit einer gut flockbaren Aufschwemmung ausgewertet (vgl. Tab. VI und VIa).

Tabelle VI.

Je 0,5 ccm der Bakterienaufschwemmungen werden mit je 0,5 ccm Immuns serumverdünnung 1:1000 versetzt. Nach 5 Minuten langem Stehen wird  $\frac{1}{4}$  Stunde lang zentrifugiert. Die dadurch gewonnenen klaren Abgüsse werden ausgewertet, fallende Abgüßmengen auf 0,5 ccm mit phys. NaCl-Lösung ergänzt und mit 0,5 ccm gut agglutinabl. Bakterien-Aufschwemmung versetzt. Als Kontrolle wird 0,5 ccm der gleichen Serumverdünnung zu gleichen Teilen mit phys. NaCl-Lösung versetzt und dann in gleicher Weise verarbeitet wie die Versuchsröhrchen.

Serum war versetzt mit:	Verwendete Abgüßmengen					Agglutinabilität
	0,2	0,1	0,05	0,03	0,02	
Tro BÖ . . . . .	f. Kp	f. Kp	st	p	Sp	2 000 Sp
Tro BA . . . . .	f. Kp	f. Kp	p	Sp	Sp	8 000 Sp
Tro BA-Sediment . . . . .	f. Kp	f. Kp	st	p	Sp	2 000 Sp
Feu BÖ . . . . .	f. Kp	p	p	0	0	20 000 Sp
Feu BA . . . . .	p	Sp	0	0	0	100 000 p
Feu BA-Sediment . . . . .	f. Kp	p	p	0	0	20 000 Sp
NaCl-Lösung (Kontrolle) . . . . .	Kp	Kp	Kp	st	p	
Tro BÖ . . . . .	f. Kp	st	p	p	Sp	2 000 Sp
Tro BA . . . . .	p	p	p	Sp	Sp	2 000 Sp
Tro BA-Sediment . . . . .	f. Kp	st	p	p	Sp	2 000 Sp
Feu BÖ . . . . .	st	p	Sp	Sp	0	20 000 p
Feu BA . . . . .	p	p	0	0	0	100 000 Sp
Feu BA-Sediment . . . . .	p	p	Sp	0	0	20 000 Sp
NaCl-Lösung (Kontrolle) . . . . .	Kp	Kp	Kp	f. Kp	p	

Tabelle VIa.

Je 0,5 ccm der Bakterienaufschwemmungen werden mit 0,5 ccm der Immuneserumverdünnung 1:2000 versetzt. Sonst Versuchsanordnung wie in Tab. 6.

Serum war versetzt mit	Verwendete Abgußmengen				Agglutinabilität
	0,5	0,2	0,1	0,05	
Tro BÖ . . . . .	f. Kp	st	p	0	2000 p
Tro BA . . . . .	st	p	Sp	0	8000 p
Tro BA Sediment . . . . .	f. Kp	st	p	Sp	2000 p
Feu BÖ . . . . .	st	p	Sp	0	40000 p
Feu BA . . . . .	Sp	0	0	0	100000 st
Feu BA Sediment . . . . .	st	st	p	0	20000 p
NaCl-Lösung (Kontrolle) . . . . .	f. Kp	f. Kp	st	p	—

Die angeführten Versuche zeigen, daß Bacillen, die auf Feuchtagar gewachsen sind, mehr binden als die von Trockenagar stammenden. Zwischen Tro BA, Tro BÖ und Tro B-Sediment ist in dieser Hinsicht meist kein wesentlicher Unterschied nachweisbar. Dabei muß aber berücksichtigt werden, daß kleinere Differenzen im Bindungsversuche dem Nachweis entgehen. Feu BA bindet am stärksten, Feu B-Sediment und Feu BÖ gewöhnlich untereinander gleich<sup>1)</sup>, und zwar schwächer als Feu BA, aber stärker als die Trockenbacillenaufschwemmungen. Die Wirkung der gelösten spezifischen Bakterienprodukte ist also auch im Bindungsversuche nachweisbar, da sonst die Differenzen zwischen Ö und A nicht erklärlich wären.

In den nächsten Tabelle (Nr. VII) sind Versuche reproduziert, in denen die eben hervorgehobenen Unterschiede nicht deutlich hervortreten. Feu BA bindet hier nicht wesentlich stärker als Tro BA, trotzdem wird sie viel besser agglutiniert.

Tabelle VII. Technisch genau wie Tab. VI.

Serum war versetzt mit	Verwendbare Abgußmengen			Agglutination
	0,5	0,2	0,1	
Tro BA . . . . .	f. Kp.	p	0	8000 p
Feu BA . . . . .	st	p	0	100000 Sp
Kontrolle . . . . .	Kp.	st	p	

### C. Mangel eines Hemmungskörpers.

Zum Verständnis dieser Erscheinung müssen wir darauf verweisen, daß für den Ausfall der Agglutination nicht nur die erste Phase, die Bindung, sondern auch die zweite, die Ausfällung, von Bedeutung ist. Auch bei Berücksichtigung der schon hervorgehobenen Tatsache, daß

<sup>1)</sup> In einigen Fällen bindet „Feu BÖ“ trotz gleich hoher Agglutinabilität etwas weniger als „Feu B“-Sediment. Auf diese Versuche wird später zurückzukommen sein.

kleinere Differenzen im Bindungsvermögen sich dem sichern Nachweise entziehen, reicht dieser Umstand zu einer restlosen Erklärung der beobachteten Erscheinungen nicht aus. Die zweite Phase ist im Gegensatz zur ersten, bei der als Adsorptionsvorgang auch die chemische Konstitution der reagierenden Substrate eine Rolle spielt, ein rein physikalischer Vorgang. Wie wir aus der Kolloidchemie wissen, ist der Widerstand, den ein Kolloid seiner Ausflockung entgegensetzt, von verschiedenen Umständen abhängig. Bekannt ist zum Beispiel die Wirkung von Hemmungskörpern, von sogenannten Schutzkolloiden usw. Auf solche Körper hat Porges (1) die Inagglutinabilität von erhitzten Typhusbacillen zurückgeführt. Derartige, d. h. auf 70–80° erwärmte Bacillen wurden durch längerdauerndes Kochen bei neutraler Reaktion oder durch Behandlung mit Säure und nachträglicher Neutralisation infolge Zerstörung (Hydrolyse) des Hemmungskörpers bis zu einem gewissen Grade wieder agglutinabel.

Wir versuchten auf demselben Wege zu entscheiden, ob die schlechte Agglutinabilität der auf Trockenagar gezüchteten Bacillen auf einen derartigen Hemmungskörper zurückzuführen ist. Wir haben also diese Bakterienaufschwemmungen teils durch 2 Stunden auf 100° erhitzt, teils dieselben, mit 1/10–1/4 Vol. n/4-HCl versetzt, 15 Minuten auf 80° erwärmt und nach rascher Abkühlung mit n/4-NaOH genau neutralisiert (vgl. Tab. VIII). Da durch diese Maßnahmen eine Verbesserung der Flockbarkeit nicht erzielt werden konnte, durch die Säurebehandlung sogar noch eine Abschwächung derselben beobachtet wurde, kann die Existenz eines Hemmungskörpers von der Art, wie er den erhitzten Bakterien zukommt, in den „Tro B“ nicht angenommen werden.

Tabelle VIII.

Eine Abschwemmung von Trockenagarröhrchen (= Tro BA) wird in vier Teile geteilt. Ein Teil davon wird durch 15 Minuten bei 75–80°, ein zweiter durch 2 Stunden bei 100° gehalten, ein dritter mit 1/4 Vol. n/4-HCl durch 10 Minuten bei 80° digeriert, dann abgekühlt und neutralisiert. Der Rest bleibt als Kontrolle unverändert.

	Immuserumverdünnungen			
	200	2000	8000	20 000
Tro BA . . . . .	st	Sp	θ	θ
Tro BA, 80° . . . . .	θ	θ	θ	θ
Tro BA, HCl 80° . . . . .	p	θ	θ	θ
Tro BA, 2 Stunden 100°	p	Sp	θ	θ

**D. Aussalzbarkeit durch Ammonsulfat.**

Ein weiteres Kriterium der Stabilität von Bakterienaufschwemmungen ist ihr Verhalten gegenüber fällenden Salzlösungen. Porges (2) hat nämlich gezeigt, daß diejenigen Bakterien, welche der Aus-

flockung durch Immenserum einen hohen Widerstand entgegensetzen, auch von Ammonsulfat nur in stärkeren Konzentrationen gefällt werden. Wir haben daher das Verhalten unserer verschiedenen Bakterienaufschwemmungen gegen dieses Salz untersucht (vgl. Tab. IX). Es zeigte sich dabei, daß Ammonsulfatfällung und Serumagglutination bis zu einem gewissen Grade parallel gehen. Die schwer agglutinablen Bacillen von Trockenagar wurden bei einer Ammonsulfatkonzentration von 50% entweder gar nicht oder nur sehr wenig gefällt, bei ungefähr 60% Sättigung noch immer schwächer als gut agglutinable „Feu BA“ bei 44% Sättigung. Eine sehr gut agglutinable „Feu BA“ wurde sogar schon bei 33% Sättigung in merklichem Ausmaße ausgesalzen. Besonders schlecht fällbar waren die Sedimente, evtl. jedoch erst nach mehrmaligem Waschen. Auch bei der Aussalzung lassen sich ähnliche Unterschiede im Aussehen der Flocken der „Tro B“ bzw. der „Feu B“ wie bei der Serumagglutination beobachten. Die in den Abschwemmungen von Feuchtagarkulturen enthaltenen Stoffe des Nährbodens (Albumosen), von deren Verhalten später die Rede sein wird, dürften unter diesen Bedingungen den Charakter der Fällung kaum bestimmen.

Tabelle IX.

	Ammonsulfatgehalt der Aufschwemmung in %			
	33	44	50	60
Tro BÖ . . .			+	
Tro BÖ-Sed. .			—	
Tro BA . . .			+	
Tro BA-Sed. .			—	—
Feu BÖ . . .			++	
Feu BÖ-Sed. .			—	+
Feu BA . . .			+++	
Feu BA-Sed. .			+	++
Tro BÖ . . .	—	—	—	±
Tro BA . . .	—	—	±	++
Feu BÖ . . .	+	+	++	+++
Feu BA . . .	++	++±	+++	+++
Feu BA-Sed. .	—	—	—	+

Zeichenerklärung: Durch die Anzahl der Kreuzchen (+++, ++±, ++, +±, +, ±) werden die verschiedenen Grade der Aussalzung (von kompletter Fällung bis eben sichtbarer Flockenbildung) angezeigt. — bedeutet keine Fällung.

Da nach unseren früher in Tab. VIII angeführten Versuchen das Vorhandensein eines Hemmungskörpers in den Bacillen nicht anzunehmen ist, müssen wir schließen, daß die schweraussalzbaren Bakterienaufschwemmungen arm an durch Ammonsulfat leichter fällbaren Substanzen sind. Aus der dadurch bedingten höheren Stabilität erklären sich jene Fälle, in denen trotz gleicher Bindung Tro BA schlechter



agglutiniert werden wie Feu BA<sup>1)</sup> (vgl. Tab. VII) und Feu BÖ trotz gleicher Agglutinabilität etwas weniger binden wie Feu B-Sedimente (vgl. Tab. VI).

#### E. Unterschiede zwischen Agglutination und Aussalzung.

Wenn also auch die beiden Fällungsreaktionen, wie eben gezeigt wurde, bis zu einem gewissen Grade gleichsinnig verlaufen, so lassen sich doch wiederholt Divergenzen zwischen ihnen beobachten (vgl. Tab. X).

Tabelle X.

	Grad der Agglutinabilität	Salzfällung bei 50 % Ammonsulfatgehalt		Grad der Agglutinabilität	Salzfällung bei 50 % Ammonsulfatgehalt
Tro BÖ . . .	200 p	—	Feu BÖ . . .	20 000 Sp	++
Tro BÖ-Sed.	200 p	—	Feu BÖ-Sed.	10 000 Sp	—
Tro BA . . .	2000 Sp	+	Feu BA . . .	100 000 p	+++
Tro BA-Sed.	2000 Sp	—	Feu BA-Sed.	20 000 p	+

So ergeben sich auch in jenen Fällen, in denen die Agglutination für Abschwemmung und Sediment noch fast gleich stark ist, deutliche Unterschiede in der Ammonsulfatwirkung bei beiden, indem das Sediment durch das Salz kaum mehr flockbar ist zum Unterschiede von der leichten Aussalzbarkeit der entsprechenden Abschwemmung.

Die Sedimente unterscheiden sich von den dazugehörigen Abschwemmungen durch das Fehlen der gelösten Produkte, die durch das Zentrifugieren mehr oder weniger gründlich entfernt werden. Diese entstammen zum Teil den Bakterien, zum Teil dem Nährboden. Für die erste Phase der Agglutination kommen natürlich nur die spezifischen Produkte in Betracht, auf welche die gefundenen Unterschiede im Bindungsversuche (vgl. Tab VI u. VIa) zurückzuführen sind. Bei der zweiten Phase, die einen unspezifischen, lediglich von physikalischen Momenten abhängigen Vorgang darstellt, könnten auch die löslichen Nährbodenprodukte eine Rolle spielen. Zur Entscheidung diese Frage haben wir feuchte, ungeimpfte Agarröhrchen in der gleichen Weise wie beimpfte abgspült. Wir haben nämlich Kochsalzlösung hineingetan und nach einigen Minuten mittels Pipette entfernt. Dieser Agarleerextrakt wurde mit Kochsalzlösung auf 10 ccm ergänzt, entsprechend der Aufschwemmungsmenge (von Agglutinationsdichte), die man von einem Ty-Schrägagarröhrchen erhält. In so einem Agarextrakt und zur Kontrolle in reiner Kochsalzlösung haben wir Bakterien von Trocken- resp. Feucht-agarröhrchen und Sedimente von „Feu BA“ verteilt. Vgl. Tab. XI.

<sup>1)</sup> Ähnliche Verhältnisse liegen bei gut und schlecht agglutinablen Typhusstämmen vor. Diese unterscheiden sich bis auf seltene Ausnahmen (Langer) nicht durch ihr Bindungsvermögen, sondern nur durch ihre Ausflockbarkeit (Eisler und So).

Tabelle XI.

	Immunsersumverdünnungen						Ammonsulfat 50% Sättigung
	200	2000	8000	20 000	40 000	100 000	
Tro BÖ in NaCl . . . .	p	Sp	0	0	0	0	0
Tro BÖ in Agarextrakt	p	p	Sp	0	0	0	±
Feu BÖ in NaCl . . . .	— <sup>1)</sup>	f. Kp	f. Kp	p	0	0	±
Feu BÖ in Agarextrakt	— <sup>1)</sup>	Kp	Kp	p	p	0	++
Feu BA . . . . .	— <sup>1)</sup>	Kp	Kp	Kp	st	Sp	+++
Tro BÖ in NaCl . . . .	Sp	Sp	0	0	0	0	±
Tro BÖ in Agarextrakt	p	Sp	?	0	0	0	++
Feu BÖ in NaCl . . . .	— <sup>1)</sup>	Kp	st	p	0	0	±
Feu BÖ in Agarextrakt	— <sup>1)</sup>	Kp	f. Kp	p	Sp	0	+++
Feu BA . . . . .	— <sup>1)</sup>	f. Kp	Kp	Kp	f. Kp	st	+++
Feu BA-Sed. in NaCl .	f. Kp	Sp	0	0	0	0	—
Feu BA-Sed. in Agar- extrakt . . . . .	Kp	f. Kp	st	Sp	0	0	±

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß Agarextrakt die Agglutinabilität von Feu Sediment-Bacillen deutlich, die von Tro B und Feu BÖ weniger oder bloß spurenweise erhöht. Merklich ist die Erleichterung der Aussalzbarkeit durch die Extrakte. Der Agarextrakt selbst enthält Stoffe, die bei 50% Sättigung mit Ammonsulfat ausfallen. Diese Stoffe können, da sie aus der Bouillon stammen, nur als primäre Albumosen angesprochen werden.

Da die aus dem Agar mit Kochsalzlösung extrahierbaren Nährbodenprodukte identisch mit den in der Bouillon enthaltenen sind, haben wir auch letztere als Zusatz zu Bakterien verwendet. Diese Versuchsanordnung bot den Vorteil, daß wir auf bequeme Weise auch große Mengen solcher Produkte zusetzen konnten. Einerseits haben wir Material von Feuchtagar mittels Öse in reiner Kochsalzlösung und in solcher mit steigender Menge Bouillon, schließlich in reiner Bouillon verrieben. Andererseits haben wir Bakteriensedimente, die aus Fruchttagarkulturen durch Zentrifugieren gewonnen waren, in gleicher Weise verarbeitet (vgl. Tab. XII). Die schlecht agglutinablen Sedimente werden durch Bouillon in großen Mengen leichter fällbar, die gut agglutinablen Aufschwemmungen durch größere Bouillonmengen etwas schlechter ausflockbar.

Wie wir auseinandergesetzt haben, kann die unspezifische Beeinflussung der zweiten Agglutinationsphase durch lösliche Nährbodenprodukte nur auf physikalische Momente zurückzuführen sein. Über das Zustandekommen der Ausfällung agglutininbeladener Bakterien herrschen verschiedene Anschauungen. Teils werden Änderungen der elek-

<sup>1)</sup> Nicht aufgestellt.

trischen Ladung, teils solche der inneren Reibung oder der Oberflächenspannung in den Vordergrund gestellt. Wahrscheinlich dürften aber alle diese Veränderungen für die Ausfällung in Betracht kommen, da sie bis zu einem gewissen Maße voneinander abhängig sind. Wie haben uns vorläufig damit begnügt, zu untersuchen, ob die viel Nährbodenprodukte enthaltenden und gut agglutinablen Abschwemmungen von Feuchtagar eine niedrigere Oberflächenspannung besitzen als die an solchen Produkten armen und weniger gut agglutinablen Ösenabschwemmungen. Zur Bestimmung der Oberflächenspannung haben wir das Stalagmometer von Traube benützt. Außer einer Ö und A wurde in demselben Versuche auch Kochsalzlösung, in der ja die Bakterien verteilt waren, sowie leere Bouillon untersucht, und die Agglutination und Aussalzbarkeit beider Arten von Aufschwemmungen festgestellt (Tab. XIII).

Tabelle XII.

	Immunserumverdünnungen					
	200	2000	8000	20 000	40 000	100 000
Feu BÖ in NaCl . . . . .	Kp	Kp	f. Kp	st	p	0
Feu BÖ + 0,03 ccm Bouillon . . . . .	Kp	Kp	f. Kp	st	p	0
Feu BÖ + 0,3 ccm Bouillon . . . . .	Kp	Kp	f. Kp	p	0	0
Feu BÖ in Bouillon . . . . .	st	st	p	0	0	0
Feu B-Sed. in NaCl . . . . .	st	p	0	0	0	0
Feu B-Sed. + 0,03 ccm Bouillon . . . . .	st	p	0	0	0	0
Feu B-Sed. + 0,3 ccm Bouillon . . . . .	st	p	Sp	0	0	0
Feu B-Sed. in Bouillon . . . . .	f. Kp	f. Kp	st	p	0	0

Tabelle XIII.

Tropfenzahl mit Traubes Stalagmometer (Wasser 50,5).

	Tropfenzahl	Agglutinabilität	Ammonsulfatfällung bei 50% Sättigung
NaCl . . . . .	50,5		
Bouillon . . . . .	66,02		
Ösenabschwemmung . . . . .	50,7	40 000 Sp	+
Abschwemmung . . . . .	54,6	100 000 st	++±

Die besser agglutinable und leichter aussalzbare Abschwemmung hatte eine niedrigere Oberflächenspannung als die Ö, welche beinahe dieselbe maximale Oberflächenspannung aufwies wie reine Kochsalzlösung oder Wasser. Bouillon lieferte eine viel größere Tropfenzahl als Kochsalzlösung, so daß die verminderte Oberflächenspannung der A im Vergleiche zur Ö wohl auf die in ersterer enthaltenen Nährbodenstoffe zurückgeführt werden kann. Einen Zusammenhang zwischen Oberflächenspannung und Agglutinabilität, der besonders bei den Typhusbacillen zu beobachten war, hat auch Gildemeister gefunden. Nach

seinen Untersuchungen tritt durch das Erhitzen auf 80° eine erhebliche Erhöhung der Oberflächenspannung ein.

Unsere Experimente haben gezeigt, daß der Zusatz von Nährboden-substanzen, die hauptsächlich Albumosen und Peptone enthalten, einen gewissen Einfluß auf die Agglutination hat. In der nächsten Versuchsreihe haben wir geprüft, wie sich höhere Eiweißkörper in dieser Beziehung verhalten. Zu diesem Zwecke haben wir aus normalem Pferdeserum mittels fraktionierter Ammonsulfatfällung das Eu-, Pseudoglobulin und das Albumin dargestellt, in einer dem Ausgangsvolumen entsprechenden Menge von Kochsalzlösung aufgenommen und davon verschiedene Quantitäten zu je 2 ccm schlecht agglutinabler Ö zugesetzt. Als Kontrolle wurden Bacillenaufschwemmungen mit entsprechenden Mengen reiner Kochsalzlösung versetzt (vgl. Tab. XIV).

Tabelle XIV.

Zu je 2,0 ccm einer gemeinsamen Ösenaufschwemmung von Tro B werden wechselnde Mengen Eu-, Pseudoglobulin- bzw. Albuminlösung zugesetzt. Alle Röhrchen werden auf dasselbe Volumen mit NaCl-Lösung aufgefüllt. Ein Kontrollröhrchen wird statt mit Eiweißlösung mit physiolog. NaCl-Lösung versetzt.

	Immunsersumverdünnungen				
	200	2000	20 000	40 000	100 000
Tro BÖ in NaCl . . . . .	p	p	0	0	0
Tro BÖ + 1,0 Euglobulin . .	0	?	?	p	p
Tro BÖ + 0,3 Euglobulin . .	Sp	Sp	Sp	p	p
Tro BÖ + 0,1 Euglobulin . .	Sp	Sp	?	0	0
Tro BÖ + 1,0 Pseudoglobulin	st	p	Sp	?	0
Tro BÖ + 0,3 Pseudoglobulin	st	p	Sp	0	0
Tro BÖ + 0,1 Pseudoglobulin	st	p	0	0	0
Tro BÖ + 1,0 Albumin . . . .	p	p	0	0	0
Tro BÖ + 0,3 Albumin . . . .	p	p	0	0	0
Tro BÖ + 0,1 Albumin . . . .	p	p	0	0	0

Vor Besprechung dieser Versuche müssen wir noch erwähnen, daß größere Mengen normalen Pferdeserums und des aus ihm hergestellten Eu- und Pseudoglobulins Typhusbacillen ausflocken (siehe Tab. XV). Wie der in Tab. XIV enthaltene Versuch zeigt, bewirkt der größte verwendete Euglobulinzusatz in den stärkeren Immunsersumkonzentrationen Hemmung, in hohen Immunsersumverdünnungen eine Förderung der Agglutination, obwohl solche Euglobulinmengen ohne Serumzusatz Typhusbacillen ausflocken. Mittlere Euglobulinmengen erweisen sich in den höheren Serumkonzentrationen wirkungslos, fördern aber ebenfalls noch in stärkeren Verdünnungen. Beim Pseudoglobulin fällt die Hemmungszone weg, die Förderung ist nur bei größeren Mengen und auch da viel schwächer als beim Euglobulin nachweisbar. Die

Albuminfraktion ist wirkungslos. Aus diesen Versuchen läßt sich nur der Schluß ziehen, daß verschiedene Eiweißkörper den Ablauf der Agglutination sowohl im Sinne einer Förderung als auch einer Hemmung beeinflussen können.

Tabelle XV.

Je 0,5 ccm einer gemeinsamen Ösenaufschwemmung werden mit wechselnden Mengen Pferdeserums, resp. aus diesem dargestellter Eu- und Pseudoglobulinlösung versetzt. Alle Röhren auf 1 ccm aufgefüllt.

	Menge des verwendeten Pferdeserums, resp. der Eiweißlösung		
	0,1	0,2	0,5
Pferdeserum	p	p	f. Kp
Euglobulin	0	f. Kp	f. Kp
Pseudoglob.	0	p	p

Eine weitere Erklärung für die Divergenz im Ausfalle der Ammonsulfatfällung und Agglutination von Vollaufschwemmungen und Sedimenten bildet der Umstand, daß durch das Abzentrifugieren die Gesamtmenge der unspezifischen Stoffe entfernt wird, von den spezifischen aber nur jener Teil, der in der Flüssigkeit gelöst ist. Dadurch wird die Menge der aussalzbaren Stoffe wesentlich verringert, so daß eine deutliche Abschwächung der Ammonfällung eintritt. Dagegen genügen die in den Bakterienleibern zurückbleibenden spezifischen Körper, um eine noch relativ gute Agglutination zu bewirken. Die letzteren erfahren erst durch mehrmaliges Waschen mit Kochsalzlösung eine weitere merkliche Verminderung. Wenn Feu B nach dem Abzentrifugieren aus der Abschwemmungsflüssigkeit oder evtl. auch erst nach mehrmaligem Waschen nur mehr von höheren Serumkonzentrationen agglutiniert werden, zeigt sich auch ein Unterschied im Aussehen der Agglutination gegenüber der ursprünglichen Aufschwemmung. Es bilden sich nämlich ebenso wie bei den Trockenbacillen nur noch kleine Flocken und feste, scharf begrenzte Sedimente. Auf diesen Unterschied zwischen Trocken- und Feuchtbacillen haben wir schon früher hingewiesen. Aus dem Umstande, daß die Agglutination der Sedimente von FeuBA ebenso aussieht wie die von TroBA muß man schließen, daß das großflockige Agglutinogen leichter in Kochsalz übergeht, während das an den Bakterienleibern fester haftende die kleinflockige Fällung bedingt.

Schließlich muß man bei der Beurteilung der beobachteten Differenzen zwischen Ammonsulfatfällung und Serumagglutination berücksichtigen, daß die beiden Reaktionen wesensverschiedene Vorgänge sind. Bei der Aussalzung durch Ammonsulfat kommen die unveränderten Bakterien in Betracht, die dabei unter denselben Bedingungen ausgefällt werden wie reine Eiweißlösungen. Wir glauben daher annehmen

zu müssen, daß sich das Bakterieneiweiß<sup>1)</sup> wie ein hydrophiles Kolloid verhält. Denn wäre es in suspensoidem Zustande vorhanden, dann würde es schon bei viel niederen Ammonsulfatkonzentrationen ausflocken, als es tatsächlich der Fall ist. Wir befinden uns in Übereinstimmung mit Pribram, welcher auf Grund des indifferenten Verhaltens von Bakterienaufschwemmungen gegen komplexe Salze ihren Emulsoidcharakter annahm. Die gleiche Auffassung haben in letzter Zeit auch Mansfeld sowie Herzfeld und Klinger vertreten. Die Ausfällung der Typhusbacillen durch Ammonsulfat haben wir daher in Parallele zu setzen mit der Aussalzung einer Globulinlösung. Dieser Prozeß stellt nach Spiro und Galeotti keine eigentliche Fällung dar, sondern ist eine Entmischung, bei der sich das Eiweiß als feste Phase von der Salzlösung als flüssiger Phase trennt. Bei der Serumagglutination dagegen werden die agglutininbeladenen Bakterien, die sich wie ein Suspensoid verhalten, durch Vermittlung geringer Salzmengen ausgefällt. Hinweise auf gewisse Differenzen zwischen Serumfällbarkeit und Aussalzbarkeit finden sich auch in jüngst erschienenen Arbeiten von Eisenberg, sowie von Verzar und Beck.

#### F. Das Agglutinogen in Trocken- und Feuchtbakterien.

In den bisher angeführten Versuchen konnte bereits eine ganze Reihe von Unterschieden im agglutinatorischen Verhalten von Typhusbakterien, die auf Trocken- oder Feuchtagar gewachsen waren, nachgewiesen werden. Zu einer weiteren Differenzierung haben wir das Verhalten von Trocken- und Feuchtbacillen gegen das Kochen herangezogen. Abschwemmungen beider Arten wurden 2 Stunden, in einem Versuche 7 Stunden, lang gekocht, und dann deren Agglutinabilität, Bindung und Aussalzbarkeit geprüft (Tab. XVI).

Die FeuB wurden nach 2stündigem Kochen viel schwächer, langsamer und kleinflockig agglutiniert, ihr Bindungsvermögen hatte wesentlich abgenommen und auch die Aussalzbarkeit durch Ammonsulfat bei Halbsättigung erfuhr eine deutliche Abnahme. Nach längerem Kochen waren diese Veränderungen noch ausgesprochener. Die gekochten Aufschwemmungen der FeuB verhalten sich also ähnlich wie die unveränderten von TroB. Im Gegensatz dazu war Agglutinabilität und Bindungsvermögen dieser letzteren auch nach dem Kochen noch fast unverändert erhalten, die Aussalzbarkeit ließ keine Abnahme oder sogar eine geringe Zunahme erkennen. Die verringerte Aussalzbarkeit der FeuB nach dem Kochen kann nur auf einer Veränderung eines Bakterieneiweißkörpers beruhen, denn kocht man konzentrierte Kochsalzextrakte aus unbeimpftem Feuchtagar 2 Stunden lang, so geben sie bei 50%

<sup>1)</sup> Unter Bakterieneiweiß ist dabei natürlich nur die äußerste, mit dem flüssigen Medium in Berührung befindliche Schicht des Bakterienleibes gemeint.

Sättigung mit Ammonsulfat einen ebenso starken Niederschlag wie vor dem Kochen (vgl. Tab. XXXI).

Wenn wir unsere bisherigen Versuchsergebnisse zusammenfassen, so können wir sagen, daß wir in dem verschiedenen Aussehen der Agglutination von TroB und FeuB, in der verschiedenen leichten Extrahierbarkeit der die beiden Agglutinationstypen bedingenden Körper und in ihrem Verhalten beim Kochen Anhaltspunkte für die Existenz zweier verschiedener Agglutinogene gewonnen haben. Die Feu B enthalten neben dem großflockigen, leicht durch physiologische Kochsalzlösung extrahierbaren und thermolabilen Agglutino-gen auch noch das kleinflockige, fest an den Bakterienleibern haftende und thermostabile Agglutino-gen; in den TroB ist hauptsächlich das letztere vorhanden.

Zur Bekräftigung unserer Annahme haben wir die Immunisierung herangezogen, da sich durch diese nicht nur sehr geringe Mengen, sondern auch sehr feine Differenzen in der Art

Tabelle XVI.

	Immunserumverdünnungen						Ammonsulfatfällung bei Konzentration von			Bindungsversuch: 25 A E in 1 cem				
							50%	55%	66%	Abgüßmengen				
	200	2000	8000	20000	40000	100000				0,5	0,2	0,1	0,05	
Tro B	p	Sp	0	0	0	0	0	./.	./.	./.	Kp	st	p	?
Tro B, 2 Std. 100°	p	Sp	0	0	0	0	0	./.	./.	./.	f. Kp	f. Kp	p	p
Feu B	f. Kp	f. Kp	Kp	st	Sp	Sp	+	./.	./.	./.	st	Sp	0	0
Feu B, 2 Std. 100°	p	Sp	0	0	0	0	+	./.	./.	./.	Kp	st	p	Sp
Feu B	f. Kp	Kp	Kp	f. Kp	f. Kp	f. Kp	+	./.	./.	./.	Kp <sup>2)</sup>	Kp <sup>2)</sup>	st <sup>2)</sup>	p <sup>2)</sup>
Feu B, 2 Std. 100°	Sp	Sp	Sp	0	0	0	+	./.	./.	./.	+	+	+	+
Feu B	f. Kp	Kp	Kp	Kp	f. Kp	f. Kp	+	./.	./.	./.	+	+	+	+
Feu B, 7 Std. 100°	0	0	0	0	0	0	+	./.	./.	./.	+	+	+	+
Tro B	100	200	600	2000	4000		0	./.	./.	./.				
Tro B, 2 Std. 100°	p	st	st	p	0		+	./.	./.	./.				
Tro B, 2 Std. 100°	p	st	st	p	0		+	./.	./.	./.				

1) ./ = wurde in diesem Versuche nicht aufgestellt.

2) Kontrolle.

der Antigene nachweisen lassen. Wir haben daher Kaninchen einerseits TroBÖ, andererseits FeuBA injiziert, da diese beiden Aufschwemmungen die in Frage kommenden Unterschiede (Höhe der Agglutination, Art der Flockung, Gehalt an löslichen Bakterienprodukten) am ausgesprochensten zeigen. Wir haben den Kaninchen in Abständen von 5 Tagen 3 mal ganz geringe Bakterienmengen intravenös einverleibt, weil bekanntlich durch eine stärkere und längere Zeit fortgesetzte Immunisierung die Spezifität der Sera durch Übergreifen auf verwandte Antigene leicht verwischt werden kann. Acht Tage nach der letzten Injektion haben wir den Tieren Blut entnommen. Die Auswertung dieser Sera erfolgte mit TroB und FeuB. Ein Beispiel davon ist in Tabelle XVII wiedergegeben.

Tabelle XVII.

	Auswertung mit	Immunsersumverdünnungen					Aussehen der Agglutination
		200	400	800	1600	3200	
I. S. Nr. 1728 3 Inj.v.TroBÖ	Tro BÖ	f. Kp	st	Sp	0	0	kleinflockig
	Feu BA	Kp	f. Kp	p	Sp	0	groß- u. kleinflockig
I. S. Nr. 12 3 Inj.v.FeuBA	Tro BÖ	p	Sp	0	0	0	kleinflockig
	Feu BA	Kp	Kp	f. Kp	p	p	großflockig

TroB werden von TroB-Immunsersum etwas besser agglutiniert als von FeuB-Immunsersum, während FeuB von FeuB-Immunsersum viel stärker agglutiniert werden als von TroB-Immunsersum. Die TroB wurden auch in diesem Versuche typisch kleinflockig ausgefällt. Das FeuB-Immunsersum agglutinierte FeuB deutlich großflockig, die Agglutination von FeuB durch das TroB-Immunsersum ließ eine scharfe Trennung der beiden Agglutinationsformen nicht zu.

Mit diesen beiden Seris wurden auch Bindungsversuche angestellt. Bei diesen haben wir je 0,5 ccm einer 20fachen Verdünnung der beiden Sera mit derselben Menge tunlichst gleich dichter Aufschwemmungen von TroB und FeuB versetzt, 10 Minuten zur Bindung bei Zimmertemperatur stehen lassen und dann scharf zentrifugiert. Dabei haben wir aus jedem der beiden Sera die Agglutinine durch TroB und FeuB zu adsorbieren versucht. Die durch das Zentrifugieren gewonnenen klaren Flüssigkeiten wurden auf ihren Agglutiningehalt geprüft. Auch diese Auswertung erfolgte mit TroB und FeuB, so daß von jedem der beiden Sera 4 Bindungsproben zur Untersuchung kamen. Diese Versuchsanordnung war deswegen nötig, weil dasselbe Serum FeuB infolge ihrer leichteren Flockbarkeit noch in viel höheren Verdünnungen agglutinierte als TroB. Als Kontrollen wurden die gleichen Mengen der beiden Sera mit 0,5 ccm Kochsalzlösung statt mit Bakterienaufschwemmung versetzt und ebenfalls mit TroB und FeuB auf ihren Agglutiningehalt geprüft (vgl. Tab. XVIII).



Tabelle XVIII.

	Adsorbiert durch	Ausgewertet mit	Abgußmengen				Von den vorhandenen A E wurden gebunden %
			0,5	0,2	0,1	0,05	
I. S. Nr. 1728 3 Inj. von Tro BÖ	Tro BÖ	Tro BÖ	Sp	0	0	0	90
		Feu BA	st	Sp	0	0	90
	Feu BA	Tro BÖ	Sp	?	0	0	75
		Feu BA	f. Kp	p	Sp	0	75
	0	Tro BÖ	f. Kp	st	p	Sp	
		Feu BA	Kp	Kp	Kp	st	
I. S. Nr. 12 3 Inj. von Feu BA	Tro BÖ	Tro BÖ	Sp	Sp	0	0	50
		Feu BA	Kp	Kp	Kp	Kp	0
	Feu BA	Tro BÖ	Sp	?	0	0	80
		Feu BA	Kp	Kp	st	Sp	mindestens 75
	0	Tro BÖ	p	p	Sp	?	
		Feu BA	Kp	Kp	Kp	f. Kp	

Aus Tro-Immuneserum binden TroB sowohl bei Auswertung mit TroB wie mit FeuB mehr als FeuB. Dieser Unterschied ist infolge der schweren Flockbarkeit der TroB bei Auswertung mit diesen nur angedeutet, bei Auswertung mit FeuB dagegen beträchtlich. Aus FeuB-Immuneserum binden FeuB viel mehr als TroB; das zeigt sich selbst bei Auswertung mit TroB deutlich. Wir sind daher zu der Annahme gezwungen, daß in den Typhusbacillen zwei qualitativ verschiedene Agglutinogene enthalten sind. Es gelingt nicht, wie etwa bei der Proteus-Gruppe diese in zwei verschiedenen Kolonietypen zu isolieren. Durch die von uns verwendete Züchtungsmethode auf möglichst trockenem und feuchtem Agar ist es jedoch möglich, Aufschwemmungen zu erhalten, welche überwiegend das eine resp. das andere Agglutinogen enthalten. Durch unsere Versuche ist nicht nur in Übereinstimmung mit Weil und Felix das Vorhandensein von zweierlei Agglutinogenen in den Typhusbacillen nachgewiesen, sondern es wird auch gezeigt, daß deren Ausbildung vom Wassergehalt des zur Züchtung benützten Agars abhängig ist.

Die erste Erwähnung eines thermolabilen und thermostabilen Agglutinogens in den Typhusbacillen findet sich in der im Jahre 1903 erschienenen Arbeit von Joos. Zwei Jahre später ist Porges (1) auf Grund seiner Experimente zu der Annahme von zweierlei Agglutinogenen in den Typhusbacillen gelangt und hat deren Verschiedenheit auf Zustandsspezifität bezogen. Auf anderem Wege haben neuerdings Weil und Felix (2) den Nachweis zweier verschiedener Agglutinogene in den Typhusbacillen erbracht, von denen sie eines, das thermoresistente, für die kleinflockige, das thermolabile für die großflockige Agglutination verantwortlich machen.

Um zu sehen, ob sich bei dem Auftreten der beiden Agglutinogene zeitliche Differenzen nachweisen lassen, haben wir Ö und A von Kulturen auf Trocken- und Feuchtagar verschiedenen Alters (von 8—3×24 Stunden) auf ihre Agglutinabilität, ihr Bindungsvermögen und ihre Aussalzbarekeit geprüft (vgl. Tab. XIX).

Aus den angeführten Versuchen ergibt sich kein Anhaltspunkt für die Annahme, daß eine Relation zwischen dem Vorhandensein der beiden Agglutinogene und dem Alter der Kulturen besteht, zuweilen sind ganz junge Kulturen etwas weniger gut fällbar als ältere, in anderen Versuchen aber ist überhaupt kein Unterschied nachweisbar.

#### G. Verteilung des Agglutinogens und deren Bedeutung für die Fällbarkeit.

Es wäre noch zu untersuchen, ob die Verteilung des Bakterien-eiweißes resp. Agglutinogens zwischen Bakterienleibern und Aufschwemmungsflüssigkeit für den Ausfall der Ammonsulfatfällung und Serumagglutination von Bedeutung ist. Wir haben daher Proben derselben Aufschwemmungen sowohl frisch untersucht, als auch 24—48 Stunden, teils bei 36° digeriert, teils im Kühlschränke aufbewahrt. Bei den frischen Proben haben wir die Agglutinabilität durch Serum und die Aussalzbarekeit geprüft und von den Resten derselben durch scharfes Zentrifugieren wasserklare Abgüsse gewonnen. Diese wurden ebenfalls auf ihre Flockbarkeit durch Ammonsulfat und Immunserum untersucht. Ebenso verfahren wir mit den in der Kälte oder Wärme gehaltenen Aufschwemmungen (vgl. Tab. XX).

Tabelle XX.

Fen B Aufschwemmung	Vollaufschwemmungen		Extrakte a. d. Bakterien-Aufschwemmung	
	Aggl. Titer	Ammonsulfat- fällung b. 50%	Präcipitat	Ammonsulfat- fällung b. 50%
sofort verarbeitet . . .	40 000 Kp	+++	±	+
	100 000 st			
nach 24 Std. Eis . . .	40 000 Kp	+++	+	+
	100 000 st			
nach 24 Std. 36° C . . .	40 000 Kp	+++	++	++
	100 000 st			

Zeichenerklärung: Präcipitation; Durch die Anzahl der Kreuze wird die verschiedene Stärke der Präcipitation ausgedrückt.

Aus diesen Versuchen ist zu ersehen, daß durch die Digestion der Aufschwemmungen bei 36° größere Mengen von aussalzbarem Eiweiß bzw. Agglutinogen in die Kochsalzlösung übergehen als bei Aufbewahrung im Kühlschränke oder bei frischen Aufschwemmungen. Dies läßt sich durch Vergleich des Ausfalles von Ammonsulfatfällung

Tabelle XIX.

Alter der Kultur	Art der Aufschwemmung	Inmunserumverdünnung							Bindung			Ammonsulfatfällung	Aussehen der Agglutination
		200	2000	8000	20000	40000	100000	Abgabemenge		50 % Sättigung			
8 Std.	Tro BÖ	p	Sp	0	0	0	0	Kp	0,5	0,1	0	kleinflockig	
	Tro BA	f. Kp	p	Sp	0	0	0	f. Kp	p	0	0	do.	
	Feu BÖ	Kp	f. Kp	st	Sp	0	0	st	Sp	0	±	großflockig	
	Feu BA	f. Kp	Kp	Kp	Kp	st	0	f. Kp	Sp	0	+	do.	
12 Std.	Tro BÖ	p	p	?	0	0	0	st	p	Sp	0	kleinflockig	
	Tro BA	Kp	st	p	0	0	0	st	p	0	±	do.	
	Feu BÖ	Kp	f. Kp	st	p	Sp	0	st	Sp	0	+	großflockig	
	Feu BA	f. Kp	Kp	Kp	Kp	f. Kp	p	p	?	0	+	do.	
24 Std.	Tro BÖ	st	p	?	0	0	0	f. Kp	p	Sp	±	kleinflockig	
	Tro BA	Kp	st	p	0	0	0	st	p	0	+	do.	
	Feu BÖ	f. Kp	Kp	st	p	Sp	0	p	Sp	0	+ ±	großflockig	
	Feu BA	f. Kp	Kp	Kp	Kp	f. Kp	p	p	0	0	+ +	do.	
2 × 24 Std.	Tro BÖ	st	p	Sp	0	0	0	f. Kp	p	Sp	±	kleinflockig	
	Tro BA	Kp	st	p	0	0	0	st	p	0	+	do.	
	Feu BÖ	f. Kp	Kp	st	p	Sp	0	p	Sp	0	+ ±	großflockig	
	Feu BA	f. Kp	Kp	Kp	Kp	f. Kp	p	p	0	0	+ +	do.	
	Kontrolle		Kp	Kp	Kp	f. Kp	p	Kp	st	st	+ +	do.	

und Präcipitinreaktion in den Abgüssen nachweisen. Trotzdem aber ist die Aussalzbarkeit und Agglutinabilität der bei 36° aufbewahrten Aufschwemmungen nicht anders als die der bei niedriger Temperatur gehaltenen oder gleich nach der Herstellung untersuchten. Daraus muß man schließen, daß es für den Ausfall sowohl der Serumagglutination wie der Aussalzung durch Ammonsulfat gleichgültig ist, ob das bei diesen Reaktionen beteiligte Eiweiß in den Bakterienleibern selbst oder in der Aufschwemmungsflüssigkeit enthalten ist. Maßgebend ist bloß die Gesamtmenge der für die Reaktion zur Verfügung stehenden Körper.

#### H. Säureagglutination.

Nachdem wir nun bereits über die Fällungsbedingungen der auf Trocken- und Feuchtagar gezüchteten Typhusbakterien durch spezifisches Immenserum und Ammonsulfat berichtet haben, wollen wir zur Vervollständigung unserer Befunde auch unsere Versuchsergebnisse mit der Säureagglutination heranziehen. Diese wurde im Anschluß an die erste Mitteilung von Michaelis von zahlreichen Autoren studiert und besonders zur Entscheidung nahe verwandter Arten herangezogen. Wenn diese Bemühungen auch nicht zu dem gewünschten Erfolge geführt haben, so haben sich doch gewisse Analogien mit der spezifischen Serumagglutination ergeben. Als wesentliches Ergebnis dieser Bemühungen ist die Feststellung zu betrachten, daß für den Ausfall der Reaktion nach Michaelis die Natur des Eiweißes der einzelnen Bakterienarten entscheidend ist. Schon aus diesem Grunde haben wir Experimente über die fällende Wirkung von Säuren auf Tro und FeuB angestellt. Unsere Versuchsanordnung war die von Michaelis und seinen Mitarbeitern angegebene, d. h. wir haben die Gemische von  $N/1$  NaOH und  $N/1$  Essigsäure hergestellt, die mit den Nummern I.–VI bezeichnet wurden und in dieser Reihenfolge die in der Tabelle XXI angegebenen H-Konzentrationen aufweisen. Zu je einem Teil eines solchen Gemisches wurden je 3 Teile von in destilliertem Wasser aufgeschwemmten Bakterien zugesetzt. Die Ablesungen erfolgten nach 4stündigem und 16stündigem Aufenthalt bei Zimmertemperatur (vgl. Tab. XXI). Die Typhusbacillen von Trockenagar sind also auch durch schwache Säure in den üblichen Konzentrationen so gut wie unfällbar; nur bei der stärksten H-Konzentration erfolgte nach längerer Zeit ganz geringe Fällung.

Tabelle XXI. Säureagglutination.

	I	II	III	IV	V	VI	Anmerkung
$P_H =$ . . . .	$1.10^{-5}$	$2.10^{-5}$	$4.10^{-5}$	$8.10^{-5}$	$1.6.10^{-4}$	$3.2.10^{-4}$	*) nach 4 Std.
Tro B . . . .	0	0	0	0	0	0 (Sp*)	negativ, nach
Feu B . . . .	0	p	f. Kp	Kp	Kp	p	6 Std. Sp.

**I. Präcipitation.**

Bei den engen Beziehungen, die zwischen Bakterienagglutination und Präcipitation bestehen, haben wir unsere Untersuchungen auch auf dieses Gebiet ausgedehnt. Wir haben schon gesehen, daß auch die frei in der Flüssigkeit befindlichen Bakteriensubstanzen für die Fällung von Bedeutung sind.

**1. Fällung durch Immunserum.**

Zum Präcipitationsversuch wurden Extrakte aus Ö und A von Kulturen auf Trocken- und Feuchtagar gemacht, indem die einzelnen dichten, möglichst gleich trüben<sup>1)</sup> Aufschwemmungen teils sofort, teils nach verschieden langer Digestion bei 36° zentrifugiert wurden. Die so gewonnenen klaren Flüssigkeiten haben wir mit spezifischem Immunserum, und zur Kontrolle mit normalem Pferdeserum versetzt (vgl. Tab. XXII u. XXIII). Die Versuche lassen erkennen, daß Extrakte

**Tabelle XXII.**

0,5 ccm Extrakt aus:	Immunserum				Normalserum		Anmerkung
	0,1 ccm Ablesung		0,05 ccm Ablesung		0,2 ccm Ablesung		
	I	II	I	II	I	II	
Tro BÖ . .	0	+	0	0	0	0	I. Ablesung erfolgte nach 2 Std., 36°, die II. nach weiteren 18 Std., Zim- mertemperatur
Tro BA . .	+	+	0	0	0	0	
Feu BÖ . .	++	+	0	0	0	0	
Feu BA . .	++	+++	+	++	0	0	

**Tabelle XXIII.**

Extrakte aus	Extraktmengen				Anmerkung
	0,1 ccm Immunserum			0,1 ccm Normal- serum	
	0,5	0,2	0,1	0,5	
Tro BÖ ohne Digestion . . .	0	0	0	0	Ablesung erfolgte nach 2 Std., 36°, und 14 Std., Zimmer- temperatur
24 Std. bei 36° digeriert . .	+	+	0	0	
Tro BA ohne Digestion . . .	+	+	0	0	
24 Std. bei 36° digeriert . .	++	+	+	0	
Feu BÖ ohne Digestion . . .	++	+	+	0	
24 Std. bei 36° digeriert . .	++	++	+	0	
Feu BA ohne Digestion . . .	+++	++	+	0	
24 Std. bei 36° digeriert . .	+++	+++	++	0	

aus FeuB mehr Präcipitogenen enthalten als solche aus Tro; A geben wirksamere Extrakte als Ö. Ein Parallelismus zwischen Agglutination und Präcipitation besteht also insofern, als sich ceteris paribus aus

<sup>1)</sup> Die Dichte der Aufschwemmungen wurde natürlich in stärkeren Verdünnungen geprüft und ausgeglichen.

besser agglutinabeln Aufschwemmungen mehr Präcipitinogen gewinnen läßt. Ferner zeigte sich, wie zu erwarten war, daß bei längerer Digestion mehr wirksame Substanz in die Flüssigkeit übergeht. Ein Zusammenhang zwischen Alter der Kultur und Präcipitinogengehalt konnte unter den gewählten Versuchsbedingungen nicht festgestellt werden.

## 2. Fällung durch Ammonsulfat.

Dieselben Extrakte wurden auch mit gesättigter Ammonsulfatlösung versetzt (Tab. XXIV). Die Extrakte geben je nach ihrer Herkunft mehr oder weniger starke Fällungen und zwar liefern ebenso wie bei dem Präcipitationsversuche Ö weniger wirksame Extrakte wie A; die von Kulturen auf Feuchtagar gewonnenen Auszüge enthalten mehr aussalzbare Körper als die von Kulturen auf Trockenagar. Bei länger dauernder Digestion der Bakterienaufschwemmungen nahm auch der Gehalt an durch Ammonsulfat fällbarer Substanz zu.

Tabelle XXIV.

Vorbehandlung	Fällung nach Zusatz gleicher Mengen gesättigter Ammonsulfat-Lösung zu Extrakten aus			
	Tro BÖ	Tro BA	Feu BÖ	Feu BA
Nicht digeriert . . .	0	+	+	++
24 Std. Eis, digeriert .	0	+	+	++
24 Std. 36° digeriert .	+	++	++	+++

## K. Das Präcipitinogen in den Extrakten aus Kulturen auf Trocken- und Feuchtagar.

Für den stärkeren Ausfall der Aussalzung in den Extrakten aus A kommen zum Teil die in diesen enthaltenen Nährbodenstoffe in Betracht, welche bis zu einem gewissen Grade bei 50% Sättigung ausflocken. Aber nicht nur diese allein bewirken die Fällungen in den Kulturauszügen, denn durch Digestion der Aufschwemmungen findet, obwohl hierbei eine Zunahme von Nährbodenstoffen selbstverständlich ausgeschlossen ist, eine Anreicherung der Extrakte an aussalzbaren Substanzen statt. Da sich also unter den durch Ammonsulfat fällbaren Körpern des Kochsalzextraktes auch Bakterienstoffe befinden, haben wir diese ausgesalzen, den Niederschlag abzentrifugiert, in Kochsalzlösung wieder aufgenommen, und im Vergleiche mit dem entsprechenden unveränderten Abguß auf seinen Präcipitinogengehalt geprüft (Tab. XXV, XXVI, XXVII).

Der Auszug aus Kulturen von Trockenagar gibt eine deutlich stärkere Präcipitation wie die Lösung der entsprechenden Ammonsulfatfraktion. Daraus folgt, daß in den Extrakten von TroB nur ein Teil des Präcipitinogens im Ammonsulfatniederschlag enthalten ist, ein anderer unter

Tabelle XXV.

Abguß aus Feuchtagar-Aufschwemmung	0,1 ccm Immuneserum			0,1 ccm Normalserum
	+ Präcipitinogen			0,4
	0,4	0,2	0,1	
Gesamtextrakt . . . . .	++±	+±	+	—
Lösung des bei Halbsättigung ausfallenden Niederschlages . . . . .	++	+	±	—

Tabelle XXVI.

Extrakt aus Feuchtagar-Kulturen	Immuneserum		Normalserum
	0,1	0,05	0,1
0,5 ccm Gesamtextrakt . . . . .	++±	++	—
0,2 ccm Gesamtextrakt . . . . .	+±	++	—
0,5 ccm Lösung des bei Halbsättigung mit Ammonsulfat fallenden Anteils des Extraktes . . . . .	++±	+±	—
0,2 ccm Lösung des bei Halbsättigung mit Ammonsulfat fallenden Anteils des Extraktes . . . . .	+	±	—

Tabelle XXVII.

Extrakte auf Trockenagar-Kulturen	Immuneserum				Normalserum
	Präcipitinogenmengen				
	0,5	0,2	0,1	0,05	0,5
Gesamtextrakt . . . . .	++	±	—	—	—
Lösung des bei Halbsättigung m. (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> fallenden Anteils des Extraktes . . . . .	+	—	—	—	—

diesen Versuchsbedingungen (50% Sättigung) noch in Lösung bleibt. Die Präcipitationsreaktion der Extrakte von Kulturen auf Feuchtagar und der aus ihnen durch Halbsättigung mit Ammonsulfat gewonnenen und in NaCl gelösten Körper läßt einen wesentlichen Unterschied nicht immer mit Sicherheit feststellen; wahrscheinlich deswegen, weil der Halbsättigungsniederschlag schon so reichlich Präcipitinogen enthält, daß ein nicht sehr bedeutender Mehrgehalt des Vollextraktes an diesem Antigen nicht deutlich zu erkennen ist. Es wäre natürlich viel einfacher gewesen, nachzusehen, ob in der mit dem gleichen Volumen gesättigter Ammonsulfatlösung versetzten Extraktflüssigkeit nach Entfernung des entstandenen Niederschlages, noch Präcipitinogen enthalten ist. Diese Versuchsanordnung war aber deshalb nicht ausführbar, weil der hohe Gehalt der Flüssigkeit an Ammonsulfat die Präcipitation verhindert. Die hemmende Wirkung dieses Salzes auf die spezifische Niederschlagsbildung ist bereits durch die Untersuchungen von E. P. Pick festgestellt worden.

Wir versuchten daher auf andere Weise zu entscheiden, ob in den Kochsalzauszügen aus TroB und FeuB tatsächlich zwei verschiedene Präcipitogene enthalten sind. Zu diesem Zwecke haben wir beide Arten von Extrakten 2 Stunden auf 100° erhitzt. Nach dem Erwärmen waren die FeuB-Extrakte klar oder leicht getrübt<sup>1)</sup>, die TroB-Extrakte enthielten spärliche Flocken, welche durch Zentrifugieren leicht entfernt werden konnten. Gekochte und ungekochte Portionen der beiden Auszüge wurden auf ihrer Fällbarkeit durch spezifisches Immunsorum und Ammonsulfat geprüft (vgl. Tab. XXVIII).

Tabelle XXVIII.

Extrakt aus	0,1 ccm Immunsorum			0,1 ccm Normalserum	Ammonsulfat-sättigung in %	
	Präcipitinogenmengen				50	66
	0,5	0,2	0,1	0,5		
Tro B Extr. unverdünnt . . . . .	+ ±	±	0	0	0	+
Tro B Extr. 2 Std. 100° . . . . .	±	0	0	0	0	0
Feu B Extr. unverdünnt . . . . .	+ + ±	+ +	+	0	+ +	+ + ±
Feu B Extr. 2 Std. 100° . . . . .	+	+	0	0	+	+ ±

Es zeigte sich, daß die Präcipitinreaktion und die Ammonsulfatfällung in den erhitzten Extrakten wesentlich schwächer ist als in den nicht erhitzten. Wir haben uns nun aus den Auszügen von TroB und FeuB durch Drittel-, Halb- und Ganzsättigung mit Ammonsulfat je drei Eiweißfraktionen dargestellt.

Diese wurden in Kochsalzlösung aufgenommen und dann ihr Verhalten in unverändertem Zustand und nach 2stündigem Kochen bei der Präcipitation und Ammonsulfatfällung geprüft. Zu bemerken wäre, daß der Extrakt auf TroB bei Drittelsättigung zunächst klar blieb und auch nach längerem Stehen und folgendem Zentrifugieren nur Spuren eines Niederschlages lieferte, die zu gering waren, um zu einem Versuche herangezogen zu werden. Wir haben daher diesen Abguß weiter mit Ammonsulfatlösung bis zur Halbsättigung versetzt. Im Gegensatz dazu erhielten wir in den Feu-Extrakten schon bei Drittelsättigung einen für die Versuche ausreichenden Niederschlag (vgl. Tab. XXIX u. XXX).

Aus diesen Versuchen geht folgendes hervor: In den Extrakten aus FeuB ist die Präcipitation mit der ersten Fraktion schwach, mit der zweiten stark positiv, mit der dritten Fraktion negativ. Die beiden ersten Fraktionen geben nach 2stündigem Kochen keine Präcipitin-

<sup>1)</sup> Derartige leicht trübe Extrakte klärten sich beim Stehen in der Kälte unter Bildung eines geringen Bodensatzes, der durch Zentrifugieren entfernt wurde.



Tabelle XXIX.

		0,1 cem Immun- serum	0,1 cem Normal- serum	50% Sätti- gung mit Ammon- sulfat
I [= bei 33% Sättigung mit (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ausfallende] Fraktion . . . . .	} aus Feu B Ex- trakt	+	—	++
I. Fraktion gekocht . . . . .		—	—	±
II [= von 33—50% Sättigung mit (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ausfallende] Fraktion . . . . .		++	—	+++
II. Fraktion gekocht . . . . .		—	—	+
III [= von 50% bis Ganzsättigung mit (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ausfallende] Fraktion . . . . .		—	—	—
III. Fraktion gekocht . . . . .		—	—	±

Tabelle XXX.

		0,1 cem Immun- serum	0,1 cem Normal- serum	50% Sätti- gung mit Ammon- sulfat
A [= Durch Halbsättigung mit (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> erhaltene] Fraktion . . . . .	} aus Feu B Ex- trakt	++	—	++
A. Fraktion gekocht . . . . .		?	—	+
B [= Von 50% bis Ganzsättigung mit (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> erhaltene] Fraktion . . . . .		—	—	—
B. Fraktion gekocht . . . . .		—	—	?
A [= Durch Halbsättigung mit (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> erhaltene] Fraktion . . . . .	} aus Tro B Ex- trakt	+	—	+
A. Fraktion gekocht . . . . .		—	— <sup>1)</sup>	+
B [= Von 50% bis Ganzsättigung mit (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> erhaltene] Fraktion . . . . .		—	—	—
B. Fraktion gekocht . . . . .		—	—	—

reaktion mehr. Der aus den TroB-Extrakten bei Halbsättigung gewonnene Niederschlag liefert eine spezifische Fällung. Wird er 2 Stunden auf 100° erhitzt, so tritt bei Zusatz von Ty-Immunserum noch immer Trübung und Flockenbildung auf<sup>2)</sup>. Der bei Ganzsättigung ausfallende Anteil läßt kein Präcipitinogen nachweisen.

Für die Beurteilung des negativen Ausfalles der Reaktion mit der durch Ganzsättigung gewonnenen Fraktion sowohl aus FeuB wie auch

<sup>1)</sup> Verwendet man statt Normal-Pferdeserum ein Cholera-Immunpferdeserum als Kontrolle, so kommt es zu einer unspezifischen Reaktion.

<sup>2)</sup> Bei der Beurteilung dieses Resultates muß berücksichtigt werden, daß ähnliche Erscheinungen, wenn auch schwächeren Grades, bei Zusatz eines Cholera-Immunserums, nicht aber bei Zusatz eines normalen Pferdeserums zu beobachten waren. Sie unterscheiden sich nicht nur durch den Mangel an Spezifität, sondern auch durch ihr rasches Auftreten, das schon in den ersten Minuten nach dem Serumzusatz erfolgt, von der eigentlichen Präcipitation.

aus TroB-Extrakten muß berücksichtigt werden, daß in ihr enthaltenes Präcipitinogen infolge des hohen Ammonsulfatgehaltes der Lösungen dem Nachweis entgehen dürfte. Das Vorhandensein von spezifischer Substanz in dieser Fraktion ist deshalb anzunehmen, weil wir wenigstens bei dem TroB zeigen konnten, daß durch die Halbsättigung der Extrakte nicht das ganze Präcipitinogen ausgesalzen wird. Werden die Lösungen der beiden ersten Fraktionen aus FeuB-Extrakten gekocht und ungekocht mit Ammonsulfat bis zur Halbsättigung versetzt, so sind die Fällungen in ersteren viel schwächer und dürften größtenteils auf die Albumosen des Nährbodens zurückzuführen sein.

Die Lösung des durch Halbsättigung aus TroB-Extrakt erhaltenen Niederschlages gab auch nach dem Kochen und neuerlichem Zusatz des gleichen Volumens gesättigter Ammonsulfatlösung eine fast ebenso starke Fällung als vor dem Kochen<sup>1)</sup>.

Bei der Präcipitation kommen nur die spezifischen aus den Bakterien stammenden Stoffe in Betracht, bei der Aussalzung dagegen sind, besonders in den Extrakten aus Kulturen von Feuchtagar, auch die Albumosen des Nährbodens beteiligt. Über das Verhalten derselben geben die folgenden Versuche Aufschluß. Zunächst haben wir gleich weite Röhren, die Trocken- oder Feuchtagar enthielten, mit je 1 ccm Kochsalzlösung beschickt, nach 1 Minute die Flüssigkeit herauspipettiert, klar zentrifugiert und mit Ammonsulfat bis zu 50% Sättigung versetzt (vgl. Tab. XXXI). Es zeigt sich also, daß sich unter den gewählten Versuchsbedingungen aus Feuchtagarröhren deutlich nachweisbare Mengen aussalzbarer Stoffe gewinnen lassen, nicht aber von Trockenagar-röhren. Wirkt die Kochsalzlösung eine Zeitlang ( $\frac{1}{2}$  Stunde) ein, so enthält der Auszug von Trockenagar ungefähr ebenso viel aussalzbare Stoffe als der von Feuchtagar.

Tabelle XXXI.

				50% Sättigung mit (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> in Extrakt aus	
				unverändert	gekocht
Unbeimpfter	Trockenagar	1' Extrakt <sup>2)</sup>	. . . . .	—	—
"	"	30' Extrakt <sup>3)</sup>	. . . . .	++	++
"	Feuchtagar	1' Extrakt <sup>2)</sup>	. . . . .	++	++
"	"	30' Extrakt <sup>3)</sup>	. . . . .	++	++

<sup>1)</sup> Aus diesem Verhalten und dem bei der Präcipitation beobachteten wäre zu schließen, daß die Spaltung des durch Ammonsulfat gefällten Nucleoproteids unter diesen speziellen Versuchsbedingungen gestört ist.

<sup>2)</sup> 1' Extrakt. Ein Extrakt, in welches das Kochsalz 1' mit der Agaroberfläche in Berührung war.

<sup>3)</sup> 30' Extrakt. Ein Extrakt, bei welchem das Kochsalz erst nach 30' Aufenthalt im Schrägagarröhren hinauspipettiert wurde.

Das Kochen beeinträchtigt die Fällbarkeit der aus dem Nährboden stammenden Albumosen nicht (vgl. ebenfalls Tab. XXXI): Da die Extrakte aus Feuchtkulturen deutliche Präcipitation geben, war zu erwarten, daß auch die Ammonsulfatfällung in ihnen stärker ausfallen müsse als in den bloß unspezifische Stoffe enthaltenden Auszügen aus ungeimpftem Feuchtagar. Wir haben deshalb geimpfte und ungeimpfte Feuchtagarröhrchen mit je 1 ccm Kochsalzlösung abgeschwemmt, die Flüssigkeiten völlig klar zentrifugiert, dann die unveränderten und zu gleichen Teilen verdünnten Extrakte bis zu 33 oder 50% mit Ammonsulfat gesättigt (vgl. Tab. XXXII). Der Versuchsausfall hat unsere Annahme bestätigt, indem der Bakterienextrakt schon bei 33% Sättigung Flocken ergab, nicht aber der leere Extrakt. Bei Halbsättigung war die Fällung in ersterem deutlich stärker als in letzterem. In einem weiteren Versuche wurden wieder aus feuchtem, beimpften und unbeimpften Agar in der beschriebenen Weise Kochsalzauszüge bereitet, außerdem auch noch solche aus beimpftem Trockenagar. Die drei klar zentrifugierten Extrakte wurden mit dem halben Volumen gesättigter Ammonsulfatlösung versetzt (vgl. Tab. XXXIII). Der Extrakt aus unbeimpftem Feuchtagar war wieder negativ, der aus FeuBA gab deutliche Fällung, der aus TroBA nur schwache. Da also — wie aus den angeführten Versuchen hervorgeht — die Fällbarkeit der Nährbodenstoffe durch das Kochen nicht abgeschwächt wird, kann die Abnahme der Fällungsstärke der Drittel- und Halbsättigungsfraktion von Bakterienextrakten durch das Kochen nur auf die Veränderung von Bacilleneiweißkörpern zurückgeführt werden.

Tabelle XXXII.

	33% Sättigung mit (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	50% Sättigung mit (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
Unbeimpfter Feuchtagar	0	+
Mit Ty B beimpfter Feuchtagar . . . . .	+	++±

Tabelle XXXIII.

	88% Sättigung mit (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
Unbeimpfter Feuchtagar	0
Mit Ty B beimpfter Feuchtagar . . . . .	+
Mit Ty B beimpfter Trockenagar . . . . .	±

Ziehen wir das Ergebnis der früheren Versuche (Tab. XXV, XXVI u. XXVII) heran, in denen gezeigt wurde, daß in dem bei Halbsättigung mit Ammonsulfat entstehenden Niederschlage aus FeuB-Extrakten ein viel größerer Anteil des Präzipitinogens enthalten ist als in der analogen Fraktion aus TroB-Extrakten, bei beiden aber auch noch ein gewisser Anteil in Lösung bleibt, so müssen wir annehmen, daß es sich nicht um einen einheitlichen Körper handelt, und daß sowohl diese Verteilung des Präcipitinogens als auch sein Verhalten gegen das Kochen in einer

verschiedenen chemischen Beschaffenheit der in Betracht kommenden Substanzen begründet ist.

Die chemische Natur der in den Bakterien vorkommenden Eiweißkörper ist noch sehr wenig erforscht. Wir können hier wegen Raum-mangel nicht näher auf die betreffende Literatur eingehen. Es sei bloß hervorgehoben, daß die Mehrzahl der betreffenden Arbeiten älteren Datums ist und daher dem Stande unserer heutigen chemischen Kenntnisse nicht mehr vollkommen entspricht. Dazu kommt, daß ein Teil der Autoren sich lediglich mit Elementaranalysen des Bakterieneiweißes beschäftigt hat, ohne zu einer Charakterisierung der betreffenden Körper zu gelangen. Diese bietet auch insofern Schwierigkeiten, als Beimengungen des zur Kultur der Bakterien benützten Nährmediums nicht immer entsprechend bewertet wurden. Schließlich muß bei der Beurteilung der vorliegenden Befunde berücksichtigt werden, daß die zur Darstellung des Bakterienproteins angewandten, vielfach sehr eingreifenden Methoden eine Veränderung desselben möglich erscheinen lassen. Trotz dieser Bedenken kann das Vorhandensein von Nucleoproteiden in den Bakterien als sicher angenommen werden. Durch diese Feststellung ist allerdings noch nicht viel gewonnen, da gerade diese Körper wegen ihrer höchst komplizierten und wechselnden Zusammensetzung, auch soweit sie aus anderen Zellen als den Bakterien stammen, noch wenig bekannt sind. Die in der Literatur öfters zitierte Angabe Hellmichs über den Nachweis von Globulin in Bakterien kann einer Kritik nicht standhalten, da der betreffende Eiweißkörper nur wegen seiner Fällbarkeit durch gesättigte Ammonsulfat- und Kochsalzlösung, seine Koagulierbarkeit und sein Verhalten gegenüber den allgemeinen Eiweißreagenzien als Globulin angesprochen wurde. Diese Eigenschaften sind nicht allein für Globulin charakteristisch, sondern kommen in gleicher Weise den Nucleoproteiden zu.

Aus unseren bisher angeführten Versuchen geht hervor, daß die für die spezifische Fällung verantwortliche Substanz der Typhusbakterien kein einheitlicher Körper ist, daß wir vielmehr das Vorhandensein von zwei verschiedenen Agglutinogen wirkenden Proteinen annehmen müssen. Um zu einer näheren Charakterisierung dieser Körper zu gelangen, mußte ein möglichst schonendes, die chemischen und biologischen Eigenschaften der Eiweißkörper nicht veränderndes Verfahren angewendet werden. Als solches wählten wir die von uns in den bisherigen Versuchen benützte Extraktion von auf Agar gewachsenen Bakterien mit physiologischer Kochsalzlösung. Von einer Filtration haben wir abgesehen, weil dadurch unberechenbare Verluste an hochmolekularen Körpern eintreten können. Wir haben uns damit begnügt, die Bakterien durch lang dauerndes scharfes Zentrifugieren zu entfernen. Um auch quantitativ vergleichbare Resultate zu bekommen, wurden die Auf-

schwemmungen, aus denen die Extrakte dargestellt werden sollten, auf möglichst gleiche Dichte gebracht. Zur chemischen Charakterisierung der in den Extrakten enthaltenen Bakterienstoffe haben wir die im folgenden kurz skizzierten Untersuchungen angestellt.

Der Auszug aus FeuB gibt bei Zusatz geringer Mengen schwacher (1%) Essigsäure in der Kälte Trübung und später Fällung, die zuerst in kleinen Flocken auftritt, deren Größe allmählich zunimmt. Der Essigsäureniederschlag wird nicht durch einen Überschuß dieser Säure, wohl aber durch stärkere Salzsäure gelöst. Er löst sich ferner in physiologischer Kochsalzlösung, die Spuren von Alkali enthält, und fällt auch beim Neutralisieren nicht aus. Durch Sättigung des Extraktes mit Kochsalz wird ebenfalls eine Fällung erzielt. Auf Grund der beschriebenen Reaktionen muß man auf die Anwesenheit saurer, leicht fällbarer Eiweißkörper, wie Globuline, Nucleoproteide, Phosphor- bzw. Glykoproteide schließen. Quantitative Analysen stehen uns aus Mangel an Material derzeit nicht zur Verfügung, doch reichen die angestellten qualitativen Proben zur Charakterisierung der betreffenden Körper aus. Gegen das Vorhandensein eines Globulins spricht schon die Unlöslichkeit des Essigsäureniederschlages in einem Überschuß dieser Säure. Für den Nucleoproteidcharakter dieses Körpers läßt sich sein Verhalten gegenüber der Einwirkung von verdünnter Salzsäure bei höherer Temperatur, wodurch bekanntlich die Nucleoproteide gespalten werden, anführen. Erwärmt man nämlich einen Extrakt aus FeuB, der 0,8% Salzsäure enthält, 15 Minuten auf 75°, so bilden sich starke Flocken. Diese sind bei saurer Reaktion in Wasser oder Kochsalzlösung unlöslich, gehen aber bei einem geringen Überschuß von NaOH sofort in Lösung; bei neutraler Reaktion scheint der Niederschlag geringer zu werden. Aus diesem Verhalten ist anzunehmen, daß das Sediment nach der Salzsäurebehandlung nicht einheitlicher Natur ist. Der erst bei alkalischer Reaktion lösliche Anteil ist mit Sicherheit als Nucleinsäure anzusprechen, da wir in ihm nach Aufspalten mit Schwefelsäure einerseits nach Neutralisation mit Barythydrat und Zusatz von ammoniakalischer Silberlösung Purine, andererseits sowohl mit Magnesiamixtur als auch mit molybdänsaurem Ammon Phosphor, also die beiden für Nucleinsäure charakteristischen Bestandteile nachweisen konnten. Auch in dem mit Essigsäure erhaltenen Niederschlag, der das ungespaltene Nucleoproteid enthält, konnte bei der gleichen Behandlung Purin und Phosphor gefunden werden.

Auch in dem Kochsalzauszuge aus TroB verursacht Essigsäure unter den gleichen Bedingungen wie in dem aus FeuB Trübung und anschließende Flockung, doch ist die entstehende Fällung schwächer als in den Extrakten aus FeuB. Das Sediment löst sich ebenfalls bei Zusatz von etwas Alkali in Kochsalzlösung; diese Lösung bleibt auch nach dem

Neutralisieren klar. Die Behandlung eines TroB-Extraktes mit schwacher Salzsäure bei höherer Temperatur ergibt einen flockigen Niederschlag, der bei Anwesenheit von freiem Alkali leicht wasserlöslich ist. Auch in einem solchen Sediment findet sich Purin. Durch diese Reaktionen ist somit auch in den Extrakten aus TroB das Vorhandensein eines Nucleinproteids nachgewiesen. Außer Nucleinsäure bzw. Nuclein enthalten diese Körper noch eine Eiweißkomponente, die durch die Behandlung des Komplexes mit Säure abgespalten wird. Zum Nachweis eines solchen Eiweißpaarlings haben wir die nach dem Salzsäurezusatz in einem TroB-Extrakt entstehenden Flocken abzentrifugiert und die so gewonnene Flüssigkeit neutralisiert. Diese klare Flüssigkeit gab sowohl bei Zusatz von schwacher Ammoniaklösung als auch von Ferrocyankalium eine relativ reichliche Fällung, also die für Histone und Protamine charakteristischen Reaktionen. Bei Extrakten aus FeuB läßt sich in der nach der Salzsäurebehandlung gewonnenen Flüssigkeit Histon, bzw. Protamin nicht mit Sicherheit nachweisen.

Nach den experimentellen Befunden bei der Agglutination muß man annehmen, daß das Nucleoprotein der Typhusbacillen nicht nur durch Säurebehandlung, sondern schon durch längeres Kochen bei neutraler Reaktion in Nucleinsäure und Eiweiß gespalten wird. Die einfachste Unterscheidung zwischen Protamin und Histon stützt sich auf den Umstand, daß das letztere in salzhaltiger Lösung beim Erhitzen einer Pseudokoagulation unterliegt, d. h. das Koagulum ist in Säure löslich und fällt auch beim Neutralisieren nicht aus, ist also nicht zu Acidalbumin geworden. Wir haben also die Kochsalzextrakte aus TroB und FeuB 2 Stunden bei 100° gehalten. Wie schon beschrieben wurde, hatten sich dadurch in den TroB-Extrakten spärliche, schüppchenartige Flocken gebildet, die FeuB-Extrakte waren meistens klar geblieben oder zeigten nur geringe Trübung. Der durch Zentrifugieren des noch heißen TroB-Extraktes gewonnene Niederschlag wurde in  $\frac{n}{10}$  HCl gelöst. Diese Lösung blieb auch beim Neutralisieren klar und gab mit Ammoniak und Ferrocyankalium typische Fällung. Die nach dem Abzentrifugieren der Flocken erhaltene Flüssigkeit trübte sich beim Erkalten, nach einiger Zeit traten Flocken in ihr auf, die sich beim Erwärmen wieder lösten. Es handelt sich um die durch das Kochen aus dem Nucleoprotein abgespaltene Nucleinsäure, die in heißem Wasser löslich ist, in der Kälte aber ausfällt.

Die FeuB und die aus ihnen hergestellten Extrakte enthalten zweifellos ebenfalls Nucleoprotein, wie sowohl aus ihrem Verhalten bei der Agglutination bzw. Präcipitation, als auch aus dem gelungenen Nachweise von Nucleinsäure in ihnen hervorgeht. Es wäre daher noch zu erklären, warum derartige Auszüge nach dem Kochen keine Koagulation zeigen, und weshalb sich in ihnen nach Behandlung mit Salzsäure durch

die üblichen Fällungsreaktionen Histon nicht mit Sicherheit feststellen läßt. Da sich die Extrakte von auf Feuchtagar gezüchteten Bacillen von den auf Trockenagar kultivierten durch ihren reichlichen Gehalt an Albumosen und Peptonen des Nährbodens auszeichnen, dürften diese an der Hemmung der Ausfällung sowohl durch Kochen als auch durch Ammoniak und Ferrocyankalium schuld sein. Die Bedeutung der Beschaffenheit des Mediums für den Ausfall nicht nur der Hitzekoagulation, sondern auch der verschiedenen Fällungen ist ja aus zahlreichen Erfahrungen genügend bekannt.

Wir müssen noch darauf hinweisen, daß sich unter den aus unseren Nährboden mit Kochsalzlösung extrahierbaren Stoffen auch solche befinden, die durch Essig- oder Salzsäure fällbar sind, besonders die von Kühne und Folin beschriebene, im Witte-Pepton vorkommende Akroalbumose, die von Essigsäure ausgeflockt wird. Diese ist natürlich an der Niederschlagsbildung nach Zusatz von Essigsäure, besonders zu FeuB-Extrakten beteiligt. Auch die nach Salzsäurebehandlung auftretende Fällung dürfte etwas Nährbodenstoffe enthalten, wie aus den Löslichkeitsverhältnissen eines solchen Niederschlags zu schließen ist<sup>1)</sup>. Speziell darauf gerichtete Versuche, in denen unbeimpfte Feucht- und Trockenagarröhrchen in der gleichen Weise wie zur Bereitung der Extrakte mit Kochsalzlösung beschickt wurden, haben ergeben, daß solche Auszüge aus Feuchtagar mit Essigsäure starke, solche aus Trockenagar nur geringe Fällung ergeben. Auch Salzsäure erzeugt in ersteren Trübung und Flocken. Diese sind aber zum Unterschiede von dem nach Salzsäurebehandlung der Bakterienextrakte erhaltenen Sedimente schon bei neutraler, nicht nur bei alkalischer Reaktion wasserlöslich, und enthalten kein Purin. Die chemische Charakterisierung der aus den Bacillenextrakten gewonnenen Körper als Nucleoproteide wird durch die Anwesenheit dieser Stoffe nicht alteriert, da sie sich ja von den betreffenden Bakterienstoffen durch den Mangel an Phosphor und Purin unterscheiden. Bei den TroB-Extrakten kommen die Nährbodenstoffe wegen ihrer geringen Menge kaum in Betracht, aber auch bei den FeuB-Extrakten muß angenommen werden, daß die Bakterienstoffe überwiegen, weil der durch Salzsäurebehandlung entstandene Niederschlag nur zum geringen Teile bei neutraler Reaktion in Lösung geht. Die in den Agarleerextrakten durch Säure fällbaren Stoffe dürften beim Wachstum der Bakterien in hohem Maße aufgebraucht werden. Das Vorhandensein von Bakterieneiweiß in den durch Essigsäure aus den Extrakten erhaltenen Niederschlägen ergibt sich auch aus dem positiven Ausfall der spezifischen Präcipitinreaktion mit Lösungen solcher Sedimente. In der folgenden Tabelle XXXIV sind derartige Versuche angeführt, in denen sowohl Lösungen von Essigsäureniederschlägen aus TroB und

<sup>1)</sup> Siehe die früher erwähnten Untersuchungen.

FeuB-Extrakten als auch die neutralen klaren Abgüsse davon mit Typhusimmunserum oder normalem Pferdeserum versetzt wurden. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß nicht nur in den Niederschlägen, also im Nucleoproteid, sondern auch in der von diesen Körpern befreiten Flüssigkeit Präcipitinogen enthalten ist.

Tabelle XXXIV.

	0,1 ccm Immunserum		0,1 ccm Normalserum, 0,5 ccm Präcipitonogen.
	0,5 ccm Präcip.	0,2 ccm Präcip.	
Feu B-Extrakt . . . . .	++	+++	—
Lösung der Essigsäureniederschlag aus Feu B-Extrakt . . . . .	+++	+	—
Abguß von der Essigsäurefällung aus Feu B-Extrakt . . . . .	+	+	—
Tro B-Extrakt . . . . .	+	+++	—
Lösung des Essigsäureniederschlag aus Tro B-Extrakt . . . . .	+	—	—
Abguß von der Essigsäurefällung aus Tro B-Extrakt . . . . .	+	—	—

Schon die früheren Versuche (vgl. Tab. XXV bis XXX) haben uns die Anwesenheit zweier verschiedener Agglutinogene bzw. Präcipitogene gezeigt, von denen das eine bei einem Ammonsulfatgehalt von 30—50% ausgesalzen wird und thermolabil ist, das andere bei Halbsättigung erst auszufallen beginnt und dem Kochen widersteht. Da der als Nucleoproteid charakterisierte Körper präcipitiert und das Nucleoproteid durch Kochen gespalten wird, können wir das thermolabile Präcipitinogen mit dem Nucleoproteid identifizieren. Die direkte chemische Bestimmung des zweiten Antigens war uns nicht möglich, weil es sich nicht von den aus dem Nährboden stammenden Albumosen und Peptonen trennen läßt. Dieser Körper dürfte selbst zu den Albumosen gehören, denn er wird auch durch längeres Kochen bei neutraler Reaktion nicht verändert und von Ammonsulfat erst in höheren Konzentrationen ausgesalzen, wie aus dem Umstande hervorgeht, daß in den auf 100° erhitzten Bakterienaufschwemmungen, die kein Nucleoproteid mehr enthalten, der Zusatz der gleichen Menge gesättigter Ammonsulfatlösung nur eine schwache Fällung hervorruft, die bei höheren Salzkonzentrationen zunimmt.

#### L. Förderung der Bakterienfällbarkeit.

Aus unseren Versuchen (vgl. Tab. XX) geht hervor, daß unter sonst gleichen Bedingungen die Verteilung des Agglutinogens zwischen Bakterienleibern und Flüssigkeit für den Ausfall der Agglutination ohne Bedeutung ist, daß es vielmehr nur auf dessen Gesamtmenge ankommt. Es war daher zu erwarten, daß Bakterien, welche arm an Agglu-



tinogen sind, durch Zusatz spezifischer Substanz besser fällbar werden. Wir haben also aus FeuBA durch Zentrifugieren Extrakte hergestellt, und diese an spezifischen Bakterienprodukten reichen Flüssigkeiten in verschiedenen Mengen zu schlecht agglutinablen TroB zugesetzt, resp. diese direkt in den Extrakten verteilt. In einem Parallelversuche wurde statt Typhusbacillenextrakt ein in der gleichen Weise bereiteter Auszug aus Kolikulturen verwendet (vgl. Tab. XXXV u. XXXVI). Wir sehen also, daß in der Tat schlecht agglutinable Bakterien durch Zusatz von spezifischem Extrakte besser fällbar werden. Die Förderung ist in den höchsten Konzentrationen des Extraktes am deutlichsten. Der unspezifische Koliauszug war wirkungslos. FeuB, die schon an sich gut flockbar sind, werden durch mittlere Mengen eines spezifischen Extraktes nur unwesentlich in ihrer Agglutinabilität gefördert, durch größere Mengen aber sogar gehemmt; und zwar macht sich diese Hemmung in den stärkeren Serumkonzentrationen bemerkbar, in denen auch sonst bei der Agglutination Hemmungszonen auftreten können.

Tabelle XXXV.

	Immunsereumverdünnungen				
	200	2000	20 000	40 000	100 000
2,0 ccm Tro BÖ + 1,1 ccm NaCl . . . . .	Sp	0	0	0	0
2,0 ccm Tro BÖ + 1,1 ccm Feu BA-Extrakt <sup>1)</sup> . . . . .	f. Kp	f. Kp	st	p	Sp
2,0 ccm Tro BÖ + 0,3 ccm Feu BA-Extrakt + 0,8 ccm NaCl . . . . .	p	Sp	?	0	0
2,0 ccm Tro BÖ + 0,1 ccm Feu BA-Extrakt + 1,0 ccm NaCl . . . . .	Sp	0	0	0	0
2,0 ccm Tro BÖ + 1,1 ccm Coli B-Extrakt . . . . .	Sp	?	0	0	0
2,0 ccm Tro BÖ + 1,1 ccm NaCl . . . . .	f. Kp	p	0	0	0
2,0 ccm Tro BÖ + 1,1 ccm Feu BA-Extrakt . . . . .	f. Kp	f. Kp	p	p	Sp
2,0 ccm Tro BÖ + 0,3 ccm Feu BA + 0,8 ccm NaCl . . . . .	f. Kp	st	Sp	0	0
2,0 ccm Tro BÖ + 0,1 ccm Feu BA + 1,0 ccm NaCl . . . . .	f. Kp	p	?	0	0
2,0 ccm Tro BÖ + 1,1 ccm Coli B-Extrakt . . . . .	f. Kp	p	Sp	0	0

Tabelle XXXVI.

	Immunsereumverdünnungen					
	200	2000	8000	20 000	40 000	100 000
1 ccm Tro BÖ + 2 ccm NaCl . . . . .	p	p	0	0	0	0
1 ccm Tro BÖ + 2 ccm Feu BA-Extrakt . . . . .	p	Kp	Kp	st	p	0
1 ccm Tro BÖ + 0,5 ccm Feu BA-Extrakt + 1,5 ccm NaCl . . . . .	p	p	Sp	?	0	0
1 ccm Tro BÖ + 0,1 ccm Feu BA-Extrakt + 1,9 ccm NaCl . . . . .	p	p	0	0	0	0
1 ccm Feu BÖ + 2 ccm NaCl . . . . .	f. Kp	Kp	st	p	p	Sp
1 ccm Feu BÖ + 2 ccm Feu BA-Extrakt . . . . .	p	p	p	p	p	Sp
1 ccm Feu BÖ + 0,5 ccm Feu BA-Extrakt + 1,5 ccm NaCl . . . . .	p	Kp	st	st	p	p
1 ccm Feu BÖ + 0,1 ccm Feu BA-Extrakt + 1,9 ccm NaCl . . . . .	f. Kp	Kp	st	p	p	Sp

<sup>1)</sup> Feu BA-Extrakt = Extrakte aus konzentrierter Abschwemmung von Feu-Agar-Kulturen.

Da wir in den früheren Versuchen gesehen haben, daß bei den FeuB die Hauptmenge des Präcipitinogens im durch Halbsättigung mit Ammonsulfat ausfallenden Niederschlage enthalten ist, haben wir untersucht, ob und inwieweit dieser einen begünstigenden Einfluß auf die Agglutination von TroB hat (vgl. Tab. XXXVII). Wie anzunehmen war, fördert die Lösung der so erhaltenen Fällung wegen ihres hohen Antigengehaltes die spezifische Auflockung ungefähr ebenso stark wie der Gesamtextrakt es tut.

Tabelle XXXVII.

	Immunsorumverdünnungen					
	200	2000	8000	20 000	40 000	100 000
1 cem Tro BÖ + 2 cem NaCl . . . . .	p	p	0	0	0	0
1 cem Tro BÖ + 2 cem FeuBA-Extrakt	st	Kp	Kp	p	p	0
1 cem Tro BÖ + 2 cem Lösung des bei Halbsättigung mit $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ fallenden Niederschlags aus FeuBA-Extrakt	st	Kp	Kp	p	p	0

Bei Berücksichtigung der Mengenverhältnisse ist es auffallend, daß zu einer deutlichen Förderung eine wesentlich größere Menge gelöster Bakterienprodukte erforderlich ist, als in einer gut agglutinablen A enthalten sein kann. Denn zur Herstellung eines derartigen Extraktes haben wir ein Feuchtagarröhrchen mit  $2\frac{1}{2}$  cem Kochsalzlösung abgeschwemmt, während zur Anstellung des Agglutinationsversuches der Inhalt eines derartigen Röhrchens meist in 10 cem Kochsalzlösung aufgenommen wurde. Dieses Mißverhältnis dürfte darauf zurückzuführen sein, daß die TroB infolge ihrer höheren Stabilität zur Ausflockung des Zusatzes einer größeren Menge von gelöstem, leicht fällbarem Ba-Eiweiß bedürfen als Aufschwemmungen von FeuB enthalten. Diese Versuche sprechen für die Richtigkeit der von Palta auf geäußerten Auffassung der Agglutination, welche durch einen in der Flüssigkeit vor sich gehenden Gerinnungsvorgang hervorgerufen werden soll. Dabei betonte er, daß die Gerinnselbildung an der Oberfläche der Bakterien entstehe und es sich nicht um die Bildung von Niederschlägen in der freien Flüssigkeit und ein dadurch bedingtes mechanisches Mitreißen der Bakterien handle. Die Wichtigkeit dieses letzteren Momentes geht aus folgendem Versuche hervor. Wir haben schlecht agglutinable Typhusbacillen in einem in der beschriebenen Weise hergestellten Extrakt aus Cholera vibriionen aufgenommen und dann ein hochwertiges agglutinierendes Cholera-immunsorum zugesetzt<sup>1)</sup>. Die Typhusbacillen wurden nur bei Zusatz größerer Serummengen (1:30 bis 1:60) in mäßigem Grade gefällt. Daraus kann man schließen, daß es sich in diesem Falle nur um ein

<sup>1)</sup> Ähnliche Versuche hat bereits Calcar gemacht.

passives Mitreißen der Typhusbacillen durch die in der Flüssigkeit entstehenden Präzipitate handelt. Bei Verwendung homologer Extrakte und spezifischen Immunsersums spielt sich dagegen durch Adsorption der fallenden Antikörper an die Bacillen der Präcipitationsvorgang direkt an der Oberfläche derselben ab.

Wir haben nun geprüft, unter welchen Bedingungen diese Förderung vor sich geht. Wir digerierten schlecht agglutinierbare Bakterien mit einem wirksamen Extrakt, zentrifugierten, nahmen das Sediment in Kochsalzlösung auf und prüften dann seine Agglutinabilität. Da unter diesen Bedingungen keine Förderung der Agglutination erzielt werden konnte (vgl. Tab. XXXVIII), haben wir die Versuchsbedingungen variiert, indem wir die Extrakte zu verflüssigten, und auf 45° abgekühlten Agar zusetzten, diesen schräg erstarren und trocknen ließen. Auch die auf einem solchen Agar gezüchteten Typhusbakterien erwiesen sich als nicht besser agglutinabel als diejenigen, welche auf einem bis auf den Extraktzusatz (statt des Extraktes wurde die gleiche Menge Kochsalzlösung zugefügt) analog hergestellten Agar kultiviert worden waren. Schließlich wurden schlecht agglutinable Bacillen mit Immunsersumverdünnungen sensibilisiert, die in den Förderungsversuchen noch starke Agglutination bewirkt hatten. Nach scharfem Abzentrifugieren wurden die sensibilisierten Sedimente in dem Extrakt aus FeuB aufgenommen. Trotzdem sich dieser in einem Parallelversuch als wirksam erwies, wurde keine Ausflockung der sensibilisierten Bakterien erzielt. Als letzte Möglichkeit wurde geprüft, wie die Agglutination ausfällt, wenn man den Extrakt mit den entsprechenden Serumverdünnungen digeriert und dann die Bakterien zusetzt. Bei dieser Versuchsanordnung war eine geringe Förderung der Agglutination festzustellen. Alle diese Versuche sind in Tab. XXXVIII, XXXVIII a, XXXVIII b, XXXVIII c zusammengestellt.

Es zeigt sich also, daß weder native noch sensibilisierte Bakterien unter den gewählten Versuchsbedingungen imstande sind, die fördernden Stoffe aus dem Extrakt zu fixieren und daß sie auch durch den Zusatz derselben zum Nährboden nicht beeinflußt werden. Die wirksamste Förderung ist zu beobachten, wenn alle drei Komponenten gleichzeitig zusammengebracht werden. Schwächer ist der Effekt, wenn die Bacillen zu dem vorher digerierten Serum-Extraktgemisch zugefügt werden. Die günstigsten Bedingungen liegen also — wie nach der früher besprochenen Auffassung Paltauf's erklärlich ist, vor, wenn der Präcipitationsvorgang in Gegenwart der Bakterien eingeleitet wird.

Es ist noch ein Versuch anzuführen, in dem wir den Einfluß solcher Extrakte aus FeuBA auf den Ausfall der Ammonsulfatfällung von TroB und FeuB geprüft haben (vgl. Tab. XXXIX). Die TroB zeigen eine mit steigender Extraktmenge zunehmende Erleichterung der Aussalz-

Tabelle XXXVIII.

	Immunsersumverdünnungen					
	200	2000	8000	20 000	40 000	100 000
1 ccm Tro BÖ + 2 ccm NaCl . . . . .	p	Sp	0	0	0	0
1 ccm Tro BÖ + 2 ccm Feu BA-Extrakt	st	Kp	Kp	st	p	0
1 ccm Tro BÖ + 2 ccm Feu BA-Extrakt nach 2 Std. 36° abzentrifugiert, Sediment in 3 ccm NaCl aufge- nommen . . . . .	p	Sp	0	0	0	0

Tabelle XXXVIIIa.

	Immunsersumverdünnungen					
	200	2000	8000	20 000	40 000	100 000
(Agar + Extrakt) <sup>1)</sup> Öse . . . . .	st	p	Sp	0	0	0
(Agar + NaCl) <sup>2)</sup> Öse . . . . .	st	p	Sp	0	0	0

Tabelle XXXVIIIb.

	Zur Sensibilisierung ver- wendete Serum- verdünnungen		
	2000	8000	20 000
Tro BÖ werden mit verschiedenen Serumverdünnungen sensibilisiert, abzentrifugiert. Die Sedimente werden sodann in dem Extrakt von Tabelle XXXVII aufge- nommen . . . . .	0	0	0

Tabelle XXXVIIIc.

	Verwendete Immunsersumverdünnungen			
	2000	8000	20 000	40 000
I. Zu je 1 Teil Serumverdünnung werden 2 Teile Extrakt (ausgewertet in Tabelle XXXVII) zu- gesetzt. Nach 30 Minuten werden Tro B mittels Öse darin aufgeschwemmt . . . . .	p	p	Sp	0
II. Wie I, nur daß statt der 2 Teile Extrakt zwei Teile physiolog. NaCl zugesetzt werden . . . . .	Sp	0	0	0

<sup>1)</sup> Agar + Extrakt = Ein Trockenagarröhrchen wird verflüssigt und dazu 3 ccm von dem Extrakt gegeben, der sich in Tabelle XXXVII als wirksam erwiesen hat. Das Röhrchen wird hierauf schief gelegt, getrocknet und dann zum Versuche herangezogen.

<sup>2)</sup> Agar + NaCl = wie Agar + Extrakt, nur daß statt des Extraktes physiolog. NaCl-Lösung verwendet wird.

barkeit, die also der Zunahme der Agglutinabilität parallel geht. Bei den FeuB, die schon an sich sehr gut aussalzbar sind, wird die Fällung mit steigender Extraktmenge noch etwas reichlicher. Bei dieser Reaktion wirken also — im Gegensatze zur Agglutination — größere Extraktmengen stärker als kleinere. Der Ausfall des obigen Versuches ist ohne weiteres verständlich. Die an spezifischem Nucleoproteid und aussalzbaren Nährbodenstoffen armen Aufschwemmungen von TroB werden durch die an beiden Substanzen reichen Extrakte gefördert, dadurch, daß der in der Flüssigkeit bei  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Zusatz entstehende Niederschlag die Bakterien mitreißt. Auf diesen Vorgang ist auch die Verstärkung der Fällung von FeuB durch größere Extraktmengen zurückzuführen. Die bei der Agglutination von FeuB beobachtete Hemmungszone durch Zusatz größerer Extraktmengen kann natürlich bei der Aussalzung nicht zur Ausbildung gelangen.

Tabelle XXXIX.

	50%-Sättigung mit $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$
1 ccm Tro BÖ + 2 ccm NaCl . . . . .	0
1 ccm Tro BÖ + 2 ccm Feu BA Extrakt . . . . .	++
1 ccm Tro BÖ + 0,5 ccm Feu BA Extrakt + 1,5 ccm NaCl . . . . .	+
1 ccm Tro BÖ + 0,1 ccm Feu BA Extrakt + 1,9 ccm NaCl . . . . .	?
1 ccm Feu BÖ + 2 ccm NaCl . . . . .	++
1 ccm Feu BÖ + 2 ccm Feu BA Extrakt . . . . .	+++
1 ccm Feu BA + 0,5 ccm Feu BA Extrakt + 1,5 ccm NaCl . . . . .	+++
1 ccm Feu BÖ + 0,1 ccm Feu BA Extrakt + 1,9 ccm NaCl . . . . .	++

## Versuchsergebnisse:

A) Auf Trockenagar gezüchtete Typhusbakterien sind schlechter agglutinabel als von Feuchtagar stammende. Die Herstellung der Aufschwemmungen, durch Entnahme des Materials mittels Öse oder durch Abschwemmung des Kulturrasens mit Kochsalzlösung, ist ebenfalls von Bedeutung, indem die Ösenaufschwemmungen vom Serum schwerer ausgeflockt werden als die Abschwemmungen. Dieser Unterschied ist besonders bei Feuchtbacillen deutlich.

Wenig agglutinabel sind die durch Zentrifugieren der Aufschwemmungen gewonnenen Bakteriensedimente, evtl. erst wenn sie gewaschen sind. Selbst wenn sie aus gut agglutinablen Abschwemmungen von Feuchtbakterien hergestellt wurden, verhalten sie sich dann ähnlich wie Trockenbakterien. Außer der Beschaffenheit der Bakterien selbst spielen also auch die in der Aufschwemmungsflüssigkeit enthaltenen Leibesbestandteile und daneben lösliche Nährbodenprodukte für den Ausfall der Agglutination eine Rolle.

Auch das Aussehen der Agglutination ist bei den Trockenbakterien und Sedimenten einerseits, den Feuchtbakterien andererseits verschie-

den. Erstere bilden kleine Flocken und scharf begrenzte, fest zusammenhängende Sedimente, letztere große, lockere Flocken, die sich zu massigen und wieder leicht verteilbaren Niederschlägen zusammenballen.

Die veränderte Agglutinabilität der Troekenbacillen ist schon bei der ersten Übertragung auf Trockenagar voll ausgebildet und verschwindet wieder vollständig bei der ersten Rückimpfung auf feuchten Agar. Das Wachstum ist auf Trockenagar ebenso gut wie auf gewöhnlichem. Morphologisch waren nur geringe Differenzen zwischen Trocken- und Feuchtbacillen zu beobachten.

B) Die Feuchtbacillen binden im allgemeinen mehr Agglutinin als die Trockenbacillen. Das stärkste Bindungsvermögen kommt den Feucht-Ba-Abschwemmungen zu; dieses ist auf ihren großen Gehalt an gelösten spezifischen Bakterienbestandteilen (Agglutinogen) zurückzuführen. Selbst in solchen Fällen, in denen die Bindung der Feuchtbacillen nicht wesentlich verschieden ist von der durch Trockenbacillen, werden erstere besser agglutiniert. (Erleichterung der II. Phase.)

C) Die Agglutinabilität von Trockenbacillen wird weder durch länger dauerndes Kochen noch durch Erhitzen bei saurerer Reaktion gesteigert. Ihre Hypagglutinabilität kann also nicht durch das Vorhandensein eines nucleinartigen Hemmungskörpers erklärt werden.

D) Die schlechter agglutinablen Bakterienaufschwemmungen werden im allgemeinen auch schlechter von Ammonsulfat ausgesalzen als die gut agglutinablen. Durch die geringere Stabilität dieser letzteren erklären sich jene Fälle, in denen kein direktes Verhältnis zwischen Agglutinabilität und Bindungsvermögen besteht.

E) Unterschiede zwischen Agglutinabilität und Aussalzbarkeit ergeben sich insofern, als Bakteriensedimente in noch viel geringerem Maße aussalzbar sind als ihrer Flockbarkeit durch spezifisches Serum entsprechen würde. Die mangelnde Wirkung des Ammonsulfates ist vor allem auf das Fehlen der löslichen Albumosen des Nährbodens zurückzuführen. Durch diese wird der Vorgang der Aussalzung stärker beeinflusst als der der Agglutination. Sie werden durch das Zentrifugieren entfernt, während in den Bakterienleibern noch genügende Mengen Agglutinogen namentlich des schwer extrahierbaren kleinflockigen zurückbleiben.

Die Bouillon, welche dieselben unspezifischen Stoffe enthält wie die Abschwemmungen von Feuchtagar-Kulturen, ist ebenfalls imstande, einen gewissen Einfluß auf den Ablauf der Agglutination auszuüben; einer der Gründe dafür ist in der nachgewiesenen Herabsetzung der Oberflächenspannung zu sehen. Außer den obigen als Albumosen und Peptone anzusprechenden Stoffen können auch Eu- und Pseudoglobulin, nicht aber Albumin die Agglutination teils verstärkend teils hemmend beeinflussen.

Bakterienaussalzung und Agglutination sind wesensverschiedene Vorgänge. Bei ersterer sondert sich das als gelöst anzusehende Eiweiß der unveränderten Bakterien als feste Phase ab; bei letzterer bilden sich durch Bindung des Agglutinins an die Bakterien neue, wenig stabile Komplexe, die unter dem Einflusse der Salze ausgeflockt werden.

F) Durch Erhitzen auf  $100^{\circ}$  wird die Agglutinabilität, das Bindungsvermögen und die Aussalzbarkeit von Feuchtbacillen wesentlich abgeschwächt. Diese Abnahme kann nur auf Veränderung bestimmter Bakterienproteine bezogen werden. Bei den Trockenbacillen werden alle drei Reaktionen durch das Kochen kaum verändert.

Trockenbacillen werden durch ein mit ihnen hergestelltes Immuns serum eher besser agglutiniert als durch ein mit Feuchtbacillen erzeugtes Immuns serum. Sie binden aus ihrem homologen Serum mehr Agglutinin als Feuchtbacillen. Diese dagegen werden von Feuchtimmuns serum bedeutend stärker ausgeflockt als von Trockenimmuns serum. Aus ihrem homologen Immuns serum adsorbieren sie wesentlich mehr Agglutinin als die Trockenbacillen. Diese Ergebnisse führen zu der Annahme, zweier verschiedener Agglutinogene in den Typhusbacillen. Das eine, welches durch die Trockenbacillen repräsentiert wird, ist kochbeständig, bedingt kleinflockige Agglutination und haftet fest an den Bakterienleibern. Das zweite, hauptsächlich in den Feuchtbacillen enthaltene, wird durch längeres Kochen zerstört, verursacht großflockige Agglutination und geht bei Behandlung der Bakterien mit Kochsalzlösung leicht in diese über. Auch schon ganz junge Kulturen weisen den für sie charakteristischen Agglutinogengehalt auf.

G) Die Verteilung des Bakterieneiweißes bzw. Agglutinogens auf Bakterienleib und Aufschwemmungsflüssigkeit ist sowohl für den Ausfall der Agglutination als der Ammonfällung ohne Belang. Nur die Gesamtmenge dieser Stoffe in der betreffenden Aufschwemmung kommt in Betracht.

H) Die Säureagglutination der Trockenbacillen ist so gut wie aufgehoben.

I) Extrakte aus Feuchtbakterien geben stärkere Präcipitation als solche aus Trockenbakterien. Die Abschwemmungen sind in dieser Hinsicht den Ösenaufschwemmungen überlegen. Die besser agglutinablen Aufschwemmungen liefern also Extrakte, die reicher an Präcipitino gen sind. Durch längere Digestion der Aufschwemmungen nimmt der Präcipitino gengehalt der aus ihnen hergestellten Auszüge zu.

Ebenso wie bei der spezifischen Präcipitation ist das Verhältnis der Extrakte aus verschiedenen Aufschwemmungen bei der Aussalzung mit Ammonsulfat.

K) In dem bei 50%-Sättigung mit Ammonsulfat erhaltenen Niederschlag aus Extrakten von Feuchtbakterien ist der überwiegende Anteil

ihres gesamten Präcipitinogens enthalten; in einem solchen Niederschlag aus dem Extrakte von Trockenbacillen ist nur ein Teil des Präcipitinogens enthalten, da der Auszug selbst eine wesentlich stärkere spezifische Fällung liefert als ein derartiger aus ihm dargestellter und wieder gelöster Niederschlag.

Werden die Vollextrakte aus TroB und FeuB 2 Stunden auf 100° erhitzt, so treten in ersteren Flocken auf, die letzteren bleiben klar oder trüben sich leicht. Sowohl die spezifische wie die Fällbarkeit durch Ammonsulfat wird in beiden Extrakten durch das Kochen abgeschwächt.

Lösungen der bei 33% - und 50% -Sättigung erhaltenen Fällung aus Extrakten von Feuchtbacillen geben positive Präcipitinreaktion und werden bei Halbsättigung mit Ammonsulfat wieder gefällt. Durch das Kochen wird die Präcipitinreaktion so gut wie aufgehoben, die Aussalzung wesentlich abgeschwächt. In der Albuminfraktion läßt sich wegen des Salzgehaltes der Lösung kein Präcipitinogen nachweisen. Der bei 50%-Sättigung erhaltene Niederschlag aus Extrakten von Trockenbacillen gibt bloß schwache Präcipitation, die durch das Kochen nur sehr wenig beeinträchtigt wird. Seine Aussalzbarkeit ist vor und nach dem Kochen fast gleich.

Die Fällbarkeit der in der Kochsalzlösung löslichen Albumosen des unheimpten Feuchtagars, welche ebenfalls bei 50%-Sättigung aussalzbare sind, wird durch das Kochen nicht abgeschwächt. Aus Trockenagar lassen sich unter den gleichen Bedingungen keine nachweisbaren Mengen von bei 50%-Sättigung aussalzbaren Stoffen extrahieren.

In Kochsalzauszügen aus TroB und FeuB wird durch Essigsäure eine Fällung erzeugt, in der sich die Gegenwart von Purin und Phosphor, also eines Nucleoproteids nachweisen läßt. Auch durch Behandlung derartiger Extrakte mit schwacher Salzsäure bei höherer Temperatur haben wir das Vorhandensein von Nucleinsäure gezeigt. In den Extrakten aus TroB fanden wir bei der Spaltung des Nucleoproteids Histon. Das Nucleoproteid gibt eine spezifische Präcipitinreaktion. Da es durch das Kochen gespalten wird, muß es mit dem thermolabilen Antigen identisch sein. Das kochbeständige Antigen dürfte durch eine Albumose repräsentiert werden.

L) Schlecht agglutinable Trockenbakterien werden durch Zusatz größerer Mengen von homologem Extrakt aus Feuchtbacillen wesentlich besser agglutinabel. Extrakte aus *Ba. coli* sind ohne Wirkung. Die Agglutinabilität von Feuchtbacillen wurde durch mittlere Mengen eines Typhusextraktes nur unwesentlich gefördert, durch größere Mengen sogar gehemmt. Dieselbe Wirkung wie die Extrakte hatten auch die Lösung des aus ihnen durch Halbsättigung mit Ammonsulfat erhaltenen Niederschlages. Präcipitation mit unspezifischem Choleraextrakt bedingt nur ein Mitreißen der Typhusbakterien.



Unter den verschiedensten Bedingungen sind die Bakterien nicht imstande die fördernden Stoffe aus den Extrakten zu binden. Die beste Förderung der Agglutination wird dann erzielt, wenn alle drei Komponenten, nämlich Bakterien, Extrakt und Immunserum gleichzeitig zusammengebracht werden.

Die Aussalzbarkeit von Typhusbakterien wird durch spezifische Extrakte proportional ihrer Menge resp. der in ihnen enthaltenen leicht aussalzbaren Körper gefördert.

#### Zusammenfassung und Schlußfolgerungen von I.

Wenn wir die mitgeteilten Versuchsergebnisse, die wir für die einzelnen Abschnitte kurz zusammengefaßt haben, überblicken, so glauben wir eine befriedigende Erklärung für die von uns gemachte Beobachtung, daß Typhusbakterien, die auf trockenem Agar gezüchtet wurden, schlechter fällbar sind als auf feuchtem Agar gewachsene, gegeben zu haben. Durch genaue Analyse der beiden Agglutinationsphasen und der mit der Agglutination in engem Zusammenhang stehenden Präcipitation — zu welchem Zwecke namentlich die Aussalzung und auch die Säurefällung herangezogen wurde — konnten für alle beobachteten Differenzen zwischen Trocken- und Feuchtbacillen ausreichende Gründe geltend gemacht werden.

Wir wollen davon absehen, hier nochmals im Zusammenhange die einzelnen experimentellen Befunde zu besprechen, sondern nur auf das wichtigste Resultat unserer Versuche hinweisen, nämlich auf die Verschiedenheit im chemischen Aufbau der beiden Kulturformen, zumal da alle beobachteten Erscheinungen mehr oder weniger direkt von ihr abhängig sind. Diese Verschiedenheit dokumentiert sich in dem größeren Nucleoproteidgehalt der Feuchtbacillen gegenüber den Trockenbacillen. Die wichtigsten Befunde, welche dafür sprechen sind folgende: Bei 33%-Sättigung mit Ammonsulfat werden Aufschwemmungen von Feuchtbacillen schon stark aufgeflockt, während Trockenbacillen-Aufschwemmungen noch unverändert bleiben. Extrakte aus Feuchtbacillen geben mit dem halben Volumen gesättigter Ammonsulfatlösung versetzt, einen bedeutend stärkeren Niederschlag als die aus Trockenbakterien. Werden Aufschwemmungen von Feuchtbacillen längere Zeit gekocht, so nimmt ihre Fällbarkeit durch Ammonsulfat, infolge Spaltung des Nucleoproteids, wesentlich ab. Ebenso verhalten sich ihre Extrakte und die aus diesen durch Halbsättigung mit Ammonsulfat hergestellten und wieder gelösten Niederschläge. Im Gegensatz dazu wird die Aussalzbarkeit von Trockenbakterien durch das Erhitzen auf 100° nicht alteriert, weil sie wenig Nucleoproteid, aber reichlich einen niederen, kochbeständigen Eiweißkörper von Albumosencharakter enthalten.

In den Kochsalzauszügen aus TroB wird durch das Kochen sowohl die Präcipitinreaktion als auch die Fällung durch Ammonsulfat abgeschwächt. Sie unterscheiden sich also in dieser Hinsicht nicht von Extrakten aus FeuB. Sedimente von FeuBA verhalten sich, wie wir gesehen haben, bezüglich ihrer Agglutinabilität und Aussalzbarkeit so wie TroB-Aufschwemmungen. Daraus können wir schließen, daß das Nucleoproteid leichter aus den Bacillenleibern in die Kochsalzlösung übergeht als das stabile Antigen von Albumosencharakter. Infolge dessen ist in den Kochsalzextrakten aus TroB — gegenüber deren Aufschwemmungen — das Verhältnis zwischen Nucleoproteid und Albumose zugunsten des ersteren verschoben. In scheinbarem Widerspruche zu diesem Befunde steht die Tatsache, daß die durch Halbsättigung der TroB-Extrakte mit Ammonsulfat dargestellte Fraktion, die ja das Nucleoproteid enthalten muß, durch das Kochen keine wesentliche Abschwächung, weder bei der Präcipitation noch bei der Aussalzung, erkennen läßt. Daraus müßte man schließen, daß unter diesen besonderen Bedingungen die Spaltung des Nucleoproteids unterblieben ist. Eine prinzipielle Bedeutung kommt diesem Befunde jedenfalls nicht zu, da in dem Vollextrakt aus dem diese Fraktion gewonnen wurde, eine merkliche Abschwächung der beiden Reaktionen durch das Kochen bewirkt wird. Aus dieser Verschiedenheit des Eiweißgehaltes im Verein mit dem nachgewiesenen Unterschiede des Bindungsvermögens erklären sich die Differenzen im agglutinatorischen Verhalten von Feucht- und Trockenbacillen ohne weiteres.

Die bessere Agglutinabilität der ersteren beruht auf ihrem größeren Agglutinogengehalt und ihrer geringeren Stabilität; die letzteren besitzen nicht nur weniger Agglutinogen, sondern sind auch gegen fällende Einflüsse resistenter. Die Feuchtbacillen werden ziemlich rasch zu großen lockeren Flocken zusammengeballt, die Trockenbacillen langsamer zu kleinen und festen. Die Feuchtbacillen binden nach dem Kochen weniger Agglutinin und werden nur mehr in geringem Grade sowie kleinflockig agglutiniert; sie verhalten sich somit wie Trockenbacillen. Der größte Teil ihres Agglutinogens wird durch ein Nucleoproteid repräsentiert. Dieses entspricht also dem großflockigen, thermolabilen Agglutinogen. Dagegen ist sowohl das Bindungsvermögen wie die Agglutinabilität der Trockenbacillen auch nach dem Kochen kaum abgeschwächt, weil sie überwiegend ein Agglutinogen enthalten, das infolge seiner chemischen Konstitution (Albumose) bedeutend resistenter und schwerer aussalzbar ist.

Die ungleiche Verteilung der beiden Agglutinogene auf TroB und FeuB ließ sich auch durch den Immunisierungsversuch und die wechselseitigen Bindungsversuche mit beiden Bakterienformen und den betreffenden Immunseris nachweisen.

Ein weiterer Unterschied der beiden Agglutinogene besteht darin,

daß sich das als Nucleoproteid anzusprechende mit Kochsalzlösung leicht aus den Bakterien extrahieren läßt, während das thermostabile fest an den Bakterien haftet.

Von besonderem Interesse ist es, daß es uns durch relativ geringfügige Veränderungen des Nährbodens gelungen ist, so weit gehende Differenzen in der Zusammensetzung des Bakterienleibes zu erzielen. Bei vollständig gleicher Zusammensetzung unterscheidet sich unser „Trockenagar“ genannter Nährboden von dem als „Feuchtagar“ bezeichneten nur durch einen geringeren Wassergehalt, der sich zunächst in dem Mangel an Kondenswasser zeigt und auch einen geringeren Quellungszustand des Agars bedingt. Dadurch erfahren die Ernährungsverhältnisse der Bakterien eine Änderung, erstens, weil das Kondenswasser reichlich Nährstoffe (Albumosen usw.) gelöst enthält und dann auch dadurch, daß die Resorption höher molekularer Stoffe infolge verlangsamer Diffusion bzw. Osmose eine Erschwerung erfährt, ohne daß es dadurch, wie wir schon hervorgehoben haben, zu einer feststellbaren Beeinträchtigung des Wachstums kommt. Die Bakterien vermögen sich infolge ihrer kolossalen Anpassungsfähigkeit, die höheren Organismen in diesem hohen Maße nicht zukommt, unter recht verschiedenen Ernährungsbedingungen noch gut zu entwickeln und dabei auch beträchtliche Differenzen in dem Aufbau ihrer Leibessubstanz aufzuweisen. Bekannt ist z. B. der wechselnde Eiweißgehalt der Vibrionen (Cramer), je nachdem diese in eiweißreicher Bouillon oder in Uschinsky-Lösung gezüchtet werden. Versuche von Glässner haben gezeigt, daß auf Nährboden mit höheren Eiweißkörpern von den Bakterien mehr Agglutinogen produziert wird als auf bloß peptonhaltigen. Auch an die schon eingangs zitierten Versuche von Braun und Schäffer sowie von Feiler sei hier erinnert, die durch Züchtung von Proteus und Typhusbacillen auf karbolsäurehaltigem oder sehr nährstoffarmen Agar Bakterien kultivierten, die nur eines der beiden in normalen Individuen vorkommenden Agglutinogene enthielten. In allen diesen Versuchen hatte aber die Zusammensetzung des Nährbodens eine wesentliche Veränderung erfahren, welche sich teils in einer Modifikation, teils in einer Beeinträchtigung des Wachstums geltend machte. Eine Entwicklungshemmung war in unseren Versuchen niemals festzustellen und dennoch kamen diese auffallenden Verschiedenheiten in dem chemischen Aufbau der Bakterien zustande.

Die durch den Wasserverlust bewirkte Erhöhung der Salzkonzentration im Trockenagar dürfte für die beobachtete Hypagglutinabilität der auf ihm kultivierten Bakterien keine Bedeutung haben, da wir uns überzeugen konnten, daß Typhusbacillen, die auf Agar mit verschiedenem Kochsalzgehalt — 0,5—2% — gezüchtet worden waren, gleich gut agglutinabel waren.

## II. Eingriffe in vitro, welche die Fällbarkeit der Bakterien beeinflussen.

Wir sind von der Beobachtung ausgegangen, daß gut agglutinable Typhusstämme durch Züchtung auf trockenem Agar eine Verminderung ihrer Fällbarkeit durch spezifisches Serum und auch durch Säure und Ammonsulfat erleiden. In dem vorhergehenden Abschnitte sind die Versuche wiedergegeben, in denen wir die Gründe für dieses Verhalten zu finden trachteten. Die folgenden Versuche beschäftigen sich mit der Beeinflussung der Bakterienfällbarkeit durch Eingriffe in vitro.

### A. Phenol.

Bekanntlich werden Typhusdiagnostica zum großen Teil durch Zusatz von Karbol zu den Bakterienaufschwemmungen hergestellt. Die Inkonstanz derartiger Präparate hat uns veranlaßt, die Einwirkung von Karbol auf die Fällbarkeit von Typhusbacillen systematisch zu untersuchen.

#### 1. Agglutination.

Wir gingen dabei von gut agglutinablen Kulturen auf Feuchtagar aus. Diese wurden zum Teil in ganz dichten Aufschwemmungen, zum Teil in solchen Verdünnungen wie sie für Agglutinationsversuche üblich sind, mit Karbol bis zu einem Gehalte von 0,5% versetzt und bei verschiedenen Temperaturen (36°, 20° und 4° C) gehalten, hierauf nach wechselnden Zeiten untersucht. Die konzentrierten Aufschwemmungen wurden unmittelbar vor dem Versuch teils mit reiner, teils mit karbolisierter (0,5%) Kochsalzlösung entsprechend verdünnt. Als Kontrolle dienten Teile der gleichen Kulturaufschwemmung, welche ohne Karbolzusatz unter sonst gleichen Bedingungen gehalten worden waren (vgl. Tab. XL u. XLI). Aus den Versuchen geht hervor, daß das Phenol die Fällbarkeit durch Immuserum abschwächt. Die Stärke dieser Herabsetzung ist von dreierlei Faktoren abhängig: Erstens von der Länge der Einwirkungszeit. In einigen Versuchen tritt die Abschwächung schon innerhalb der wenigen Minuten, die zwischen Karbolzusatz und Aufstellung des Versuches vergehen, in Erscheinung; in anderen dagegen ist hierzu längere Zeit erforderlich. In allen Fällen nimmt die Hemmung mit der Zeit zu. Der zweite wesentliche Faktor ist die Temperatur, bei der das Phenol einwirkt. Bei +4° war kein merklicher Einfluß des Karbols festzustellen, da Aufschwemmungen, die durch den Phenolzusatz nicht sofort stabiler wurden, im Kühlschrank auch in den nächsten Tagen keine Veränderung erfuhren. Bei Zimmertemperatur war die Abnahme der Fällbarkeit deutlich, noch stärker bei 36°. Die Karbolwirkung nimmt also sowohl mit der Zeit als auch mit der Temperatur zu. Die in den Tab. XL und XLI angeführten Versuchsbeispiele illustrieren diese Verhältnisse. Als dritter Faktor kommt noch das Mengenverhältnis zwischen dem Eiweiß und dem zugesetzten Karbol in Betracht. Eine

Tabelle XL.

	Immuneserumverdünnungen					
	200	2000	8000	20000	40000	100000
Feu BA conc. + Karbol NaCl-Lösung 24 Std. 36° dann verdünnt mit NaCl-Lösung . . .	f. Kp	f. Kp	st	p	0	0
Feu BA conc. + NaCl-Lösung 24 Std. 36°	Kp	Kp	Kp	f. Kp	f. Kp	st
Feu BA conc. + NaCl-Lösung 24 Std. 36°	Kp	Kp	f. Kp	f. Kp	st	Sp
Feu BA conc. + Karbol NaCl-Lösung 24 Std. 20°	Kp	Kp	f. Kp	st	p	0
Feu BA conc. + NaCl-Lösung 24 Std. 20°	Kp	Kp	Kp	f. Kp	f. Kp	st
Feu BA conc. + NaCl-Lösung 24 Std. 20°	Kp	Kp	Kp	f. Kp	st	p
Feu BA conc. + Karbol NaCl-Lösung 24 Std. 4°	Kp	Kp	f. Kp	f. Kp	st	Sp
Feu BA conc. + NaCl-Lösung 24 Std. 4°	Kp	Kp	Kp	f. Kp	f. Kp	st
Feu BA conc. + NaCl-Lösung 24 Std. 4°	Kp	Kp	Kp	f. Kp	st	p
Feu BA verd. + Karbol NaCl-Lösung 24 Std. 36°	p	p	Sp	0	0	0
Feu BA verd. + NaCl-Lösung 24 Std. 36°	Kp	Kp	Kp	f. Kp	st	st
Feu BA verd. + Karbol NaCl-Lösung 24 Std. 20°	p	st	p	Sp	0	0
Feu BA verd. + NaCl-Lösung 24 Std. 20°	Kp	Kp	Kp	f. Kp	f. Kp	st
Feu BA verd. + Karbol NaCl-Lösung 24 Std. 4°	Kp	Kp	Kp	st	p	Sp
Feu BA verd. + NaCl-Lösung 24 Std. 4°	Kp	Kp	Kp	f. Kp	f. Kp	st

Anmerkung: Unter „Feu BA verd.“ sind Abschwemmungen solcher Dichte gemeint, wie sie für Agglutinationsversuche üblich sind. „Feu BA conc.“ sind etwa 10 mal so dicht, wie Feu BA verd.

Tabelle XLI.

	Immuneserumverdünnungen					
	200	2000	8000	20000	40000	100000
Feu BA + NaCl-Lösung 10' nach dem Zusatz von NaCl-Lösung . . . . .	st	Kp	Kp	Kp	Kp	f. Kp
Feu BA + Karbol NaCl-Lösung 10' nach dem Zusatz von Karbol-Lösung . . . . .	st	Kp	Kp	Kp	Kp	st
Feu BA + NaCl-Lösung nach 24 Std. 36° . . . . .	p	Kp	Kp	Kp	f. Kp	f. Kp
Feu BA + Karbol NaCl-Lösung nach 24 Std. 36° . . . . .	p	Sp	?	0	0	0

0,5proz. Karbollösung, wie sie in diesen Versuchen hergestellt wird, wirkt auf Bakterienaufschwemmungen nur dann deutlich fällungshemmend, wenn letztere nicht dichter sind als für die Agglutinationsprüfung erforderlich ist. Besaßen die Aufschwemmungen eine 10 mal höhere Konzentration, so blieb die Wirkung fast aus oder war wenigstens deutlich schwächer, je nach der Temperatur, bei der die Aufschwemmung gehalten wurde. Als praktische Konsequenz dieser Beobachtungen ergibt sich die Forderung, Typhusdiagnostica, welche behufs Abtötung der Keime mit Karbol verletzt sind, bei möglichst niedriger Temperatur aufzuheben, um den Eintritt der Hypagglutinabilität tunlichst zu verzögern.

In ähnlicher Weise wie bei den Feu B haben wir den Einfluß des Karbols auch auf Tro B untersucht (vgl. Tab. XLII). Wir fanden dabei nur eine ganz geringe Annahme der Agglutination.

Tabelle XLII.

	Immunsereumverdünnungen			
	200	2000	8000	20000
Tro BÖ + NaCl-Lösung 24 Std. 36° . . . . .	p	Sp	0	0
Tro BÖ + Karbol NaCl-Lösung 24 Std. 36° . . . . .	p	0	0	0

## 2. Bindung.

Um den Grund für die gefundene Hypagglutinabilität festzustellen, haben wir zunächst die Bindungsfähigkeit der karbolisierten Aufschwemmungen untersucht (Tab. XLIII). Wie aus diesen Versuchen hervorgeht, wird das Bindungsvermögen nicht beeinträchtigt, in manchen Fällen nimmt es sogar zu, und zwar sowohl bei Feu B wie bei Tro B.

Tabelle XLIII.

Das Immunsereum wurde (zwecks Agglutininbindung) digeriert mit:	Zur Prüfung auf erfolgte Bindung verwendete Abgußmengen		
	0,5	0,2	0,1
Tro BA + NaCl-Lösung 24 Std. bei 36° . . . . .	f. Kp	st	0
Tro BA + Karbol NaCl-Lösung 24 Std. bei 36° . . . . .	f. Kp	st	0
Tro BÖ + NaCl-Lösung 24 Std. bei 36° . . . . .	Kp	st	Sp
Tro BÖ + Karbol NaCl-Lösung 24 Std. bei 36° . . . . .	Kp	p	0
Feu BA + NaCl-Lösung 24 Std. bei 36° . . . . .	Sp	0	0
Feu BA + Karbol NaCl-Lösung 24 Std. bei 36° . . . . .	0	0	0
Physiologische NaCl-Lösung . . . . .	Kp	Kp	st
Karbolisiert. physiol. NaCl-Lösung . . . . .	Kp	Kp	st
Feu BÖ + NaCl-Lösung 24 Std. 36° . . . . .	p	Sp	0
Feu BÖ + Karbol NaCl-Lösung 24 Std. 36° . . . . .	p	Sp	0

3. Aussalzung.

Nachdem wir also festgestellt haben, daß das Agglutinogen nicht geschädigt ist, haben wir die zweite Agglutinationsphase untersucht und zu diesem Zwecke wieder die Aussalzung mit Ammonsulfat herangezogen (Tab. XLIV). Die Aussalzbarkeit ist also herabgesetzt, und zwar bei den Feu B sehr wesentlich, bei den Tro B nur in geringerem Grade, bei beiden aber anscheinend etwas stärker als die Agglutinabilität. Dabei scheinen in bezug auf den Einfluß von Einwirkungszeit, Temperatur und relativer Konzentration die gleichen Verhältnisse vorzuliegen wie bei der Serumagglutination. Die Hypagglutinabilität ist also bei erhaltener Bindungsfähigkeit in einer Alteration der zweiten Phase begründet.

Tabelle XLIV.

	Füllung b. Halbsättigung mit Ammonsulfat
Feu BA conc. <sup>1)</sup> + Karbol NaCl-Lösung 24 Std. 36° dann verd. mit NaCl-Lösung	++
Feu BA conc. + NaCl-Lösung 24 Std. 36° dann verdünnt mit NaCl-Lösung . .	+++
Feu BA conc. + NaCl-Lösung 24 Std. 36° dann verd. mit Karbol NaCl-Lösung	++±
Feu BA conc. + Karbol NaCl-Lösung 24 Std. 20° dann verd. mit NaCl-Lösung	++
Feu BA conc. + NaCl-Lösung 24 Std. 20° dann verdünnt mit NaCl-Lösung . .	+++
Feu BA conc. + NaCl-Lösung 24 Std. 20° dann verd. mit Karbol NaCl-Lösung	++±
Feu BA conc. + Karbol NaCl-Lösung 24 Std. 4° dann verd. mit NaCl-Lösung	+++
Feu BA conc. + NaCl-Lösung 24 Std. 4° dann verdünnt mit NaCl-Lösung . .	+++
Feu BA conc. + NaCl-Lösung 24 Std. 4° dann verd. mit Karbol NaCl-Lösung .	++±
Feu BA verd. <sup>2)</sup> + Karbol NaCl-Lösung 24 Std. 36° . . . . .	+
Feu BA verd. + NaCl-Lösung 24 Std. 36° . . . . .	+++
Feu BA verd. + Karbol NaCl-Lösung 24 Std. 20° . . . . .	±±
Feu BA verd. + NaCl-Lösung 24 Std. 20° . . . . .	+++
Feu BA verd. + Karbol NaCl-Lösung 24 Std. 4° . . . . .	++
Feu BA verd. + NaCl-Lösung 24 Std. 4° . . . . .	+++
Tro BÖ verd. + Karbol NaCl-Lösung 24 Std. 36° . . . . .	+
Tro BÖ verd. + NaCl-Lösung 24 Std. 36° . . . . .	±

4. Bildung eines Hemmungskörpers.

Auf Grund dieses Befundes müssen wir die Entstehung eines Hemmungskörpers annehmen. Es erhebt sich nun die Frage nach der Natur desselben. Da sich die karbolisierten Typhusbakterien bezüglich ihrer Agglutinabilität ähnlich verhalten wie die auf 70° erhitzten, bei denen ebenfalls die Bindung erhalten und nur die zweite Phase verändert ist, haben wir zunächst untersucht, ob das Karbol auch dieselben physika-

<sup>1)</sup> conc. = Aufschwemmungen, die 10 mal so dicht sind wie die,, verd.“ Aufschwemmungen.

<sup>2)</sup> verd. = Aufschwemmungen solcher Dichte, wie sie für Agglutinat.-Versuche üblich sind.

lischen Veränderungen an den Bakterienaufschwemmungen hervorruft wie das Erhitzen. Solche Veränderungen lassen sich nur bei dichten Aufschwemmungen deutlich machen. Wir haben eine gut agglutinable Aufschwemmung von Feu B in einer 10fach höheren Konzentration, als wir sie zur Agglutination verwendeten, mit einer entsprechend großen Karbolmenge versetzt und neben einer gleichen aber nicht karbolisierten Aufschwemmung 24 Stunden bei 36° gehalten. Nach dieser Zeit hatten die beiden Aufschwemmungen ein völlig verschiedenes Aussehen. In der nicht karbolisierten waren die Bakterien zum größten Teil sedimentiert und ließen sich durch leichtes Schütteln ohne weiteres wieder gleichmäßig verteilen. Die Aufschwemmung hatte sich also gar nicht verändert. Die karbolisierte dagegen war in eine zähe, schleimige, fadenziehende Masse verwandelt. Zu einer Sedimentierung war es infolge der hohen Viscosität nicht gekommen.

In derselben Weise haben wir auch Aufschwemmungen von Kulturen auf Trockenagar behandelt. In der karbolisierten waren schon nach einigen Stunden einzelne Fäden bemerkbar, die Viscosität war etwas erhöht. Nach 24stündigem Aufenthalte bei 36° war eine deutliche Sedimentierung eingetreten, die überstehende Flüssigkeit war dünnflüssig. Der Bodensatz bestand aus einem zusammenhängenden Klumpen, der sich zunächst nicht zerteilen ließ. Erst durch längeres starkes Schütteln zerfiel er in Fäden und Fetzen, gleichzeitig wurde die Flüssigkeit wieder etwa schleimig. In der nicht karbolisierten Aufschwemmung hatte sich ein reichliches krümeliges Sediment gebildet, das sich leicht wieder verteilen ließ. Die karbolisierte und nicht karbolisierte Aufschwemmung der Feu B wurde nun 10fach mit Kochsalzlösung verdünnt. Bei der karbolisierten gelang die Homogenisierung erst nach wiederholtem Mischen und Umerschwenken der ursprünglich Flocken und Fäden enthaltenden Aufschwemmung. Die Agglutination und Fällbarkeit durch Ammonsulfat der nicht karbolisierten Bakterien war natürlich unverändert erhalten, die der karbolisierten so gut wie aufgehoben. Die Herabsetzung der Fällbarkeit geht also Hand in Hand mit der physikalischen Veränderung. Porges (1) hat das Schleimigwerden der Typhusbakterien-Aufschwemmungen durch das Erhitzen auf 70–80° auf eine Abspaltung des Nucleins aus dem Nucleoproteid zurückgeführt. Es war daher zu untersuchen, wie sich andere Eiweißkörper, die kein Nuclein enthalten, dem Phenol und dem Erhitzen gegenüber verhalten. Wir haben sowohl Ziegen- wie Pferdeserum 50- und 500fach mit Kochsalzlösung verdünnt und Teile davon eine halbe Stunde auf 75° resp. 2 Stunden auf 100° erhitzt, andere wieder mit und ohne 0,5 proz. Karbolzusatz 24 Stunden bei 36° belassen. Durch das halbstündige Erhitzen auf 75° trat keine makroskopisch sichtbare Veränderung ein, durch das auf 100° wurde die Lösung opalescent. Aus dem 50fach verdünnten Ziegenserum wurde



außerdem durch Halbsättigung mit Ammonsulfat das Globulin dargestellt, der Niederschlag scharf abzentrifugiert und in einer dem ursprünglichen Volumen entsprechenden Kochsalzmenge gelöst. Auch diese Globulinlösung wurde unter den gleichen Versuchsbedingungen der Karbolwirkung ausgesetzt. Alle Proben wurden hierauf zur Untersuchung ihrer Fällbarkeit mit dem gleichen Volumen gesättigter Ammonsulfatlösung versetzt (vgl. Tab. XLV). Sowohl die erhitzten wie die karbolisierten Serumverdünnungen sind leichter aussalzbar als die unvorbehandelten, und zwar nicht nur Verdünnungen des Vollserums, sondern auch solche des Serumglobulins.

Tabelle XLV.

		Fällung bei Halbsättigung mit (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
Ziegenserum	1:50 ohne Zusatz 24 Std. 4° . . . . .	+
"	" " 24 Std. 36° . . . . .	+
"	karbolisiert 24 Std. 36° . . . . .	++
"	1/4 Std. 75° dann 24 Std. 4° . . . . .	+++
"	2 Std. 100° " 24 Std. 4° <sup>1)</sup> . . . . .	+++
(Globuline a. Ziegenserum,	1:50 ohne Zusatz 24 Std. 4° . . . . .	+
"	" " 24 Std. 36° . . . . .	+
"	karbolisiert 24 Std. 36° . . . . .	++
"	1/4 Std. 75° dann 24 Std. 4° . . . . .	+++
"	2 Std. 100° " 24 Std. 4° . . . . .	+++
Pferdeserum	1:50 ohne Zusatz 24 Std. 36° . . . . .	+
"	karbolisiert 24 Std. 36° . . . . .	++

Der nächste Versuch soll den Einfluß des Karbols auf nicht koagulables Eiweiß zeigen. Neutrale Bouillon wurde unverdünnt und in 10-facher Verdünnung mit Kochsalzlösung mit einem 0,5 proz. Karbolzusatz versehen und zugleich mit einer entsprechenden Kontrolle bei 36° aufbewahrt. Nach 24 Stunden wurde dann die Aussalzbarkeit bei Drittel- und Halbsättigung mit Ammonsulfat geprüft (vgl. Tab. XLVI). Wieder war die Aussalzbarkeit der karbolisierten Proben deutlich stärker

Tabelle XLVI.

		33 %	50 %
		Sättigung mit Ammonsulfat	
Bouillon	ohne Zusatz 24 Std. 36° . . . . .	+	++
"	+ Karbol <sup>2)</sup> 24 Std. 36° . . . . .	++	+++
"	+ NaCl (1:10) 24 Std. 36° . . . . .	0	±
"	+ Karbolis. NaCl (1:10) 24 Std. 36° . . . . .	±	+

<sup>1)</sup> Nach dem Erhitzen leicht opalescent.

<sup>2)</sup> Karbol 0,5%.

als die der Kontrolllösungen. Ebenso wurde auch die Fällbarkeit von Kochsalzextrakten aus unbeimpften feuchten Schrägagarröhrchen, welche ja dieselben Substanzen wie die Bouillon enthalten, durch Karbolzusatz gefördert.

Da in dichten Bakterienaufschwemmungen durch einen entsprechenden Karbolzusatz schon makroskopisch sichtbare Veränderungen (Schleimigwerden) auftreten, haben wir eine Bakterienaufschwemmung und auch Bouillon mit einer entsprechenden Karbolmenge versetzt und 24 Stunden im Brutschrank stehenlassen. Nach dieser Zeit hatte sich die Bakterienaufschwemmung in der schon beschriebenen Weise verändert. In der Bouillon hatte sich ein starkes Sediment gebildet; die überstehende Flüssigkeit war nur noch ganz leicht trüb.

Aus diesen Versuchen ist zu ersehen, daß das Nucleoproteidhaltige Bakterieneiweiß einerseits, das koagulable Serumeiweiß und die nicht koagulablen niederen Eiweißkörper der Bouillon andererseits, — den beiden letzteren ist das Fehlen des Nucleoproteids gemeinsam — sich gegen Erhitzen auf 75° und gegenüber dem Phenol geradezu entgegengesetzt verhalten. Die Bakterienaufschwemmungen werden durch Erhitzen und Karbolzusatz schleimig-viscös und haben infolgedessen keine Tendenz zur Sedimentierung; ihre Fällbarkeit ist herabgesetzt oder ganz aufgehoben. Das Eiweiß der Bouillon wird durch Phenolzusatz, das des Serums und des aus ihm dargestellten Globulins sowohl durch die Einwirkung des Phenols als auch durch Erhitzen leichter aussalzbar. Auch die sichtbaren Veränderungen, die das Karbol in Bouillon bzw. in Bakterienaufschwemmungen hervorruft, sind einander entgegengesetzt, da bei ersterer keine Viscositätszunahme, sondern eine fast völlige Sedimentierung eintritt. Das Karbol bewirkt schon in einer 0,5proz. Konzentration eine Dispersitätsverminderung des Globulins und der Albumosen, wie aus der Fällungsbegünstigung des Serums und der Bouillon zu erkennen ist. Auf eine derartige Veränderung der Eiweißkörper dürfte die Störung der Bindung im Nucleoproteidkomplex und die Entstehung des Hemmungskörpers zu beziehen sein.

Die beschriebenen physikalischen Veränderungen treten — wie wir früher ausgeführt haben — nur bei den Feu B so deutlich in Erscheinung; bei den Tro B kommen sie nur in geringerem Grade zur Ausbildung. Auch daraus ergibt sich, daß die Tro B weniger Nucleoproteid enthalten als die Feu B und daher bei der gleichen Behandlung weniger Nuclein abspalten. Auf diesen Umstand ist es zurückzuführen, daß die Abnahme der Fällbarkeit durch das Karbol bei den Tro B nur angedeutet ist.

##### 5. Versuche zur Beseitigung des Hemmungskörpers.

Wegen des ähnlichen Verhaltens der karbolisierten und der auf 80° erhitzten Typhusbacillen war es naheliegend zu versuchen, ob und inwie-

weit es möglich ist, bei der karbolisierten Aufschwemmung den Hemmungskörper durch Kochen oder Säurebehandlung zu entfernen. Zu diesem Zwecke haben wir mit Phenol versetzte und hypagglutinabel gewordene Aufschwemmungen teils durch 2 Stunden dem strömenden Dampfe ausgesetzt, teils mit  $\frac{1}{10}$  Volumen N/4 HCl versetzt, 15–20 Minuten im Wasserbade von 80° gelassen, hierauf rasch abgekühlt und genau neutralisiert (vgl. Tab. XLVII). Eine Verbesserung der Flockbarkeit durch Immunserum oder Ammonsulfat war weder durch Kochen noch durch Säurebehandlung zu erzielen. Der negative Ausfall spricht aber keineswegs gegen das Vorhandensein eines Hemmungskörpers, der dem in auf 80° erhitzten Bacillen vorkommenden analog ist. Denn bei letzteren ist die Fällbarkeit vollständig aufgehoben und wird durch die mit einer der beiden Methoden bewirkten Beseitigung des Hemmungskörpers bis zu einem gewissen Grade wiederhergestellt. Nun haben wir in früheren Versuchen (siehe Tab. XVI) gezeigt, daß durch das Kochen das großflockige Antigen der Feu B zerstört wird und nur das kleinflockige übrigbleibt. Eine durch Kochen oder Säurebehandlung bewirkte Beseitigung des Hemmungskörpers kann daher nur eine Agglutination wiederherstellen, welche diesem kleinflockigen Agglutinen entspricht. Bei den Karbolbakterien ist die Flockbarkeit bloß mehr oder weniger abgeschwächt, so daß nach Beseitigung des Hemmungskörpers und gleichzeitiger Zerstörung eines großen Teiles des Agglutinogens keine Verbesserung der Agglutinabilität, in manchen Fällen sogar eine Verschlechterung derselben eintreten kann.

Tabelle XLVII.

	Immunserumverdünnungen					
	200	2000	8000	20 000	40 000	100 000
I Feu BA ohne Zusatz 24 Std. 36° . . . . .	p	Kp	Kp	Kp	f. Kp	p
II do. + Karbol 24 Std. 36° . . . . .	Sp	Sp	0	0	0	0
III wie II, dann Zusatz v. N/4 HCl 1/4 Std. 80° . . . . .	Sp	Sp	0	0	0	0
IV wie II, dann 2 Std. 100° . . . . .	Sp	Sp	0	0	0	0

Der Tatsache, daß die Fällbarkeit von Karbolbakterien im Gegensatz zu auf 80° erhitzten trotz Gegenwart eines Hemmungskörpers meistens nicht völlig aufgehoben ist, ist auf verschiedene Ursachen zurückzuführen. Zunächst dürfte das Karbol unter den gewählten Versuchsbedingungen (0,5 proz. Lösung) nicht so stark wirken wie das Erhitzen auf 80°, sondern etwa nur so wie das auf 60–65°. Dann haben wir gesehen, daß die in Kochsalzlösung gehenden Albumosen des Nährbodens durch Phenol besser fällbar werden. Da diese auch die Aussalzbarkeit der Bakterienaufschwemmungen fördern (vgl. Tab. XI), wirken sie durch Erleich-

terung der zweiten Agglutinationsphase dem Hemmungskörper entgegen. Endlich ist auch das Verhalten der Oberflächenspannung zu berücksichtigen. Bei erhitzten Typhusbacillen ist diese nach Gildemeister regelmäßig erhöht, während sie in karbolisierten Aufschwemmungen, wie der in Tab. XLVIII angeführte Versuch zeigt, wesentlich erniedrigt ist.

Tabelle XLVIII.

	Tropfenzahl aus Traubes Stalagmom.
Wasser . . . . .	50,5
Feu BA, 24 Std. 36° . . . . .	53,1
Feu BA, karbolisiert und gleich geprüft . . . . .	64,5
Feu BA, karbolisiert, 24 Std. 36° und dann geprüft . . . . .	64,95

#### 6. Präcipitation und Aussalzbarkeit karbolisierter Bakterienextrakte.

Da die besprochene Stabilisierung der Aufschwemmungen auf die Bildung eines Hemmungskörpers in den Bakterien zurückzuführen ist, haben wir auch untersucht, welchen Einfluß das Karbol auf die aus den Bakterien mittels Kochsalzlösung extrahierbaren Substanzen hat. Wir haben Extrakte durch Zentrifugieren der nicht karbolisierten Aufschwemmungen bereitet und diese dann mit und ohne Karbolzusatz untersucht. Teils haben wir die Extrakte der Karbolwirkung durch 24 Stunden bei 36° ausgesetzt, teils das Karbol erst unmittelbar vor dem Zusatz des Immunsersums oder Ammonsulfats hinzugefügt (vgl. Tab. II). Das Ergebnis dieser Versuche ist, daß die Präcipitation in den karbolisierten Extrakten schwächer ausfällt als in denen ohne Zusatz, die Ammonsulfatfällung durch das Phenol gar keine Einbuße, vielleicht sogar eine geringe Verstärkung erfährt. Die Abschwächung der Präcipitinreaktion durch das Karbol dürfte auf denselben Mechanismus wie die Verminderung der Agglutinabilität, nämlich auf die Bildung eines Hemmungskörpers aus dem im Extrakte enthaltenen Nucleoproteid zurückzuführen sein.

Tabelle II.

Extraktmengen	0,1 ccm Immunsersum			0,1 ccm Normal- serum	Halb- sättigung mit Ammon- sulfat
	0,5 ccm	0,2 ccm	0,1 ccm	0,5 ccm	
Feu B Extrakt . . . . .	+++	++	+	0	+++
Feu B Extrakt, karbolis. . . . .	+	±	0	0	+++
Feu B Extrakt . . . . .	++	+	0	0	++
Feu B Extrakt, karbolis. . . . .	+	±	0	0	+++

Diese Herabsetzung der Präcipitation kann somit in Parallele gesetzt werden zu der von Porges durch das Erhitzen der Extrakte auf 80° bewirkten, die er ebenfalls auf das Entstehen eines Hemmungskörpers aus dem im Extrakte vorhandenen Nucleoproteid zurückführt. Im Gegensatz zur Präcipitation ist die Ammonsulfatfällung entweder unverändert erhalten oder in manchen Fällen sogar leicht erhöht. Bedenken wir, daß in solchen Extrakten, da sie durch Abschwemmen der Kulturen mit geringen Flüssigkeitsmengen hergestellt wurden, nicht unbedeutende Quantitäten von Albumosen des Nährbodens enthalten sind, die durch Karbol leichter aussalzbar werden, so können wir uns wohl vorstellen, daß der in den karbolisierten Extrakten gebildete Hemmungskörper unter solchen Umständen nicht zur Geltung kommt.

In einer anderen Versuchsreihe haben wir die Extrakte aus Feu BÖ und Feu BA von Agglutinationsdichte auf 0,5 proz. Karbolgehalt gebracht und nach 24stündigem Aufenthalt im Brutschranke zentrifugiert. Zum Vergleiche wurden Teile derselben Aufschwemmungen ohne Karbolzusatz verwendet. Geprüft wurde die Agglutinabilität und Aussalzbarkeit der Aufschwemmungen und die Fällbarkeit durch Immuserum und Ammonsulfat der durch Zentrifugieren dieser Aufschwemmungen hergestellten wasserklaren Extrakte (vgl. Tab. L u. LI). Die Flockbarkeit

Tabelle L.

	Bakterienaufschwemmungen						Halbsättigung m. Ammonsulfat
	Immuserumverdünnung						
	200	2000	8000	20 000	40 000	100 000	
FeuBÖ + NaCl 24 Std. 36°	f. Kp	Kp	st	p	0	0	+ ±
FeuBÖ + Karbol 24 Std. 36°	f. Kp	p	0	0	0	0	+
FeuBA + NaCl 24 Std. 36°	f. Kp	Kp	Kp	Kp	f. Kp	st	+++
FeuBA + Karbol 24 Std. 36°	f. Kp	p	Sp	0	0	0	+
II FeuBA + NaCl 24 Std. 36°	f. Kp	Kp	Kp	f. Kp	st	st	+ + ±
II FeuBA + Karbol 24 St. 36°	st	p	Sp	0	0	0	+

Tabelle LI.

	0,1 cem Immuserum Extraktmengen				0,1 cem Normalserum	Halbsättigung mit Ammonsulfat
	0,4	0,2	0,1	0,05		
Extrakt aus Feu BA . . . . .	++	++	+	±	0	++
Extrakt aus FeuBA + Karbol ad 0,5%	0	0	0	0	0	0
Extrakt a. karbolisiert. (0,5%) FeuBA	++	++	+	±	0	++
Extrakt aus karbolisierten Feu BA + Karbol + ad 0,4% . . . . .	++	++	+	±	0	++

Anmerkung: Bei Berechnung der neuerlich zugefügten Phenolmenge wurde das im Extrakt bereits vorhandene Karbol nicht berücksichtigt.

der Aufschwemmungen durch spezifisches Serum und das Salz ist wieder stark herabgesetzt; dagegen liefern die aus diesen Aufschwemmungen gewonnenen Extrakte sowohl mit Immuserum als auch mit Ammonsulfat nicht nur nicht schwächere, sondern meistens sogar stärkere Fällungen als die entsprechenden Extrakte aus nicht karbolisierten Aufschwemmungen.

Eine Erklärung dafür gibt folgende Überlegung: Unsere Versuche zeigen, daß durch das Karbol eine physikalisch-chemische Veränderung des Nucleoproteids in dem Sinne erfolgt, daß die Eigenschaften des Nucleins in dem Komplex dominieren. Wegen der fast vollständigen Unlöslichkeit dieses Körpers in Wasser wird das Übergehen der Nucleoproteidverbindung in Karbol-Kochsalzlösung verhindert, so daß diese keinen Hemmungskörper enthält — wohl aber das Präcipitinogen von Albumosencharakter. Die schlechte Fällbarkeit der karbolisierten Aufschwemmungen in toto, wie besonders der durch Zentrifugieren aus ihnen erhaltenen Sedimente, beweist, daß der Hemmungskörper in den Bakterien zurückbleibt. Dementsprechend enthalten die Extrakte aus karbolisierten Bakterien weniger N als die aus nicht karbolisierten. Wir fanden in einem Versuche mit derselben Aufschwemmung im Extrakte aus dem karbolisierten Teile 0,14 mg N per 1 ccm, in dem aus der karbolfreien Portion 0,19 mg N. Weiter haben wir gesehen, daß die Fällbarkeit nucleinfreier Eiweißkörper darunter auch von Albumosen durch das Karbol gefördert wird (vgl. Tab. XLV). So wird es verständlich, daß mit Extrakten aus karbolisierten Bakterien-Aufschwemmungen trotz ihres geringen Präcipitinogengehaltes sowohl Immuserum — wie auch Ammonsulfat — oft stärkere Fällungen geben wie mit entsprechenden Auszügen aus unveränderten Bakterien. Um auch der Möglichkeit, daß in den Extrakten die Karbolkonzentration im Verhältnis zum vorhandenen Eiweiß höher ist als in den Aufschwemmungen, Rechnung zu tragen, haben wir die Hälfte eines aus karbolisierten Aufschwemmungen gewonnenen Extraktes neuerdings mit Karbol versetzt. Der neue Zusatz entsprach — den früheren Phenolgehalt nicht berücksichtigend einer Konzentration von 0,4%. Nunmehr mußte also selbst unter Annahme der ungünstigsten Bedingungen der Phenolgehalt dem der karbolisierten Extrakte mindestens gleich sein. Beide Proben wurden dann 2 Stunden bei 36° gehalten, hierauf mit spezifischem Serum, resp. normalem Pferdeserum oder Ammonsulfat versetzt. War unsere Annahme von dem Fehlen des Nucleoproteidkomplexes in diesen Extrakten aus karbolisierten Aufschwemmungen richtig, so durfte die Fällbarkeit in ihnen durch den neuerlichen Karbolzusatz nicht abgeschwächt werden (vgl. Tab. LI). Durch den Versuchsausfall wurde unsere Annahme bestätigt. Die bessere Fällbarkeit karbolisierter Eiweißkörper, die wir schon bei der Aussalzung des Serums beschrieben haben, ließ sich auch bei

der spezifischen Präcipitation zeigen. Eine 10fache Verdünnung von Typhus-Immenserum wurde mit Phenol versetzt, eine Zeitlang stehen gelassen, dann mit ihr und einer gleichen, aber nicht karbolisierten Verdünnung ein Präcipitationsversuch aufgestellt (vgl. Tab. LII). Diese Erleichterung der Fällbarkeit dürfte als das Zeichen einer Dispersitätsverminderung aufzufassen sein.

Tabelle LII.

	0,5 ccm Ty. I. S. 1 : 10 mit NaCl verdünnt	0,5 ccm Ty. I. S. 1 : 10 mit Karb. NaCl verdünnt	0,5 ccm Norm.S. 1 : 10 mit NaCl verdünnt	0,5 ccm Norm.S. 1 : 10 mit Karb. NaCl verdünnt
0,5 ccm Extrakt aus FeuBÖ	+	++	0	0
0,2 ccm Extrakt aus FeuBÖ	0	+	0	0
0,5 ccm Extrakt aus FeuBA + Karbol. 0,5 % . .	+	0	0	0
0,2 ccm Extrakt aus FeuBA + Karbol. 0,5 % . .	±	0	0	0

Da wir nun eine Vorstellung über die Wirkung des Karbols auf das Bakterieneiweiß gewonnen haben, müssen wir noch auf die öfters beobachtete Bindungszunahme der Bakterien-Aufschwemmungen, denen 0,5 proz. Karbol zugesetzt worden ist, zurückkommen. Unter diesen Bedingungen findet zwar eine gewisse, aber nicht sehr weitgehende Alteration des Nucleoproteidkomplexes statt. Diese dürfte wohl bloß physikalischer Natur sein, da die Bindungsfähigkeit des Antigens entweder erhalten oder erhöht ist. Die Erhöhung wäre auf eine bessere Adsorption des Agglutinins, welche durch die Dispersitätsänderung infolge des Karbolzusatzes bewirkt wird, zurückzuführen.

### B. Erhitzung.

Da wir im vorangehenden Abschnitte die fällungshemmende Eigenschaft des Karbols auf denselben Vorgang zurückführen konnten, der dem Erhitzen der Typhusbacillen auf 60–80° zugrunde liegt, seien hier noch einige Versuche mit derartigen Bakterien angeführt. Sie wurden in gleicher Weise wie die mit Karbolbakterien aufgestellt, namentlich um auch über das Verhalten der „TroB“ gegenüber diesem Eingriffe Aufschluß zu erhalten. Wir haben Aufschwemmungen von TroB und FeuB verschieden lange Zeit bei Temperaturen zwischen 60° und 80° gehalten und dann auf Agglutination, Bindungsvermögen und Aussalzbarkeit geprüft (vgl. Tab. LIII u. LIV). Diese Versuche bestätigen den bereits von Eisenberg und Volk erhobenen Befund, daß die Agglutinabilität von Typhusbacillen durch das Erhitzen mehr oder weniger verlorenght. Im einzelnen zeigt sich, daß die Agglutinabilität schon nach 1/4stündiger Erhitzung auf 60° wesentlich abnimmt und nach 1/2stündiger Er-

Tabelle LIII.

	Immunsersumverdünnungen						Halbsättigung mit Ammonsulfat	Immunsersum wurde adsorbiert durch	Abgußmengen			
	200	2000	8000	20000	40000	100000			0,5	0,2	0,1	0,05
TroB	Sp	Sp	0	0	0	0	0	TroB	Kp	st	p	Sp
TroB 75°	0	0	0	0	0	0	0	TroB 75°	Kp	st	p	Sp
TroB 100°	Sp	Sp	0	0	0	0	0	TroB 100°	Kp	st	p	Sp
FeuB	st	f.Kp	Kp	Kp	st	p	++	FeuB	Kp	p	Sp	0
Feu B75°	0	0	0	0	0	0	0	FeuB 75°	st	p	0	0
FeuB 100°	Sp	Sp	0	0	0	0	+	FeuB 100°	Kp	p	p	Sp
							(NaCl/Kontrolle)		Kp	Kp	f.Kp	st

wärmung auf 70° schon aufgehoben ist. Die TroB wurden durch Erhitzen auf 75° ebenfalls vollständig inagglutinabel. Die Aussalzbarkeit ist schon nach 1/4stündigem Erhitzen auf 60° nunmehr angedeutet, bei stärkerem Erhitzen schwindet sie noch vor dem völligen Erlöschen der Agglutinabilität. Im Gegensatz zu dieser Aufhebung der Fällbarkeit ist die Bindung nicht verringert, in einigen Fällen sogar eher verstärkt.

Wir sehen aus diesen Versuchen, daß die auf 75° erwärmten Bakterien sich sowohl bezüglich ihrer Fällbarkeit wie ihres Bindungsvermögens ähnlich verhalten wie die karbolisierten. Die Erwärmung beeinträchtigt die Fällbarkeit noch stärker als das Karbol unter den gewählten Versuchsbedingungen; infolgedessen sind auch die TroB nach dem Erhitzen auf 75° ganz unfällbar geworden, während durch das Karbol nur eine ganz geringe Abnahme ihrer Flockbarkeit bewirkt wurde. Den Grund dafür haben wir in dem physikalischen Verhalten der TroB-Aufschwemmungen nach Karbolzusatz gefunden. Diese wird infolge ihres geringeren Gehaltes an Nucleoproteid, weniger schleimig als eine entsprechende Aufschwemmung von FeuB. Da das 1/2stündige Erhitzen auf 75° aber, wie wir an den FeuB gesehen haben, intensiver fällungshemmend wirkt als eine 0,5 proz. Karbollösung, werden die schon an sich stabileren TroB durch diesen Eingriff ihrer Fällbarkeit durch Serum und Ammonsulfat vollkommen beraubt.

### C. Schütteln.

Die Herabsetzung der Fällbarkeit von Typhusbakterien durch Karbol und Erhitzen mußten wir auf eine durch Dispersitätsveränderung des Eiweißes bewirkte Alteration des Nucleoproteids zurückführen. Aus diesem Grunde haben wir ein weiteres Mittel, welches geeignet ist, derartige Eiweißveränderungen zu verursachen, angewendet, nämlich das Schütteln. Wir haben Aufschwemmungen von FeuB und TroB sogleich nach ihrer Bereitung oder nach 24stündiger Digestion bei 36° 1 bis 2 Stunden lang in einer Schüttelmaschine intensiv geschüttelt. Geprüft



Tabelle LIV.

	Immunservumverdünnungen						Halb-sättigung mit Ammonsulfat	Immunservum war zur Adsorption versetzt mit	Abgümmungen			
	200	2000	8000	20000	40000	100000			0,5	0,2	0,1	0,05
Feu B unverändert	f. Kp	f. Kp	Kp	Kp	st	p	+++	Feu B unverändert	f. Kp	st	Sp	0
Feu B 1/4 Std. 60°	f. Kp	p	0	0	0	0	+	Feu B 1/4 Std. 60°	f. Kp	st	Sp	0
Feu B 1/2 Std. 60°	p	Sp	0	0	0	0	0	Feu B 1/2 Std. 60°	f. Kp	st	Sp	0
Feu B 1/4 Std. 70°	Sp	0	0	0	0	0	0	Feu B 1/4 Std. 70°	f. Kp	st	Sp	0
Feu B 1/2 Std. 70°	0	0	0	0	0	0	0	Feu B 1/2 Std. 70°	f. Kp	st	Sp	0
Feu B 1/4 Std. 80°	0	0	0	0	0	0	0	Feu B 1/4 Std. 80°	f. Kp	st	Sp	0
Feu B 1/2 Std. 80°	0	0	0	0	0	0	0	Feu B 1/2 Std. 80°	f. Kp	st	p	Sp
						0	0	NaCl (Kontrolle)	Kp	Kp	f. Kp	st

Tabelle LV.

	Immunservumverdünnungen						Halb-sättigung mit Ammonsulfat	Präcipitinogenmengen											
								0,1 cem Immunservum						0,1 cem Normalserum					
								Ablesungszeit											
	200	2000	8000	20000	40000	100000		1 Std. 0,5 cem	12 Std. 0,5 cem	1 Std. 0,2 cem	12 Std. 0,2 cem	1 Std. 0,1 cem	12 Std. 0,1 cem	1 Std. 0,5 cem	12 Std. 0,5 cem	12 Std. 0,5 cem	12 Std. 0,5 cem		
Tro B 24 Std. 36°	Kp	st	0	0	0	0	±	0	+	0	±	0	±	0	0	0	0		
Tro B ge dann 24 Std. 36°	f. Kp	st	0	0	0	0	0	0	+	0	±	0	0	0	0	0	0		
Tro BE 24 Std. 36° dann gesch.	Kp	p	0	0	0	0	0	0	+	0	+	0	0	0	0	0	0		
Feu B 24 Std. 36°	f. Kp	Kp	Kp	f. Kp	st	p	++	+	++	±	+	0	±	0	0	0	0		
Feu B gesch. dann 24 Std. 36°	f. Kp	f. Kp	Sp	Sp	0	0	+	0	++	0	+	0	±	0	0	0	0		
Feu B 24 Std. 36° dann gesch.	f. Kp	f. Kp	Sp	0	0	0	+	0	++	0	+	0	±	0	0	0	0		

wurden diese und zur Kontrolle nicht geschüttelte Aufschwemmungen wie gewöhnlich auf Agglutinierbarkeit, Aussalzbarkeit und Bindungsvermögen; außerdem wurden aus Teilen dieser verschiedenen Aufschwemmungen die Bakterien abzentrifugiert und die klaren Abgüsse auf ihre Fällbarkeit durch spezifisches Serum und Ammonsulfat untersucht (vgl. Tab. LV und LVa). Die Agglutination nimmt durch das Schütteln der FeuB regelmäßig stark ab, bei TroB bloß in einigen Fällen und auch da nur in geringem Grade. Die Bindungsfähigkeit dagegen ist sowohl bei TroB wie bei FeuB in einem Teil der Versuche unverändert, in dem anderen erhöht. Eine deutliche Zunahme der Bindungsfähigkeit ist auch dort zu konstatieren, wo die Fällbarkeit noch nicht stark abgenommen hat. Mit diesem Befunde, der zeigt, daß die erste Agglutinationsphase nicht beeinträchtigt ist, steht in guter Übereinstimmung die starke Abnahme der Aussalzbarkeit, die sogar noch ausgesprochener ist als die Hypagglutinabilität, wie besonders aus dem Verhalten der TroB hervorgeht<sup>1)</sup>. Also auch die durch das Schütteln hervorgerufene Veränderung der Agglutinabilität von Typhusbacillen bezieht sich ebenso wie die durch Karbol und Erhitzen bewirkte bloß auf die zweite Phase.

Tabelle LVa.

Immunserum war z. Adsorpt. versetzt mit	Abgußmenge			
	0,5	0,2	0,1	0,05
Tro B 24 Std. 36° . . . . .	f. Kp	p	Sp	0
Tro B 24 Std. 36° d. gesch.	st	Sp	0	0
Tro B gesch. d. 24 Std. 36°	st	Sp	0	0
Feu B 24 Std. 36° . . . . .	st	Sp	0	0
Feu B 24 Std. 36° gesch. .	Sp	0	0	0
Feu B gesch. d. 24 Std. 36°	Sp	0	0	0
NaCl (Kontrolle) . . . . .	f. Kp	f. Kp	p	p

Die spezifische Fällung in Extrakten aus geschüttelten Bakterienaufschwemmungen ist vorwiegend durch einen langsameren Eintritt der Reaktion gekennzeichnet. Die Aussalzung scheint keine Abnahme zu erfahren. Die Versuchsergebnisse, welche wir mit den geschüttelten Bakterienaufschwemmungen erhalten haben, sind ohne weiteres verständlich, da sie mit den bei erhitzten und bei karbolisierten Bakterien gewonnenen übereinstimmen. Um Wiederholungen zu vermeiden, wollen wir hier auf unsere bei diesen letzteren gemachten Ausführungen verweisen. Auch der Befund, daß die Ammonsulfatfällung in den Extrakten aus geschüttelten Bakterienaufschwemmungen nicht abnimmt, ist der gleiche wie bei den Auszügen aus karbolisierten Bakterien. Eine Er-

<sup>1)</sup> Die beschriebenen Veränderungen durch das Schütteln scheinen nur bei nicht zu jungen Kulturen einzutreten, da sie bei 8stündigen Kulturen nicht beobachtet wurden.

klärung ist also nur für den Verlauf der Präcipitation in den Extrakten aus geschüttelten Bakterienaufschwemmungen notwendig, da die aus karbolisierten Bakterien gewonnenen meistens eine Begünstigung der spezifischen Serumfällung erkennen ließen. Zum Verständnis dieses widersprechenden Verhaltens der beiden Extraktarten bei der Präcipitation müssen wir daran erinnern, daß die Bakterien durch das Karbol schlechter extrahierbar werden, wie sich in einem geringeren N-Gehalt des Kochsalzauszuges gezeigt hat. Dieser erklärt sich da am ehesten dadurch, daß das veränderte Nucleoproteid, in welchem die Eigenschaften des besonders schwer löslichen Nucleins vorherrschen, im Extrakte fehlt. Die geschüttelten Bakterien hingegen, deren Gefüge durch den mechanischen Eingriff gelockert ist, werden der Auslaugung durch die Kochsalzlösung nur wenig Widerstand leisten können und daher auch etwas Nuclein an die umgebende Flüssigkeit abgeben. Dieses dokumentiert sich bei der Präcipitation vorwiegend in einer Verzögerung der Reaktion.

Erwähnt sei noch, daß sehr dichte Abschwemmungen von FeuB durch längeres, kräftiges Schütteln eine mit freiem Auge wahrnehmbare Zunahme ihrer Viscosität erfahren, allerdings nicht in so hohem Grade wie durch Karbol oder Erhitzen. Es kann wohl angenommen werden, daß der Effekt des Schüttelns bei so dichten Aufschwemmungen — nur bei solchen sind die physikalischen Veränderungen deutlich wahrzunehmen — viel geringer ist, als bei solchen von Agglutinationsdichte, zu deren Herstellung die konzentrierte Aufschwemmung in diesem Versuche zehnfach verdünnt wurde. Denn die Abnahme der Agglutinabilität und Aussalzbarekeit der konzentrierten Aufschwemmung durch das Schütteln war nur angedeutet, die der verdünnten sehr beträchtlich. Immerhin kann aus der durch das Schütteln bewirkten physikalischen Veränderung, die der durch Erhitzen und Phenol erzeugten ähnlich ist, geschlossen werden, daß die Entstehung eines Hemmungskörpers von schleimiger Beschaffenheit ebenfalls auf einer Alteration des Nucleoproteidkomplexes beruht, zumal da ja bekanntlich das Schütteln labilere Eiweißkörper in demselben Sinne wie das Erhitzen verändert.

#### D. Trocknen.

Ein weiterer Eingriff, der geeignet ist, gewisse Veränderungen am Eiweiß, namentlich an solchem labiler Natur herbeizuführen, ist das Trocknen. Wird dieses lange genug fortgesetzt, so hat es eine wesentliche Erschwerung der Löslichkeit (Denaturierung) des nativen Eiweißes zur Folge. Deshalb haben wir untersucht, wie das Trocknen die Fällbarkeit von Bakterien beeinflußt. Aus gut agglutinablen Ty-Abschwemmungen<sup>1)</sup> von Feuchtagar wurden die Bacillen abzentrifugiert, in dünner

<sup>1)</sup> Zu diesen Versuchen verwendeten wir den Ty-Stamm 472.

Schicht auf verschiedenem Materiale (Platin, Kupferblech, Tonplatten, Jenaer Glas) aufgestrichen und im Brutschrank getrocknet. Nach 24 Stunden hatten sich größere und kleinere Häutchen gebildet. Da bei solchen bekanntlich im Innern noch Wasser retiniert wird, haben wir, um eine vollständige Austrocknung zu erzielen, die Plättchen meistens im Glasmörser fein zerrieben und diese Proben bis zu mehreren Wochen bei 36° in dünner Schicht stengelassen. Zur Prüfung der Fällbarkeit wurden getrocknete Bacillen in Kochsalzlösung aufgenommen. Ein großer Teil ließ sich dabei ohne weiteres zu einer homogenen Aufschwemmung verteilen, ein Rest setzte sich trotz wiederholten Umrührens immer wieder am Boden des Gefäßes ab. Für die Versuche wurde nur die überstehende homogene Flüssigkeit verwendet. Zur Kontrolle wurde ein Teil der abzentrifugierten Bakterien vor dem Trocknen in Kochsalzlösung aufgenommen und im Kühlschrank aufbewahrt, um bei den einzelnen Versuchen als Testobjekt verwendet werden zu können.

### 1. Agglutination.

Zunächst wurde die Agglutinabilität nach verschieden langem Trocknen geprüft. Diesbezügliche Versuche sind in Tab. LVI zusammengestellt. Schon nach 24stündigem Trocknen ist die Agglutination

Tabelle LVI.

	Immunsersumverdünnungen						
	50	100	200	2000	20000	40000	100000
I. Feu BA 24 Std. 36° . . . . .	p	st	f. Kp	Kp	Kp	f. Kp	st
II. Feu BA Sediment in NaCl Lös. 24 Std. 36°	st	f. Kp	Kp	Kp	f. Kp	p	Sp
III. feu BA Sediment in NaCl 21 Tg. 4°	st	f. Kp	Kp	Kp	f. Kp	p	Sp
IV. Feu <sup>1)</sup> BA Sediment 24 Std. bei 36° getrocknet auf Jenaer Glas . . . . .	st	st	st	p	Sp	0	0
V. Feu BA Sediment 24 Std. bei 36° getrocknet, dann pulverisiert u. noch 8 Tg. bei 36° getrocknet, dann in NaCl . . . . .	Sp	0	0	0	0	0	0
VI. Feu BA Sediment, n. d. Pulverisieren 21 Tg. getr.	Sp	0	0	0	0	0	0
VII. wie V. getrocknet auf Pt . . . . .	Sp	0	0	0	0	0	0
VIII. wie V. getrocknet auf Ton . . . . .	Sp	0	0	0	0	0	0
IX. wie V. getrocknet auf Cu . . . . .	Sp	0	0	0	0	0	0

meistens fast aufgehoben oder mindestens soweit herabgesetzt, daß es nur bei hohen Serumkonzentrationen und erst nach längerer Zeit zu einer Ausflockung kommt. In den Fällen, in denen die Agglutination noch teilweise erhalten war, muß man annehmen, daß die Austrocknung noch keine vollständige war, denn das gleiche Material wies, wenn es

<sup>1)</sup> In anderen Fällen war die Agglutinabilität bereits nach 24 Std. viel stärker abgeschwächt.

pulverisiert noch längere Zeit nachgetrocknet wurde, eine weitere Einbuße seiner spezifischen Fällbarkeit auf. Auch bei den getrockneten Bacillen haben wir beide Phasen der Agglutination einer Untersuchung unterzogen.

## 2. Bindung.

Zur Prüfung des Bindungsvermögens wurden Aufschwemmungen aus getrocknetem Material auf gleiche Dichte mit der im Kühlschrank aufbewahrten Kontrolle gebracht und dann der Versuch mit ihnen aufgestellt (vgl. Tab. LVII). Diese Versuche zeigen, daß die getrockneten Bacillen, auch wenn sie mehrere Wochen bei 36° aufbewahrt wurden, ihr Bindungsvermögen unverändert erhalten haben.

Tabelle LVII.

Immunserum war zur Adsorption versetzt mit (die Zahlen entsprechen den Nummern in Tab. LVI)	Verwendete Abgußmenge			
	0,5	0,2	0,1	0,05
II	st	p	Sp	0
III	st	p	Sp	0
IV	st	p	Sp	0
V	st	p	Sp	0
VI	st	p	Sp	0
VII	st	p	Sp	0
VIII	st	p	Sp	0
IX	st	p	Sp	0
physiolog. NaCl-Lösung	Kp	Kp	f. Kp	st

## 3. Aussalzbarkeit.

Nach dieser Feststellung des unveränderten Bindungsvermögens haben wir das Verhalten beider Aufschwemmungen gegen Ammonsulfat geprüft (vgl. Tab. LVIII). Die Aussalzbarkeit war — wie sich zeigt — durch das Trocknen stark beeinträchtigt. Nach 2 Stunden war sie noch ganz negativ; erst nach längerer Zeit trat Fällung ein.

Tabelle LVIII.

	Sättigung mit Ammonsulfat in %		
	44	50	60
Feu BA Sed. in NaCl 21 Tg. bei 4°; Ablesung nach 2 Std. 36°	+±	++	+++
Feu BA Sed. in NaCl 21 Tg. bei 4°; Abl. n. 2 Std. 36° + 5 Std. 20°	++	+++±	+++
Feu BA Sed. 21 Tg. getrockn. in NaCl aufg. Ablesung n. 2 Std. 36°	0	0	0
Feu BA Sed. 21 Tg. getr. in NaCl aufg. Abl. n. 2 Std. 36° + 5 Std. 20°	0	+	+±

## 4. Nachweis eines Hemmungskörpers.

Aus dem Ausfall dieser Untersuchungen können wir auch für die In- bzw. Hypagglutinabilität der getrockneten Typhusbakterien das Vorhandensein eines ihre Stabilität erhöhenden Körpers annehmen.

Tabelle LIX.

	Immunserymverdünnungen											
	50		100		200		600		2000		6000	
	I <sup>1)</sup>	II <sup>2)</sup>	I <sup>1)</sup>	II <sup>2)</sup>	I <sup>1)</sup>	II <sup>2)</sup>	I <sup>1)</sup>	II <sup>2)</sup>	I <sup>1)</sup>	II <sup>2)</sup>	I <sup>1)</sup>	II <sup>2)</sup>
FeuBA Sed. mehrere Monate getrocknet in NaCl	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dieselbe Aufschwemmung 2 Std. auf 100° erhitzt	p	Kp	p	Kp	p	Kp	p	Kp	Sp	p	0	0
Dieselbe Aufschwemmung mit Säure behandelt	p	st	p	st	p	st	p	st	0	0	0	0
Dieselbe Aufschw. mit NaCl verdünnt (Kontrolle)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<sup>1)</sup> Ablesung I = nach 2 Std. 36°.

<sup>2)</sup> Ablesung II = nach 2 Std. 36° + 2 Std. 20°.

Um zu sehen, ob der supponierte Hemmungskörper sich analog dem bei erhitzten Typhusbakterien vorkommenden verhält, haben wir einen Teil einer Aufschwemmung von getrockneten Bakterien mit einem Viertel ihres Volumens N/4HCl versetzt, 15 Minuten lang auf 80° erwärmt und dann nach rascher Abkühlung genau neutralisiert. Zu dem nicht vorbehandelten Teil der Aufschwemmung wurde die entsprechende Menge Kochsalzlösung zugefügt. Außerdem wurde der Versuch gemacht, getrocknete Bacillen-Aufschwemmungen durch 2stündiges Kochen wieder fällbar zu machen. Alle verschieden behandelten Teile haben wir mit spezifischem Serum oder mit Ammonsulfatlösung versetzt (vgl. Tab. LIX). Sowohl die mit Säure behandelten als auch die gekochten getrockneten Bakterien wurden von Immunserym ausgeflockt. Die Fällung durch Ammonsulfat trat bei den auf 100° erhitzten Bakterien, wenigstens bei 60%-Sättigung rascher ein als bei den nicht gekochten; nach längerer Zeit war aber die Fällung der letzteren bei 50%-Sättigung stärker als die entsprechende der gekochten. Der raschere Eintritt der Flockung bei den vorbehandelten Bakterien ist durch die Beseitigung des Hemmungskörpers, das schwächere Endresultat dadurch zu erklären, daß, wie wir bereits im Abschnitte I dargelegt haben, durch das Kochen ein Teil des aussalzbaren Eiweißes verändert wird.

Da sich durch die beschriebene Vorbehandlung die verlorene Agglutinabilität der getrockneten Typhusbacillen bis zu einem gewissen Grade wiederherstellen läßt, sich diese also in jeder Beziehung so wie auf 70–80° erhitzte Bakterien verhalten, dürfen wir den Analogieschluß machen, daß durch das Trocknen dieselbe Veränderung des Nucleoproteids der Typhusbacillen eintritt wie durch das Erhitzen. In Übereinstimmung damit steht

Tabelle LIX a.

	Sättigung m. Ammonsulfat in %	
	50	60
Feu BA Sed., mehrere Monate getrocknet in NaCl, Ablesung n. 2 Std. 36° .	0	0
„ Ablesung n. 2 Std. 36° + 12 Std. 20° . . . . .	+	+ ±
Dieselbe Aufschwemmung 2 Std. 100° erhitzt v. Ablesung n. 2 Std. 36° . .	0	+
„ Ablesung n. 2 Std. 36° + 12 Std. 20° . . . . .	±	+ ±

das Ergebnis des in Tab. LX reproduzierten Versuches. In diesem wurde eine Aufschwemmung von getrockneten Bakterien 24 Stunden bei 36° extrahiert, durch Zentrifugieren die Bakterien ausgeschleudert und das Sediment zum Agglutinationsversuche herangezogen. Ein weiterer Teil derselben Aufschwemmung wurde zur Kontrolle ohne vorheriges Zentrifugieren untersucht. Wie wir im Abschnitt I gesehen haben, werden frische Bakterien durch die Extraktion, da ihnen dabei ein Teil ihres Agglutinogens entzogen wird, schlechter agglutinierbar; bei den getrockneten dagegen wird trotz der Verminderung des Agglutinogens wegen der gleichzeitigen Entfernung des Hemmungskörpers die Ausflockbarkeit bis zu einem gewissen Grade wiederhergestellt. Der Widerstand, den die getrockneten Bakterien ihrer Ausflockung entgegensetzen, läßt sich — wie der in Tab. LXI angeführte Versuch zeigt — durch Zusatz eines Präcipitinogen enthaltenden Extraktes verringern.

Tabelle LX.

	Immuserumverdünnungen					
	50	100	200	600	2000	6000
Feu BA Sed., mehrere Wochen getrocknet, 24 Std. 36° mit NaCl extrah., abzentr. in NaCl . . . . .	st	st	p	Sp	0	0
Dasselbe getrocknete Feu BA Sed., ohne Extraktion . . . . .	0	0	0	0	0	0

Tabelle LXI.

	Immuserumverdünnungen					
	100	200	600	2000	6000	20000
Feu BA Sed., mehrere Wochen getrocknet in NaCl	0	0	0	0	0	0
Dieselben Ba in NaCl + Extrakt 0 (24 Std. 36°) aus frischem Feu BA . . . . .	st	st	st	p	p	0

5. Säurefällung.

Versuche über das Verhalten der getrockneten Typhusbakterien bei der Essigsäurefällung nach Michaelis (siehe Tab. LXII) haben ergeben, daß auch hierbei die Ausflockung verändert ist. Schon nach 24stündigem Trocknen war die Fällungsgrenze nach rechts verschoben, nach

weiteren 24 Stunden war auch bei der stärksten Säurekonzentration keine oder nur spurenweise Fällung zu beobachten.

Anders war das Verhalten der getrockneten Bakterien gegen Salzsäure. Es wurde dieselbe Versuchsanordnung, wie sie Sgalitzer beschrieben hat, verwendet und die in der Tab. LXIII angeführten Säureverdünnungen aufgestellt. Zu jedem dieser zwei 2 ccm enthaltenden Röhrchen wurde je 1 ccm einer mit destilliertem Wasser bereiteten Bakterienaufschwemmung zugesetzt. Die getrockneten Bakterien unterscheiden sich dieser Säure gegenüber von den frischen dadurch, daß ihre Fällungszone nach beiden Seiten verbreitert ist; dagegen ist die Intensität ihrer Flockung etwas geringer, da sie bei keiner der angeführten Säurekonzentrationen vollständig ausgefällt werden. Bei der Bewertung dieses Versuchsergebnisses muß berücksichtigt werden, daß die verwendeten Salzsäurekonzentrationen bei 36° Hydrolyse des Bakterieneiweißes und dadurch Beseitigung des Hemmungskörpers bewirkt haben können.

Tabelle LXII.

	Säureagglutination n. Michaelis					
	I	II	III	IV	V	VI
	1. 10 <sup>-5</sup>	2. 10 <sup>-5</sup>	4. 10 <sup>-5</sup>	8. 10 <sup>-5</sup>	1.6. 10 <sup>-4</sup>	3.2. 10 <sup>-4</sup>
Feu BA Sed. in NaCl . . . . .	0	0	p	Kp	Kp	p
Feu BA Sed. 24 Std. getrocknet in NaCl	0	0	0	0	p	f Kp
Feu BA Sed. 2×24 Std. getrocknet in NaCl . . . . .	0	0	0	0	0	Sp

Tabelle LXIII.

	Salzsäureagglutination			
	I	II	III	IV
	0,3 n/100 HCl 1,7 aq. dest.	1,0 n/100 HCl 1,0 aq. dest.	0,8 n/100 HCl 1,7 aq. dest.	1,0 n/10 HCl 1,0 aq. dest.
Feu BA Sed. in NaCl . . . . .	0	Kp	Kp	0
Feu BA Sed. getrocknet in NaCl . . . . .	f. Kp	f. Kp	f. Kp	p

### 6. Präcipitation.

Im Anschluß an die Untersuchungen über Agglutination soll nun auch über die Ergebnisse unserer Präcipitationsversuche mit getrockneten Bakterien berichtet werden. Um Extrakte, die möglichst viel wirksame Substanz enthalten, zu gewinnen, sind wir so vorgegangen, daß wir dichte Bakterienaufschwemmungen 24 Stunden bei 36° digeriert und dann zentrifugiert haben. Je 1 ccm der bakterienfreien Flüssigkeit wurde mit abgemessenen Mengen von Typhus-Immunserum oder normalem Pferdeserum versetzt (vgl. Tab. LXIV). Die Präcipitinreaktion fiel



positiv aus. Dieses Resultat muß besonders hervorgehoben werden, weil die Agglutination der getrockneten Bacillen, die zur Extraktbereitung verwendet worden waren, so gut wie aufgehoben war. Es war daher von Interesse, das Verhalten von Extrakten aus frischen und getrockneten Bacillen bei der Präcipitation in einem Parallelversuch zu prüfen. Um vergleichbare Werte für den Präcipitinogehalt beider Extraktarten zu erhalten, haben wir das Material zur Herstellung der Auszüge von einer sehr dichten Bakterienaufschwemmung durch Zentrifugieren gewonnen, die feuchte Bakterienmasse in zwei annähernd gleiche Portionen geteilt, diese genau gewogen, und dann eine Portion noch frisch, wie früher beschrieben wurde, extrahiert, die andere 4 Tage bei 36° getrocknet, und dann ebenfalls in gleicher Weise behandelt. Durch diese Versuchsanordnung haben wir in bezug auf die Menge des Ausgangsmaterials völlig identische Extrakte gewonnen. Der Stickstoffgehalt der beiden Extrakte war per 1 ccm für den aus getrockneten Bakterien bereiteten 0,26 mg, für den aus frischen nur 0,18 mg, also trotz Verwendung der gleichen Bakterienmenge verschieden. Zur Prüfung des Präcipitinogehalts haben wir je 1 ccm Extrakt mit verschiedenen Mengen von Typhus-Immunserum oder normalem Pferdeserum — resp. Meningokokken-Immunserum — versetzt und die Proben nach verschiedenen Zeiten beobachtet (vgl. Tab. LXV).

Tabelle LXIV.

	Ty-Immunserum			Meningokokk. Immunserum
	0,2 ccm	0,1 ccm	0,05 ccm	0,2 ccm
Extrakt aus frischem Feu BA Sed. . . . .	++	++	+	0
Extrakt aus getrockneten Feu BA Sed. . .	+++±	++	+	0

Tabelle LXV.

	Ty-Immunserum						Meningokokk. Immunserum	
	0,2 ccm		0,1 ccm		0,05 ccm		0,2 ccm	
	I	II	I	II	I	II	I	II
Extrakt aus frischen Feu BA Sed. . . . .	+	+±	+	+±	±	+	0	0
Extrakt aus getrockneten Feu BA Sed. . .	±	+++	±	++	0	+±	0	0

I = Ablesung nach 2 Std. 36°, II = Ablesung nach 4 Std. 36° + 16 Std. 20°.

In diesen Versuchen war schließlich die Präcipitation im Extrakt aus getrockneten Bacillen stärker als die in dem aus frischen; jedoch trat die Reaktion in letzterem früher auf und war im Anfange des Versuches demzufolge auch stärker als in ersterem. Wir müssen also bei diesem Versuche in dem Extrakt aus getrockneten Bacillen einen Hemmungs-



auf die Bildung eines Hemmungskörpers zurückzuführen und findet dadurch eine befriedigende Erklärung. Die Bildung des Hemmungskörpers durch Trocknen beruht ebenfalls auf einer Störung der Bindung im Nucleoproteid, da durch das Trocknen das Eiweiß denaturiert und in seinen physikalischen Eigenschaften verändert wird.

#### 7. Bactericidie und Immunisierungsversuche mit getrockneten Typhusbacillen.

Ergänzend möchten wir noch über einige andere Eigenschaften der getrockneten Typhusbakterien berichten. Zunächst sei bemerkt, daß wir weder morphologische noch färberische Unterschiede gegenüber frischen Individuen desselben Stammes wahrnehmen konnten. Auch die getrockneten Bacillen hatten die typische Form bewahrt und nahmen den Farbstoff gut auf.

Über die Vermehrungsfähigkeit getrockneter Bakterien liegen in der Literatur recht verschiedene Angaben vor. Die beschriebenen Differenzen sind nicht nur von der Eigentümlichkeit der betreffenden Spezies abhängig, sondern erklären sich auch durch die wechselnden Arten des Trocknens. Nicht nur die Beschaffenheit des Materials, auf dem die Austrocknung stattfindet, sondern vor allem auch die Dicke der Schicht und die mögliche Bildung einer schützenden Hülle, welche die darunter befindlichen Individuen vor einer vollständigen Austrocknung bewahrt, ist dabei von Bedeutung. Wir waren bestrebt, durch unsere Versuchsanordnung, nämlich durch Benützung von Glasschalen und ganz feines Zerreiben der Bakterienmasse, die erwähnten, die Austrocknung behindernden Faktoren nach Tunlichkeit auszuschalten. Es zeigte sich dabei, daß 24 Stunden bei 36° zur Trocknung belassene Bakterien in ihrer Vermehrungsfähigkeit noch nicht wesentlich beeinträchtigt waren. Zu diesem Zeitpunkt waren sie allerdings noch bis zu einem gewissen Grade (vgl. obige Versuche in Tab. LVI) agglutinabel. Mit fortschreitender Dauer der Trocknung nahm die Vermehrungsfähigkeit allmählich ab. Nach 4 Tagen war bereits ein deutlicher Unterschied gegen frische Bakterien festzustellen, aber selbst nach 11 Tagen war ihre Wachstumsfähigkeit noch nicht erloschen.

Da also die Vitalität getrockneter Bakterien innerhalb gewisser Grenzen noch erhalten war, hatten wir Gelegenheit, den Einfluß eines bactericiden Serums auf diese Keime zu prüfen. Zu diesem Zwecke haben wir eine 24stündige Agarkultur des Stammes 472 in 10 ccm Bouillon aufgenommen und eine optisch gleich dichte Aufschwemmung von 48 Stunden lang getrockneten Bakterien des gleichen Stammes gemacht. Nach weiteren Verdünnungen mit Bouillon waren schließlich in je  $\frac{1}{2}$  ccm 0,0001 oder 0,00001 Öse erhalten. Dazu kamen abgemessene Mengen von spezifischem Serum, und zwar von 0,01—0,00001 und je

0,04 ccm frischen Meerschweinchenserums als Komplement. Zur Kontrolle wurde die entsprechende Bakterienmenge mit Komplement allein aufgestellt. Alle so beschickten Röhren kamen 3 Stunden in den Brutschrank, dann wurde ihr Inhalt zu Agarplatten verarbeitet. Außerdem wurden mit je 0,0001 bzw. 0,00001 Öse sofort Platten gegossen, um einen Maßstab für die Einsaat zu gewinnen. Die Ablesung aller Platten erfolgte nach 24stündiger Bebrütung (vgl. Tab. LXVII). Wie sich zeigt, übt das Immuserum auch auf getrocknete Bacillen eine starke bactericide Wirkung aus. Ein Hemmungskörper scheint bei dieser Serumfunktion nicht in Betracht zu kommen. Aus diesem Versuche und auch aus dem erhaltenen Bindungsvermögen der getrockneten Bacillen für Agglutinine war zu schließen, daß durch das Trocknen keine chemische Veränderung ihres Eiweißes eingetreten war. Zur Bekräftigung dieser Annahme haben wir den Immunisierungsversuch herangezogen und Kaninchen intravenös getrocknete Bacillen, deren Inagglutinabilität festgestellt worden war, injiziert. Anderen Tieren wurde eine entsprechende Menge frischer Bacillen desselben Stammes einverleibt (vgl. Tab. LXVIII). Die beiden Serumarten verhielten sich völlig gleich. Sie agglutinierten nämlich die getrockneten Bakterien nur in ganz hoher Konzentration, die frischen bis zu annähernd gleich hohen Verdünnungen. Dadurch ist also der Beweis für die Identität der antigenen Substanz erbracht.

Tabelle LXVII.

	Öse $\frac{1}{100000}$ frische Ty B	Öse $\frac{1}{10000}$ getrockn. Ty B	Öse $\frac{1}{100000}$ getr. Ty B
0,04 ccm Meerschweinchenserum + 0,01 ccm Ty-I.-S.	$\infty$	$\infty$	einige
0,04 ccm " + 0,001 ccm "	$\infty$	viele	wenige
0,04 ccm " + 0,003 ccm "	fast $\infty$	4 Kolon.	3 Kolon.
0,04 ccm " + 0,0001 ccm "	sehr viele	6 Kolon.	0
0,04 ccm " + 0,0003 ccm "	viele	5 Kolon.	0
0,04 ccm " + 0,00001 ccm "	einzelne	einzelne	1 Kolonie
0,04 ccm " + 0,0	$\infty$	einige	6 Kolon.
Einsaatkontrolle . . . . .	$\infty$	viele	einige

Tabelle LXVIII.

		Immuserumverdünnung						
		50	100	300	1000	2000	4000	8000
I.-S.584 (Kanin.) hergestellt durch Inj. frischer Ty B	Getrocknete Ty B in NaCl	f. Kp	p	0	0	0	0	0
	FrISCHE Ty B . . . . .	—	—	—	Kp	Kp	f. Kp	p
I.-S.402 (Kanin.) hergestellt durch Inj. getrockneter Ty B	Getrocknete Ty B in NaCl	f. Kp	p	Sp	0	0	0	0
	FrISCHE Ty B . . . . .	—	—	—	Kp	Kp	f. Kp	st

8. Abhängigkeit der Agglutinationsstärke von der Art des Serumpenders.

Die bisher beschriebene Aufhebung der Agglutinabilität getrockneter Typhusbakterien ist in diesem hohen Maße nur bei Verwendung von Pferdeimmenserum zu beobachten. Schon aus dem letzten der angeführten Versuchsbeispiele geht hervor, daß Kaninchen-Immenserum getrocknete Bacillen noch bis zu mittleren Konzentrationen deutlich auszuflocken vermag. Besonders deutlich zeigt sich dieses Verhältnis in einem Versuche, in dem wir ein Typhus-Immenserum vom Pferde mit einem Titer 1 : 100 000 und von einem Kaninchen mit dem Titer 1 : 8000 auf dieselbe Aufschwemmung von getrockneten Bakterien einwirken ließen (vgl. Tab. LXIX). Das Kaninchen-Immenserum hatte — ob-

Tabelle LXIX.

	Immenserumverdünnung					
	50		100		800	
	Ableseung					
	I <sup>1)</sup>	II <sup>2)</sup>	I <sup>1)</sup>	II <sup>2)</sup>	I <sup>1)</sup>	II <sup>2)</sup>
Pferde-Immenserum (Titer 1:100000) . . . . .	0	f. Kp	0	p	0	0
Kaninchen-Immenserum (Titer 1:8000) . . . . .	p	Kp	p	f. Kp	0	f. Kp

wohl sein Titer für frische Bacillen weniger als ein Zehntel desjenigen des Pferde-Immenserums betrug — die getrockneten Bakterien 6 mal stärker agglutiniert als das letztere. Zum Verständnis dieser Erscheinung müssen wir uns vor Augen halten, daß die Stabilität der Bakterien durch Bindung des Agglutinins so weit herabgesetzt wird, daß es unter normalen Verhältnissen zum Ausflocken dieser Verbindung kommt. Durch gewisse Vorbehandlung — wie Erhitzen auf 80° oder Trocknen — sind aber die Typhusbacillen so beständig geworden, daß die Fällung trotz Agglutininbindung mehr oder weniger ausbleibt. Die bessere Agglutinabilität der getrockneten Bacillen durch Kaninchen- gegenüber Pferde-Immenserum kann also nur darauf beruhen, daß das Eiweißagglutinin des Kaninchens die Stabilität in höherem Maße herabsetzt als das Pferdeagglutinin. In diesem Zusammenhange möchten wir an die Befunde von Pick erinnern, nach denen das Typhusagglutinin des Kaninchenserums in der Euglobulinfraktion, das des Pferdeserums in der schwerer aussalzbaren Pseudoglobulinfraktion enthalten ist.

9. Die Fällbarkeit anderer getrockneter Bakterienarten.

In derselben Weise wie Typhusbacillen haben wir Paratyphus A und B, Dysenterie Shiga-Kruse, sowie Cholera bacillen getrocknet und dann ihre

1) Ableseung I = nach 2 Std. 36°.

2) „ II = nach 2 Std. 36° + 14 Std. 20°.

Tabelle LXX.

	Immunserrumverdünnungen									
	50	100	200	400	800	1600	2500	5000	10000	
Getrocknete Paraty-A-Bacillen	p	p	Sp	0	0	0	0	0	0	—
Ziegen-I.-S. [Titer 1:8000]	p	p	Sp	0	0	0	0	0	0	—
Pferde-I.-S. [Titer 1:2000]	p	0	0	0	0	0	0	0	0	—
Getrocknete Paraty-B-Bacillen	p	p	Sp	0	0	0	0	0	0	—
Ziegen-I.-S. [Titer 1:3000]	p	p	Sp	0	0	0	0	0	0	—
Pferde-I.-S. [Titer 1:20000]	p	Sp	0	0	0	0	0	0	0	0
Getrocknete Cholera-Vibrien	Sp	Sp	Sp	Sp	Sp	Sp	0	0	0	0
Ziegen-I.-S. [Titer 1:15000]	Sp	Sp	Sp	Sp	Sp	0	0	0	0	0
Pferde-I.-S. [Titer 1:4000]	p	Sp	Sp	Sp	Sp	0	0	0	0	—
Getrockn. Dysenterie-Shiga-Kruse-Bac.	st	st	f.Kp	f.Kp	Kp	f.Kp	f.Kp	f.Kp	st	Sp
Ziegen-I.-S. [Titer 1:6000]	st	st	f.Kp	f.Kp	Kp	f.Kp	f.Kp	f.Kp	st	0
Pferde-I.-S. [Titer 1:1600]	f.Kp	f.Kp	Kp	Kp	f.Kp	p	0	0	0	0

Fällbarkeit durch Immunserrum und Ammonsulfat geprüft. Die Resultate dieser Versuche sind in den beiden folgenden Tab. LXX u. LXXI zusammengestellt. Aus den Agglutinationsversuchen läßt sich entnehmen, daß durch das Trocknen die spezifische Flockbarkeit der beiden Paratyphen und der Cholera-Vibrien deutlich herabgesetzt wird, daß dagegen die der Dysenteriebacillen unbeeinflusst bleibt. Die Herabsetzung bei Paratyphus und Cholera gilt sowohl für die Agglutination durch Ziegen- wie durch Pferde-Immunserrum; für Dysenteriesera dieser beiden Tierarten bleibt die Flockbarkeit der homologen Bacillen erhalten. Zu diesem merkwürdigen Verhalten der getrockneten Dysenteriebacillen wäre zu bemerken, daß sich diese sofort und ohne Rückstand in Kochsalzlösung aufnehmen lassen. Im Gegensatz dazu setzen die getrockneten Cholera-Vibrien ihrer Aufschwemmung in Kochsalzlösung große Schwierigkeiten entgegen. Eine Mittelstellung ähnlich wie die Typhusbacillen nehmen die beiden Paratyphen ein. Sie lassen sich bis auf einen kleinen Bodensatz gleichmäßig in Kochsalzlösung verteilen. Die folgende Tab. LXXI enthält Versuche über die Aussalzung getrockneter und frischer Bacillen der vier Arten durch Halbsättigung mit Ammonsulfat. Die Fällbarkeit durch Ammonsulfat unterscheidet sich nicht unwesentlich von der durch spezifisches Serum. Dieses ist — wie wir gesehen haben — nur für getrocknete Dysenteriebacillen noch unverändert wirksam, für Typhus, die beiden Paratyphen und Cholera aber mehr oder weniger unwirksam. Gerade die Dysenteriebacillen werden aber

durch Ammonsulfat fast nicht mehr ausgesalzen; auch Typhus und Paratyphus A weisen eine starke Abnahme ihrer Aussalzbarkeit auf, wogegen Paratyphus B und Cholera ebenso leicht wie frische Bakterien gefällt werden.

Tabelle LXXI.

	Sättigung mit Ammonsulfat in % Ablesung							
	87%		44%		50%		60%	
	I	II	I	II	I	II	I	II
FrISChe Paratyph.-A-Bacillen .	/	/	++	+++	++	+++	/	/
Getrockn. Paratyph.-A-Bacillen	/	/	/	/	0	+	0	+
FrISChe Paratyph.-B-Bacillen .	/	/	++	+++	++	+++	/	/
Getrockn. Paratyph.-B-Bacillen	/	/	/	/	+++	+++	+++	+++
FrISChe Cholera-Vibrionen . .	+++	+++	+++	+++	+++	+++	/	/
Getrocknete Cholera-Vibrionen	/	/	+++	+++	+++	+++	+++	+++
FrISChe Dysenterie - Shiga - KruSe-Bacillen . . . . .	/	/	+	++	++	+++	/	/
Getrocknete Dysenterie-Shiga - KruSe-Bacillen . . . . .	/	/	0	0	0	0	0	+

Ablesung I - Ablesung nach 24 Std. 36°, Ablesung II - Ablesung nach 24 Std. 36°  
6 Std. 20°. / = nicht aufgestellt.

Eine restlose und befriedigende Erklärung dieser merkwürdigen Erscheinungen können wir derzeit noch nicht geben, sondern nur auf einige Möglichkeiten hinweisen, die zu deren Verständnis etwas beitragen dürften. Wir haben schon früher gewisse Differenzen in der Stärke des Ausfalles der spezifischen Agglutination und der Aussalzung durch Ammonsulfat bei Typhusbakterien hervorgehoben und auf das verschiedene Wesen der beiden Prozesse hingewiesen. Bestehen also schon bei derselben Art derartige Unterschiede, so kann es nicht so sehr überraschen, wenn wir bei der Untersuchung mehrerer Bakterienarten in dieser Richtung noch weitergehende Differenzen finden. Wir dürfen jedenfalls annehmen, daß der Ausfall der beiden Fällungen von der chemischen und physikalischen Beschaffenheit des Bacteriums abhängig ist, die für die betreffende Spezies eigentümlich ist und durch Trocknen oder andere Eingriffe bei den einzelnen Arten in verschiedener Weise beeinflußt werden kann. Als eine solche charakteristische Eigentümlichkeit wäre zunächst der Gehalt an leicht fällbaren Eiweißkörpern hervorzuheben, der bei den Choleravibrionen ein sehr hoher ist, dann in der Reihenfolge Paratyphus, Typhus, Dysenterie abnimmt, wie aus dem Ausfall der Ammonsulfatfällung zu schließen ist. Auf den Nucleoproteidreichtum der Choleravibrionen dürfte es zurückzuführen sein, daß sie getrocknet so schwer in Kochsalzlösung zu einer homogenen Verteilung zu bringen sind, weil das Nucleoproteid durch längeres

Trocknen in hohem Maße denaturiert wird. Im Gegensatz dazu konnten die Dysenteriebacillen, welche viel niedrigere, schwerer aussalzbare Eiweißkörper, die auch nach dem Trocknen gut wasserlöslich bleiben, enthalten dürften, leicht in Kochsalzlösung aufgeschwemmt werden. Ein weiterer Umstand, der zur Erklärung der beobachteten Erscheinungen beitragen kann, ist der, daß die Bildung eines die Stabilität erhöhenden Hemmungskörpers durch Trocknen, Erhitzen usw. bei den einzelnen Bakterienarten, eben infolge ihres verschiedenen Aufbaues nicht in gleicher Weise verlaufen dürfte. Beim Ba. Ty haben wir z. B. gesehen, daß sowohl Trocknen wie Erhitzen auf 70–80° nicht nur die Agglutinierbarkeit, sondern auch die Ammonfällung in hohem Maße herabsetzen. Die von uns verwendeten Dysenteriebacillen erleiden durch das Trocknen zwar einen starken Verlust ihrer Aussalzbarekeit, aber keinen ihrer Agglutinabilität. Wie der in Tab. LXXII angeführte Versuch zeigt, werden

Tabelle LXXII.

	Immunsereum- verdünnungen			Ammonsulfat- sättigung in %	
	1000	2000	6000	50	60
Frische Dysenterie-Shiga-Kruse-Bacillen . . .	Kp	Kp	f. Kp	+	+
Frische Dysenterie-Shiga-Kruse-Bacillen 1/2 Std. auf 75° erhitzt . . . . .	0	0	0	+	+

durch das Erhitzen auf 75° gerade die entgegengesetzten Verhältnisse geschaffen, das ist also Ausbleiben der Agglutinabilität und unveränderte Flockbarkeit durch Ammonsulfat. Aus diesem entgegengesetzten Verhalten getrockneter und erhitzter Dysenteriebacillen wäre zu schließen, daß die Hemmung der Agglutination und Salzfällung nicht immer auf die gleichen Veränderungen zurückzuführen ist. Der Grund dafür dürfte darin zu suchen sein, daß die Flockenbildung bei den zwei Prozessen in ganz verschiedener Weise zustande kommt. Wir möchten an dieser Stelle noch auf Befunde von Gildemeister hinweisen, der, wie schon erwähnt, feststellen konnte, daß bei Typhusbacillen eine Abnahme der Agglutinabilität und eine Zunahme der Oberflächenspannung eintritt, bei einigen Paratyphus-B-Stämmen und Ruhrbacillen aber trotz Abnahme der Agglutinabilität keine Änderung der Oberflächenspannung erfolgt. Diese Beobachtungen liefern also ein weiteres Beispiel dafür, daß die einzelnen Bakterienarten sich gegenüber demselben Eingriff verschieden verhalten.

#### Versuchsergebnisse.

A) Phenol: 1. Durch Phenol wird die Agglutinabilität von FeuB deutlich, von TroB nur sehr wenig herabgesetzt. Dieser Effekt ist ab-



hängig von der Dauer der Einwirkung, der Temperatur und der Konzentration.

2. Die Bindungsfähigkeit karbolisierter Aufschwemmungen ist nicht nur nicht herabgesetzt, sondern in manchen Fällen sogar gesteigert, und zwar sowohl bei FeuB wie bei TroB.

3. Auch die Aussalzbarkeit durch Ammonsulfat nimmt unter dem Einflusse von Karbol ab. Für das Zustandekommen dieser Abnahme sind dieselben Bedingungen maßgebend wie für die der Agglutinabilität.

4. FeuB und TroB-Aufschwemmungen, letztere in geringerem Grade, werden bei längerem Stehen mit Karbol in der Wärme schleimig und zähflüssig, sehen also ebenso aus wie auf 80° erhitzte Typhusbacillen-Aufschwemmungen. Im Gegensatze dazu weisen Lösungen von Eiweißkörpern (Serum, Bouillon), die kein Nucleoproteid enthalten, nach dem Erhitzen oder Karbolzusatz keine derartigen physikalischen Veränderungen auf und werden durch Ammonsulfat sogar leichter ausgesalzen als die unbehandelten Lösungen.

Durch Kochen oder Säurebehandlung, welche die Flockbarkeit von 80°-Bakterien bis zu einem gewissen Grade wiederherstellen, tritt eine Verbesserung der Fällbarkeit von Karbolbakterien durch Serum und Ammonsulfat nicht ein, weil die Hemmung ihrer Flockbarkeit wohl auch infolge bestimmter, entgegengesetzt wirkender physikalischer Momente keine vollständige ist.

5. Durch Karbolisieren der Extrakte aus Typhusbacillenabschwemmungen wird die Präcipitinreaktion abgeschwächt, nicht aber die Aussalzbarkeit durch Ammonsulfat. Werden jedoch nicht die fertigen Extrakte karbolisiert, sondern aus karbolisierten Bakterienaufschwemmungen durch Zentrifugieren Auszüge hergestellt, so ist die Präcipitinreaktion und Ammonsulfatfällung in diesen nicht nur nicht schwächer, sondern meistens stärker als in entsprechenden Extrakten aus nicht karbolisierten Aufschwemmungen, weil sie keinen nucleinartigen Hemmungskörper enthalten, die fällungsbegünstigende Wirkung des Karbols auf das zweite Antigen aber zur Geltung kommt.

Die durch das Karbol bewirkte Dispersitätsverminderung gewisser labiler Eiweißkörper, die sich sowohl auf das Immuserum wie auf die Bakterien erstreckt, kann einerseits zu einer Erleichterung der Fällung; andererseits zu einer Zunahme der Bindung führen.

B) Erhitzung: Durch halbstündiges Erhitzen auf 75° wird die Fällbarkeit durch spezifisches Serum und Ammonsulfat sowohl für TroB wie FeuB vollständig aufgehoben. Die Bindungsfähigkeit ist jedenfalls nicht vermindert.

C) Schütteln: Kräftiges Schütteln schwächt die Agglutinabilität der Aufschwemmungen von FeuB deutlich, von TroB höchstens in geringem

Grade ab, bei unverändertem oder gesteigertem Bindungsvermögen beider Aufschwemmungsarten. Die Aussalbarkeit ist ebenfalls bedeutend herabgesetzt, selbst bei TroB.

Die Präcipitinreaktion mit Extrakten aus geschüttelten Bakterienaufschwemmungen ist verlangsamt. Die Aussalzung durch Ammonsulfat ist nicht verändert. Wenn wir von der spezifischen Serumfällung in den Extrakten absehen, werden also durch das Schütteln durchwegs dieselben Verhältnisse geschaffen wie durch den Karbolzusatz. Die Verzögerung der Präcipitation ist auf das Vorhandensein eines Hemmkörpers in den Extrakten aus geschüttelten und infolgedessen lädierten Bakterien zurückzuführen.

D) Trocknen: Auch das Trocknen beeinträchtigt die Agglutinabilität der Typhusbakterien; diese kann bei gut getrockneten Bacillen fast vollständig aufgehoben sein.

Die Bindung ist auch nach intensiver Trocknung vollkommen erhalten. Dagegen ist die Aussalbarkeit erschwert. Durch Kochen oder Säurebehandlung läßt sich die Agglutinabilität getrockneter Typhusbacillen teilweise wiederherstellen, und auch deren Aussalbarkeit erfährt eine Erleichterung. Bei ihnen läßt sich also ebenso wie bei den erhitzten Bakterien die entstandene, fällungshemmende Beschaffenheit beseitigen. Einen ähnlichen Effekt bezüglich der Fällbarkeit hat die gründliche Extraktion getrockneter Bakterien, welche eine Entfernung des Hemmkörpers zur Folge hat.

Die Säureflockbarkeit getrockneter Typhusbacillen ist für Essigsäure fast aufgehoben, für Salzsäure gegenüber frischen Bakterien verändert.

Die Präcipitation ist in Extrakten aus getrockneten Bacillen zwar verzögert, aber schließlich stärker als in solchen aus frischen, da die ersteren mehr Präcipitino-gen enthalten.

Getrocknete Typhusbacillen sind auch nach längerer Zeit, wenn auch in geringerem Maße vermehrungsfähig und werden von einem mit normalen Typhusbakterien hergestellten, bactericiden Immuserum gut beeinflußt. Andererseits liefert die Immunnisierung mit getrockneten Bakterien ein Immuserum, das frische Bakterien in beträchtlichem Grade ausflockt, so daß eine Veränderung der Antigene durch das Trocknen auszuschließen ist.

Getrocknete Typhusbacillen, die durch Pferdeimmuserum fast unfällbar sind, werden von Kaninchenimmuserum noch deutlich, wenn auch viel schwächer als frische agglutiniert.

Getrocknete Paratyphus-A- und B-Bacillen sowie Choleravibrionen werden sowohl von Pferde- wie von Ziegen-Immuserum nur mehr in geringem Ausmaße agglutiniert, Dysenteriebacillen von Seris beider Tierarten ebenso stark gefällt wie unveränderte Aufschwemmungen. Die gleichmäßige Verteilung getrockneter Dysenteriebacillen in Koch-

salzlösung gelingt sehr leicht und vollständig, während sie bei den anderen untersuchten Arten mehr oder weniger erschwert und nicht restlos möglich ist.

Die Aussalzbareit von Dysenterie- und Paratyphus-A-Bakterien wird durch das Trocknen stark herabgesetzt, die von Paratyphus-B und Cholera ist unverändert.

Diese Unterschiede werden mit einer für die einzelnen Arten charakteristischen und verschiedenen Zusammensetzung ihres Eiweißes zu erklären versucht.

### Zusammenfassung und Schlußfolgerungen von II.

Alle vier Eingriffe, die wir in vitro vorgenommen haben, nämlich Karbolzusatz, Erhitzen, Schütteln und Trocknen haben die Fällbarkeit von gut agglutinablen Bakterien nur durch Beeinträchtigung der zweiten Phase herabgesetzt. Die Bindungsfähigkeit war entweder unverändert erhalten oder sogar erhöht. Diese Zunahme läßt sich durch eine Dispersitätsveränderung des Bakterieneiweißes, welche eine bessere Adsorption bedingt, erklären. Die Erschwerung der zweiten Phase wird durch die Bildung eines nucleinartigen Hemmungskörpers verursacht. Die Entstehung dieses Hemmungskörpers läßt sich bei allen vier Eingriffen auf denselben Mechanismus zurückführen, nämlich auf eine Störung des labilen Nucleoproteidkomplexes in den Bakterien. Bewirkt wird diese dadurch, daß sowohl Phenol wie das Erhitzen, Schütteln und Trocknen eine Veränderung gewisser labiler Eiweißkörper zur Folge hat, die sich in einer Dispersitätsverminderung und Denaturierung äußert, somit rein physikalischen Charakter trägt, wie die erhaltene Bindungsfähigkeit für Agglutinin nach diesen Eingriffen zeigt. Diese wird erst dann beeinträchtigt, wenn das Nucleoproteid durch stärkere Eingriffe wie längeres Kochen oder Säurebehandlung gespalten wird. Die eingetretene Alteration des Nucleoproteidkomplexes hat zur Folge, daß die Eigenschaften des Nucleins in ihm zur Geltung kommen und die beschriebenen physikalischen Veränderungen, besonders eine schleimige, zähflüssige Beschaffenheit der Bakterienaufschwemmungen auftreten. Diese wirken der Sedimentierung der Bakterien entgegen und verursachen daher die Erschwerung der Fällbarkeit durch spezifisches Serum, Säure und Ammonsulfat. Unterwirft man hingegen Lösungen anderer Eiweißkörper, wie Bouillon oder Blutserum, die kein Nucleoproteid enthalten, denselben Eingriffen, so erhält man nicht nur keine Abnahme, sondern sogar eine Zunahme der Fällbarkeit. Diese ist in einer Dispersitätsverminderung des betreffenden Eiweißes begründet, die sich in einer Neigung zur spontanen Sedimentierung dokumentiert.

Durch diese Betrachtungsweise findet also die Stabilitätserhöhung der Bakterien durch die vier verschiedenen Methoden eine einheitliche

**Erklärung.** Die durch sie bewirkte Herabsetzung der Agglutinabilität ist prinzipiell verschieden von der, welche durch Züchtung der Typhusbacillen auf Trockenagar erhalten wird. Erstere bezieht sich nur auf die zweite Phase und beruht auf der Bildung eines Hemmungskörpers. Letztere ist durch eine vom normalen Typus verschiedene Zusammensetzung des Bakterieneiweißes, vor allem durch einen geringeren Gehalt an Nucleoproteiden, bedingt. Diese Verschiedenheit kommt sowohl in einer verringerten Bindungsfähigkeit und in einem eigentümlichen Verlauf der Agglutination als auch in einer größeren Stabilität zum Ausdrucke.

Außer der allen vier Eingriffen gemeinsamen Erscheinung der erschweren Fällbarkeit lassen sich je nach der Art des Eingriffes noch besondere Eigenschaften der Bakterien beobachten. So haben wir gefunden, daß die Extrakte aus getrockneten Typhusbacillen mehr Stickstoff und Präcipitinogen enthalten als die aus frischen. Berücksichtigt man, daß der Prozeß des Trocknens das Gefüge der Bakterien alteriert und dadurch ihre Aufschließung begünstigt, so wird dieser Befund verständlich. Ähnlich verhalten sich die geschüttelten Bakterien, die unter dem Einflusse des mechanischen Insultes, den sie erfahren, ebenfalls leichter Leibesbestandteile an die umgebende Flüssigkeit abgeben. Im Gegensatz dazu enthält ein Kochsalzauszug aus karbolisierten Typhusbakterien weniger Stickstoff als aus unveränderten. Dieser geringere Stickstoffgehalt muß auf den Mangel des Nucleoproteids in der karbolisierten Kochsalzlösung zurückgeführt werden, dessen Übergang in die Extraktionsflüssigkeit infolge der durch das Karbol bewirkten Veränderung so gut wie aufgehoben ist. Der Albumosenkörper wird hingegen durch das Phenol in seiner Fällbarkeit gefördert, so daß solche Extrakte trotz ihres geringeren Antigengehaltes noch ebenso starke oder sogar stärkere Fällungen ergeben können als die aus nicht karbolisierten Bakterien hergestellten.

#### Literaturverzeichnis.

- Braun, Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 27. — Braun u. Salomon, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig. **81** u. **82**. — Braun u. Schäffer, Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 18. — Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **89**. — Calcar, Dialyse, Eiweißchemie und Immunität. Leipzig 1908. — Cramer, Arch. f. Hyg. **13**, **16** u. **22**. — Csepai, Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 16. — Eisenberg, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig. **83**. — Eisenberg u. Volk, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **40**. — Eisler u. So, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig. **9**. 1911. — Feiler, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig. **29**. 1920. — Felix u. Mitzenmacher, Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 36. — Folin, Zeitschr. f. physiol. Chemie **25**. — Galeotti, Zeitschr. f. physiol. Chemie **44**. — Gildemeister, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig. **83**. — Glässner, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **1**. — Hellmich

Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **26**, 346. — Jötten, Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 12. — Joos, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig. **33**. — Kühne, Zeitschr. f. Biol. **30**. — Langer, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **83**. — Michaelis, Dtsch. med. Wochenschr. 1911. — Neukirch, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 15. — Paltauf, Wien. klin. Wochenschr. 1897. — Pick, E., Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **1**. — Porges, 1. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **1**; 2. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig. **40**; 3. Ebenda **39**. — Pribram, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig. Ref. 1912. — Sachs, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 31 u. 1918, Nr. 17. — Sachs u. Schlossberger, Arb. a. d. Inst. f. exp. Therap. 1919. — Schiff, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 41. — Spiro, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**. — Verzar u. Beck, Biochem. Zeitschr. **107**. — 1. Weil u. Felix, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 48; 2. Ebenda 1918, Nr. 23; 3. Ebenda 1918, Nr. 36 u. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig. **29**. — Weil, Felix u. Mitzenmacher, Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 46.

(Aus dem Hygienischen Laboratorium des Reichsgesundheitsamtes;  
Laboratoriumsvorsteher: Ob. Reg.-Rat Dr. Spitta.)

## Ist das unzersetzte Wasserstoffsperoxyd oder der aus ihm abgespaltene Sauerstoff Träger der Desinfektionswirkung ?

Von

**Dr. A. Müller,**

Regierungsrat im Reichsgesundheitsamt.

Auf Grund seiner Versuche über das bactericide Verhalten des Wasserstoffsperoxyds kommt Croner<sup>1)</sup> zu dem Schluß, daß wir über die Wirkungsweise des Wasserstoffsperoxyds auf die Bakterien noch wenig wissen. Die weit verbreitete Annahme, daß der durch die Bakterienkatalase abgespaltene Sauerstoff allein die Desinfektion verursache, sei ebensowenig zutreffend wie die gegenteilige, hauptsächlich von Honsell<sup>2)</sup> und Beck<sup>3)</sup> vertretene, daß mit der Zunahme der katalytischen Kraft des Mediums eine Abnahme des bactericiden Vermögens des Wasserstoffsperoxyds verbunden sei. Bestände die erste Annahme zu Recht, dann müßte das Wasserstoffsperoxyd seine stärkste Wirkung in alkalischer Lösung entfalten, in saurer dagegen fast unwirksam sein, und gerade das Gegenteil müßte eintreten, wenn die zweite Annahme zutreffend wäre. In Croners Versuchen war aber die keimtötende Kraft des Wasserstoffsperoxyds in neutraler Lösung sehr gering, etwas größer in alkalischer und am stärksten in saurer Lösung. Die Versuche von Rywosch<sup>4)</sup> erwähnt Croner nicht. Rywosch stellte fest, daß katalasereiche Erythrocyten widerstandsfähiger gegen  $H_2O_2$  sind als katalasearme, daß also in diesem Falle die schädigende Wirkung dem unzersetzten Wasserstoffsperoxyd zugeschrieben werden muß. Gegen seine Versuche läßt sich allerdings einwenden, daß zum Vergleich rote

---

<sup>1)</sup> Croner, Fr., Über das bactericide Verhalten des Wasserstoffsperoxyds unter verschiedenen physikalischen und chemischen Bedingungen usw. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* **63**, 319. 1909.

<sup>2)</sup> Honsell, Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Wertbarkeit des Wasserstoffsperoxyds in der Chirurgie. *Bruns Beitr. z. klin. Chirurg.* **27**.

<sup>3)</sup> Beck, M., Über die desinfizierenden Eigenschaften der Peroxyde. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* **37**, 294. 1901.

<sup>4)</sup> Rywosch, D., Die Katalyse des  $H_2O_2$  durch Erythrocyten und die vermutliche Bedeutung dieser Eigenschaft. *Zentralbl. f. Physiol.* **21**, 65. 1907.

Blutkörperchen verschiedener Tierarten oder doch von Tieren sehr verschiedenen Alters benutzt wurden, die abgesehen von dem verschiedenen Katalasegehalt vielleicht auch in ihrer sonstigen Beschaffenheit, insbesondere bezüglich ihrer Widerstandsfähigkeit gegenüber Desinfektionsmitteln wesentlich voneinander abwichen. Außerdem sind die Ergebnisse an Erythrocyten nicht ohne weiteres auf die Bakterien übertragbar. Spiro<sup>1)</sup> glaubt, daß die günstigen Erfahrungen, die man mit  $H_2O_2$  bei der Bekämpfung der Gasphlegmone gemacht hat, mehr seiner physikalischen Einwirkung als seiner Desinfektionskraft zuzuschreiben sind. Der freiwerdende Sauerstoff dürfte nach seiner Ansicht kaum bactericid wirken, eher das  $H_2O_2$  als solches, da es oxydierend wirke. Zu einer ausgesprochen oxydierenden und damit desinfizierenden Wirkung dürfte es aber in katalasereichen Geweben und bei Gegenwart von meist reichlich Katalase bildenden Aerobiern kaum kommen, da nach seinen Versuchen die Katalase imstande ist, die oxydierende Wirkung von  $H_2O_2$  auf Jodkalium zu hemmen bzw. ganz aufzuheben, trotz der Gegenwart einer für die Oxydation hinreichenden Menge unzersetzten Wasserstoffsperoxyds.

Die Versuchsergebnisse von Rywosch und Spiro lassen vermuten, daß nicht nur in den dort untersuchten Fällen, sondern ganz allgemein die bei Verwendung von Wasserstoffsperoxyd in Gegenwart von Katalase beobachteten Gift- und Oxydationswirkungen dem unzersetzten Wasserstoffsperoxyd zuzuschreiben sind, welches nach Loew<sup>2)</sup> ein heftiges Plasmagift ist, und daß der Grad dieser Einwirkungen durch die Katalase abgeschwächt wird.

Dieser Annahme stehen die vorher erwähnten Versuche Croners nicht unbedingt entgegen; denn nach dem zuerst von Senter<sup>3)</sup> für Blutkatalase erbrachten Nachweis wirken sowohl Säuren als Alkalien vergiftend auf die Katalase, und zwar so, daß ihre Inaktivierung durch Alkalien langsamer erfolgt als durch Säuren. Die Zersetzung des Wasserstoffsperoxyds müßte also beim Überschreiten gewisser Reaktionsgrenzen, innerhalb deren eine Schädigung der Katalase nicht erfolgt, abnehmen und zwar schneller beim Überschreiten der Grenze nach der sauren Seite. Die Desinfektionswirkung aber müßte, wie es in Croners Versuchen der Fall ist, entsprechend zunehmen. Spätere Untersuchungen von Michaelis und Pechstein<sup>4)</sup> konnten zwar eine Inaktivierung der

<sup>1)</sup> Spiro, K., Die Wirkung von Wasserstoffsperoxyd und von Zucker auf die Anaerobier. Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 497.

<sup>2)</sup> Loew, O., Zur Theorie der Katalasefunktion. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **128**, 560. 1909.

<sup>3)</sup> Senter, G., Das wasserstoffsperoxydzersetzende Enzym des Blutes. Zeitschr. f. physikal. Chem. **44**, 257. 1903.

<sup>4)</sup> Michaelis, L., u. Pechstein, H., Untersuchungen über die Katalase der Leber. Biochem. Zeitschr. **53**, 320. 1913.

Leberkatalase in praktisch salzfreien Lösungen bis zu einer Alkalität entsprechend einer Wasserstoffionenkonzentration von  $\text{PH} = 9$  nicht bestätigen, die Verfasser geben aber zu, daß bei Gegenwart von Salzen sehr wohl schon bei einer geringeren Wasserstoffionenkonzentration als  $\text{PH} = 7$ , wie Sörensen<sup>1)</sup> im Einklang mit den Angaben Selters fand, eine Inaktivierung der Katalase möglich ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, festzustellen, ob tatsächlich und in welchem Maße die Bakterienkatalase imstande ist, die bactericide Wirkung des Wasserstoffsperoxyds aufzuheben, d. h. zu entscheiden, ob das unzersetzte Wasserstoffsperoxyd oder der abgespaltene Sauerstoff keimtötend wirken.

Aus Zweckmäßigkeitsgründen wird in den nachstehenden Untersuchungen zwischen Ekto- und Endokatalase unterschieden, Bezeichnungen, die Jorns<sup>2)</sup> für die  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Katalase von Löw<sup>3)</sup> benutzt hat. Die Frage, ob man es hier wirklich mit zwei verschiedenen Katalasen zu tun hat, ist im vorliegenden Falle bedeutungslos und braucht daher nicht näher erörtert zu werden. Unter Ektokatalase ist also in dieser Arbeit eine von Bakterien erzeugte im Kultur- bzw. Aufschwemmungsmedium gelöste, durch Filtration bakterienfrei zu erhaltende Katalase, unter Endokatalase eine stets an das Bacterium gebundene Katalase zu verstehen.

### I. Versuche mit Ektokatalase.

Der einfacheren Versuchsanstellung wegen wurde zunächst der Einfluß der Ektokatalase auf die Wasserstoffsperoxyddesinfektion zu ermitteln versucht.

Um Ektokatalase zu gewinnen wurde eine Reihe etwa 200 ccm fassender Erlenmeyerkölben, die je 50 ccm einer Nährlösung nach Jacoby<sup>4)</sup> enthielten, mit *Bact. coli* beimpft, zunächst 3 Tage bei 37°, dann bei Zimmertemperatur gehalten, um frühestens nach 14 Tagen zum Versuch benutzt zu werden. Etwa 24 Stunden vor Beginn des Versuches wurden die Kulturen durch Doultonkerzen filtriert und das ektokatalasehaltige Filtrat im Eisschrank bis zum Versuch aufgehoben. Vor dem Gebrauch wurde es durch Verimpfen von 4 ccm auf Keimfreiheit geprüft; es erwies sich stets als steril. Als Testobjekt diente derselbe Stamm von *Bact. coli*, der für die Ektokatalasegewinnung benutzt wurde. Zur Bereitung der Aufschwemmung wurde eine 24 Stunden alte, bei etwa 22° gehaltene Agarkultur mit 5 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt, zur Entfernung von Bakterienklümpchen durch sterile Watte filtriert und 1 ccm dieses

<sup>1)</sup> Sörensen, S. P. L., Enzymstudien. II. Mittlg. Über die Messung und die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration bei enzymatischen Prozessen. *Biochem. Zeitschr.* **21**, 131. 1909.

<sup>2)</sup> Jorns, A., Über Bakterienkatalase. *Arch. f. Hyg.* **67**, 134. 1908.

<sup>3)</sup> Loew, O., Zur Unterscheidung zweier Arten Katalase. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II Orig.* **10**, 177. 1903.

<sup>4)</sup> Jacoby, M., Über Bakterienkatalase. *Biochem. Zeitschr.* **89**, 350. 1918.



Filtrates zu 100 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung gegeben. Impft man 100 ccm der Versuchsflüssigkeit mit 1,5 ccm dieser verdünnten Aufschwemmung, so sind Gelatineplatten, die mit 0,2—1 ccm der Mischung beschickt werden, mikroskopisch gut zählbar. Die Zählung fand frühestens nach 48 Stunden statt. Die Wasserstoffsperoxydlösungen wurden vor jedem Versuch frisch durch Verdünnen von Perhydrol Merck mit destilliertem Wasser hergestellt. Der Wasserstoffsperoxydgehalt wurde je nach der verwendeten Konzentration durch Titration von 10 bzw. 20 ccm der Versuchsflüssigkeit, die in Kölbchen mit 40 ccm destilliertem Wasser und 5 ccm 20 proz. Schwefelsäure übertragen wurden, mit ca.  $\frac{1}{100}$  norm. Kaliumpermanganatlösung ermittelt unter Benutzung einer mit 0,05 ccm Einteilung versehenen Bürette. Da das ektokatalaschaltige Filtrat an sich eine nicht unerhebliche Menge Kaliumpermanganat zur Oxydation verbraucht, die Rosafärbung also hier schnell zurückgeht, wurde bei allen Titrationen in ektokatalasehaltiger Flüssigkeit darauf gesehen, daß die Titration innerhalb 1 Minute beendet war und die Rosafärbung nach Zusatz des letzten Tropfens etwa 1 Minute anhielt. Bei der Benutzung von Koli-ektokatalase, deren Kaliumpermanganatverbrauch im Verhältnis zu dem der benutzten Wasserstoffsperoxydmenge nicht sehr hoch ist, erhält man so bei einiger Übung recht brauchbare Resultate. Gänzlich unbrauchbar war dagegen diese Methode, als an Stelle der aus Koli-kulturen gewonnenen Ektokatalase solche aus Proteuskulturen benutzt wurde, da dieses Präparat trotz Verwendung derselben Ausgangsnährlösung etwa 5—6 mal soviel Kaliumpermanganat verbrauchte als das erste. Offenbar werden also durch Bact. Proteus besonders leicht oxydable Abbauprodukte der Nährlösung erzeugt. Aus diesem Grunde wurde von Versuchen mit Proteus-ektokatalase abgesehen.

Um eine Entwicklungshemmung durch die auf die Platte übertragenen Wasserstoffsperoxydreste zu verhüten, wurden je 2 ccm der zur bakteriologischen Untersuchung bestimmten Aufschwemmung in Reagiergläschen gegeben, die 0,7 g feinkörniges, geschlemmtes, in destilliertem Wasser ausgekochtes, getrocknetes und in den Röhrchen bei mäßiger Hitze sterilisiertes Mangansperoxyd enthielten. Nach wiederholtem Umschütteln sind, wie durch Prüfung mittels Titansäure festgestellt wurde, innerhalb 10 Minuten auch wesentlich größere Wasserstoffsperoxydmengen, als sie hier in Frage kommen, vollständig zerstört. Durch Vorversuche war festgestellt, daß selbst  $\frac{1}{2}$ stündiges Einwirken des Braunsteins das Bact. coli nicht beeinträchtigt; auch der auf diese Weise abgespaltene Sauerstoff übt, wie man wohl aus dem in Tabelle Nr. I wiedergegebenen Versuch entnehmen kann, keine schädigende Wirkung aus.

Wir kommen nun zu den unter Verwendung von Ektokatalase angeestellten Versuchen. Zu dem in Tabelle II wiedergegebenen Versuch wurden 185 ccm ektokatalasehaltiges Kerzenfiltrat mit steriler physiologischer Kochsalzlösung auf 450 ccm aufgefüllt. Von diesem Gemisch wurden 200 ccm in ein steriles Erlenmeyerkölbchen abgefüllt, der Rest zwecks Inaktivierung der Katalase  $\frac{1}{2}$  Stunde im Wasserbade auf 75° erhitzt. Die Proben wurden auf die Versuchstemperatur von 21° gebracht und dann von dem erhitzten Gemisch ebenfalls 200 ccm abgefüllt. Die beiden je 200 ccm enthaltenden Kölbchen wurden mit 3 ccm einer Aufschwemmung von Bact. coli geimpft, nach gründlichem Durchschütteln wurden je 50 ccm als Kontrollproben abgefüllt. Die restlichen 150 ccm wurden mit 1,5 ccm einer 1 proz. Perhydrollösung versetzt. In

den vier Proben wurden bei Beginn des Versuchs und dann in Abständen von 1/2 Stunde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gehalt und Keimzahl bestimmt. Die Zählung erfolgte nach 72 stündigem Wachstum. Der nächste Versuch, vgl. Tab. III, unterscheidet sich von dem vorhergehenden im wesentlichen nur durch die Verwendung unverdünnter Ektokatalase. In beiden Versuchen ist bei Gegenwart wirksamer Ektokatalase die Desinfektionswirkung des H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> wesentlich herabgemindert, und zwar um rund 30 bzw. 60% gegenüber der Vergleichsprobe mit unwirksamer Ektokatalase. Je wirksamer die Ektokatalase ist, je schneller also das gesamte H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aufgespalten, seine Konzentration also verringert wird, um so schwächer ist die Desinfektionswirkung. Die Versuche berechtigen also zu dem Schluß, daß der durch Ektokatalase aus H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> abgespaltene Sauerstoff zum mindesten auf das Bacterium coli keine bactericide Wirkung ausübt.

Tabelle I.  
Versuch vom 14. Juni 1920. Versuchsbeginn 9h 40' a. m. Versuchstemperatur 19°.

Lfd. Nr.	Inhalt des Kölbchens	10 ccm verbraucht. Kaliumpermanganat, berechnet auf 1/100 KMnO <sub>4</sub> -Lös. in ccm um				H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -Gehalt in ‰ um				Keimzahl in 1 ccm um					
		9h 45'	10h 00'	10h 15'	10h 45'	9h 45'	10h 00'	10h 15'	10h 45'	9h 40'	10h 00'	10h 15'	10h 45'	Abnahme in %	Abnahme in %
1	100 ccm Aufschwemmung von Bact. coli	0,13								476 100	440 100	422 000	495 400		
2	wie 1 + 12 g Braustein . . . . .	0,12								476 100	494 100	470 000	469 700		
3	wie 1 + 1 ccm 1% Perhydrolösung .	2,31	2,29	2,29	2,30	0,037	0,037	0,037	0,037	467 900*	181 300	43 000	23 400	90,8	95,0
4	wie 1 + 12 g Braustein + 1 ccm 1% Perhydrolösung .	1,92	0,46	0,31	0,12	0,031	0,006	0,003	0,00	467 900*	335 000	28,4	296 500	36,6	394 000

Bemerkung: \* Mittel aus den 8 Keimzählungen unter laufender Nr. 1 und 2.

**Tabelle II.**  
 Versuch vom 17. Juni 1920. Versuchsbeginn 10<sup>h</sup> 45' a. m. Versuchstemperatur 21°.

Lfd. Nr.	Inhalt des Kölbchens	20 ccm verbrauchten Kaliumpermanganat, berechnet auf $\frac{n}{100} \text{K Mn O}_4$ -Lösung in ccm um						H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Gehalt in ‰ um						Keimzahl in 1 ccm um								
		10 <sup>h</sup> 45'		11 <sup>h</sup> 30'		12 <sup>h</sup> 00'		11 <sup>h</sup> 30'		12 <sup>h</sup> 00'		12 <sup>h</sup> 30'		10 <sup>h</sup> 40'		11 <sup>h</sup> 15'		11 <sup>h</sup> 45'		12 <sup>h</sup> 30'		
1	50 ccm erhitzte verdünnte Ektokatalase + Kolkultur . . . .	3,84	4,04	3,94																		
2	150 ccm wie unter 1 + 1,5 ccm 1% Perhydrollösung	8,78	8,58	8,68	8,63	8,68																
3	50 ccm verdünnte Ektokatalase + Kolkultur .	3,89	3,89		3,94																	
4	150 ccm wie unter 3 + 1,5 ccm 1% Perhydrollösung	6,26	5,00	3,99	3,94	3,94																
		0,041	0,039	0,040	0,040	0,040	0,040	0,040	0,040	0,040	0,040	0,040	0,040	0,040	0,040	0,040	0,040	0,040	0,040	0,040	0,040	0,040
		293 700	276 400		258 700																	
		278 200*	240 600	12,6	127 200	54,3	107 300	61,4														
		290 500	289 300		268 800																	
		285 100*	228 100	20,0	184 600	35,2	191 800	32,7														

\* Mittel aus den 4 Zählungen unter lfd. Nr. 1 bzw. 3; bei Berechnung des H<sub>2</sub> O<sub>2</sub> - Gehaltes wurde das Mittel aus den Titrationen von lfd. Nr. 1 bzw. 3 von den Zahlen unter Nr. 2 bzw. 4 abgezogen.

**Tabelle III.**  
 Versuch vom 24. Juni 1920. Versuchsbeginn um 10<sup>h</sup> 30' a. m. Versuchstemperatur 22°.

Lfd. Nr.	Inhalt des Kölbchens	10 ccm verbrauchten Kaliumpermanganat, berechnet auf $\frac{1}{100}$ K Mn O <sub>4</sub> -Lös. in ccm um				H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -Gehalt in ‰ um				Keimzahl in 1 ccm um																														
		10 <sup>h</sup> 35'	11 <sup>h</sup> 00'	11 <sup>h</sup> 30'	1 <sup>h</sup> 30'	10 <sup>h</sup> 35'	11 <sup>h</sup> 00'	11 <sup>h</sup> 30'	1 <sup>h</sup> 30'	10 <sup>h</sup> 30'	11 <sup>h</sup> 00'	11 <sup>h</sup> 30'	1 <sup>h</sup> 30'	Abnahme in %	12 <sup>h</sup> 30'	Abnahme in %	1 <sup>h</sup> 30'	Abnahme in %																						
		3,23	3,13	3,13	3,13	5,81	5,86	5,86	5,73	0,045	0,046	0,046	0,044	499 200*	396 000	286 300	42,6	235 800	52,8	249 300	50,1	160 100	67,9																	
1	40 ccm verdünnte erhitzte Ektokatalase + Kollikultur													527 400	490 900	498 300	491 600	493 000	494 100																					
2	60 ccm wie unter 1 + 0,6 ccm 1% Perhydrolyse													547 100	535 500	485 600	587 400	531 100	551 600																					
3	40 ccm verdünnte Ektokatalase + Kollikultur													539 700*	487 700	534 400	1,0	571 300	0	553 900	0	477 100	11,6																	
4	60 ccm wie unter 3 + 0,6 ccm 1% Perhydrolyse													3,43	3,33	3,16	3,06	0,005	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	9,6	534 400	1,0	571 300	0	553 900	0	477 100	11,6								

\* Mittel aus den 6 Zählungen unter lfd. Nr. 1 bzw. 3.

## II. Verhalten der Endokatalase.

Der Umstand, daß nicht nur in den drei bisher angeführten Versuchen, sondern auch in allen mit *Bact. coli* angestellten Vorversuchen dort, wo nicht besonders Ektokatalase hinzugefügt wurde, trotz erheblicher bacterioider Wirkung eine Abnahme der Wasserstoffsperoxydkonzentration titrimetrisch nicht festzustellen ist, eine Beobachtung, die bereits Croner<sup>1)</sup> gemacht hat, läßt vermuten, daß auch eine durch Endokatalase hervorgerufene Aufspaltung des  $H_2O_2$  der Desinfektionswirkung nicht vorausgeht, daß vielmehr lediglich dem unzersetzten  $H_2O_2$  die keimtötende Eigenschaft zukommt. Gegen diesen Schluß könnte allerdings der Einwand erhoben werden, daß sehr wohl titrimetrisch nicht mehr nachweisbare Mengen endokatalytisch abgespaltenen Sauerstoffs genügen könnten, um die beobachteten Desinfektionswirkungen hervorzurufen, und daß es nur erforderlich sei, genügend konzentrierte Bakterienaufschwemmungen zu verwenden, um in dem vorliegenden Fall eine nachweisbare endokatalytische Aufspaltung des Wasserstoffsperoxydes zu erhalten. In der Tat ist bei entsprechend erhöhter Bakterienkonzentration eine endokatalytische Aufspaltung von  $H_2O_2$  deutlich nachzuweisen.

Um hier zu eindeutigen Versuchsergebnissen zu gelangen, wurde zunächst mit Katalasegiften gearbeitet.

### A. Versuche mit Katalasegiften.

Nach den Untersuchungen Senter's<sup>2)</sup> übt eine Blausäurelösung selbst in sehr starker Verdünnung nach einer gewissen Inkubationszeit eine stark hemmende Wirkung auf die Katalase aus. Läßt man nun eine an sich für die Bakterien unschädliche Blausäurelösung eine gewisse Zeit auf eine ektokatalasefreie Bakterienaufschwemmung einwirken, ehe man  $H_2O_2$  hinzugibt, dann dürfte, falls dem unzersetzten Wasserstoffsperoxyd tatsächlich allein die Giftwirkung zukommt, in der vorbehandelten Kultur niemals eine Abnahme, wohl aber eine Steigerung der Desinfektionswirkung gegenüber der nicht vorbehandelten zu beobachten sein, die um so erheblicher sein müßte, je mehr sich beide Bakterienaufschwemmungen durch ihr Vermögen,  $H_2O_2$  zu zerlegen, unterscheiden. Bei Verwendung einer endokatalasearmen Kultur, bei der wie bei dem benutzten *Bact. coli* bei Innehalten der angegebenen Versuchsbedingungen innerhalb der Versuchszeit  $H_2O_2$  endokatalytisch in nachweisbarer Menge nicht aufgespalten wird, dürfte keine oder doch nur eine geringe Zunahme der bacterioiden Wirkung zu beobachten sein, während bei endokatalasereichen Kulturen nach vorausgegangener Cyankalibehand-

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

<sup>2)</sup> Senter, G., Das wasserstoffsperoxyd-zersetzende Enzym des Blutes. Zeitschr. f. physikal. Chem. 44, 257. 1903.

lung eine wesentlich größere Desinfektionswirkung als ohne diese zu erwarten sein wird.

Zu den Versuchen wurde das katalasearme *Bact. coli* und das nach Jorns<sup>1)</sup> katalasereiche *Bact. prodigiosum* benutzt. Junge Kulturen beider Bakterienarten sind nach Jorns ektokatalasefrei. Daß diese Angabe für unser *Bact. coli* zutrifft, geht aus den bereits angeführten Versuchen hervor, für das *Bact. prodigiosum* wurde sie einer Nachprüfung unterzogen.

Zu diesem Zwecke wurde von einer 24 Stunden alten Agarkultur mittels der Platinnadel eine Spur derselben in das Fußwasser eines Agarschrägröhrchens übertragen und mit dem Fußwasser durch Neigen des Röhrchens die ganze Agarfläche beimpft. Diese Art des Impfens wurde bei allen Versuchen angewendet. Nach 48stündigem Wachstum bei etwa 20° wurde in der bereits beschriebenen Weise die Kultur abgeschwemmt und durch Watte filtriert, 4 ccm des Filtrats wurden in 500 ccm sterile physiologische Kochsalzlösung gegeben und gründlich durchschüttelt. Ein Teil dieser Aufschwemmung wurde durch Doubltonkerzen filtriert. Die ersten 50 ccm des Filtrats wurden nicht benutzt. Zu je 100 ccm der Versuchsflüssigkeit wurde 1 ccm 2% Perhydrollösung gegeben. Wegen weiterer Einzelheiten sei auf Tabelle Nr. IV verwiesen.

Tabelle IV.

Versuch vom 6. X. 20. Versuchsbeginn 10<sup>h</sup> 15' a. m. Versuchstemperatur 19°.

Lfd. Nr.	Inhalt des Kölbchens	20 ccm verbrauchten Kaliumpermanganat berech. auf $\frac{n}{100}$ KMn O <sub>4</sub> -Lösung in ccm um				H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -Gehalt in ‰ um			
		10 <sup>h</sup> 15'	11 <sup>h</sup> 15'	12 <sup>h</sup> 15'	1 <sup>h</sup> 15'	10 <sup>h</sup> 15'	11 <sup>h</sup> 15'	12 <sup>h</sup> 15'	1 <sup>h</sup> 15'
1	100 ccm physiol. Na Cl-Lösung + 1 ccm 2% Perhydrollösung . .	8,63	8,63	8,63	8,63	0,072	0,072	0,072	0,072
2	100 ccm Aufschwemmung von <i>Bact. prodigiosum</i> . . . . .	0,11	0,11	0,11	0,11				
3	wie 2 + 1 ccm 2% Perhydrollösung . . .	8,55	3,18	1,26	0,66	0,072	0,027	0,011	0,006
4	100 ccm filtrierte Aufschwemm. von <i>Bact. prodigiosum</i> . . .	0,17	0,17	0,17	0,17				
5	wie 4 + 1 ccm 2% Perhydrollösung . . .	8,65	8,63	8,64	8,63	0,072	0,072	0,072	0,072

Anmerkung: 0,1 ccm KMn O<sub>4</sub> sind bei Berechnung des H<sub>2</sub> O<sub>2</sub>-Gehaltes der lfd. Nr. 1 in Abzug gebracht, da diese Menge für 20 ccm sterile physiolog. Na Cl-Lösung erforderlich ist.

Aus der Tabelle geht hervor, daß tatsächlich unter den angegebenen Bedingungen auch in der Kultur von *Bact. prodigiosum* Ektokatalase nicht nachzuweisen ist. Da in den nachfolgenden Versuchen fast nur

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

24 Stunden alte Kulturen, und zwar immer in einer erheblich geringeren Konzentration, etwa  $\frac{1}{50}$  der hier benutzten, verwendet wurden, kann also eine Einwirkung von Ektokatalase nicht in Frage kommen.

Ebenso wurde durch Vorversuche festgestellt, daß innerhalb der Versuchszeit die verwendete Cyankalilösung, die jedesmal frisch bereitet wurde und von der höchstens 0,2 ccm einer 1proz. Lösung zu 100 ccm der Aufschwemmung gegeben wurden, die Bakterien nicht schädigte. Auch eine Beeinflussung der  $H_2O_2$ -Titrationsen war durch diese geringe Cyankalimenge während der Versuchsdauer nicht nachzuweisen. Unangenehm machte sich die größere Empfindlichkeit des Bact. prodigiosum gegen die Nachbehandlung mit Mangansuperoxyd bemerkbar. Wie die in Tabelle Nr. V wiedergegebenen Zählungen erkennen lassen, geht bei  $\frac{1}{4}$ stundenlanger Behandlung mit Braunstein die Keimzahl um etwa 18% zurück.

Tabelle V.  
Versuche vom 6. und 14. X. 1920.

Lfd. Nr.	Inhalt der Reagensgläschen	Keimzahl in 1 ccm	Durchschnittlicher Keimgehalt	Abnahme in %	Bemerkungen
1	2 ccm Aufschwemmungen von Bact. prodigiosum	563600	801400	21	Die Aufschwemmung wurde $\frac{1}{4}$ Std. unter häufigem Umschütteln in den Reagensgläschen gelassen.
2	wie 1 + 0,7 g Braunstein	444900			
1a	2ccm Aufschwemmung von Bact. prodigiosum . .	977700			
2a	wie 1a + 0,7 g Braunstein	779400			
3a	" " " " " "	828400			
4a	" " " " " "	779400			
5a	" " " " " "	794700			
6a	" " " " " "	828100			
7a	" " " " " "	801500			

Eine Berücksichtigung dieser schädigenden Einwirkung wurde dadurch unnötig gemacht, daß ausnahmslos alle bakteriologischen Proben der Mangansuperoxydbehandlung unterzogen wurden.

Wie aus den in Tab. VI und VII wiedergegebenen Versuchen mit Bact. coli und aus dem Versuch mit Bact. prodigiosum, vgl. Tab. VIII, eindeutig hervorgeht, ist der Erfolg der Cyankalibehandlung ein vollständig anderer, als erwartet wurde. Obwohl bei den Versuchen mit Bact. coli eine  $H_2O_2$ -Aufspaltung überhaupt nicht nachweisbar ist und beim Bact. prodigiosum eine deutliche, wenn auch nicht erhebliche Hemmung der Endokatalasewirkung infolge der Cyankalibehandlung festzustellen ist, ist bei beiden Bakterienarten keine Zu-, sondern eine deutliche Abnahme der Desinfektionswirkung infolge der Cyankalibehandlung nachzuweisen. Die Ergebnisse scheinen also darauf hinzudeuten, daß tatsächlich dem endokatalytisch abgespaltenen Sauerstoff und nicht dem unzersetzten  $H_2O_2$  die bactericide Wirkung zukommt. Diese Versuchsergebnisse können jedoch auch anders gedeutet werden. Nach den Untersuchungen von Euler und

Tabelle VI.  
Versuch vom 7. Februar 1920. Versuchsbeginn 11<sup>h</sup> 00' a. m. Versuchstemperatur 20,8°.

Lfd. Nr.	Inhalt des Kolbchens	20 ccm verbraucht, Kaliumpermanganat, berechnet, auf 100 K <sub>2</sub> MnO <sub>4</sub> -Lösg., in ccm um		H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Gehalt in ‰ um				Keimzahl in 1 ccm um										
		12h 10'	12h 25'	12h 10'	12h 25'	12h 40'	1h 10'	1h 40'	Abnahme in %	Abnahme in %	Abnahme in %	Abnahme in %	Abnahme in %					
1	60 ccm Aufschwemmung v. Bact. coli	0,20	0,20															
2	wie 1 + 0,25 ccm 0,5% KCN-Lösg.	0,20	0,20															
3	120 ccm wie 1 + 0,5 ccm 0,5% KCN-Lösg. + 0,4 ccm 0,5% Perhydrol-lösung . . . .	0,91	0,96	0,91	0,91	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006
4	120 ccm wie 1 + 0,4 ccm 0,5% Perhydrol-lösung . . .	0,91	0,91	0,91	0,91	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006
5	120 ccm phys. NaCl-Lösg. + 0,5 ccm 0,5% KCN-Lösg. + 0,4 ccm 0,5% Perhydrol-lösung	0,96	0,91	0,91	0,91	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006
6	120 ccm phys. NaCl-Lösg + 0,4 ccm 0,5% Perhydrol-lösung . . . .	0,91	0,91	0,96	0,96	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006

Bemerkungen: Die KCN-Lösung wurde um 11h 10', die H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung um 12h 10' zugesetzt. Der zur Ermittlung der prozentualen Abnahme benutzte Durchschnittsgehalt von 151100 ist berechnet aus den Keimzählungen unter laufende Nr. 1 und 2 und den Zählungen um 11h 00' und 12h 00'.



Svanberg<sup>1)</sup> über Giftwirkungen bei Enzymreaktionen kommt die Inaktivierung der Saccharase sehr wahrscheinlich dadurch zustande, daß das Fermentgift sich entweder an der gleichen Stelle des Fermentmoleküls anlagert, die normalerweise die für die enzymatische Reaktion erforderliche Bindung zwischen Saccharase und Rohrzucker vermittelt, oder aber bei Anlagerung an eine andere Gruppe dadurch, daß es kleine sterische Veränderungen bedingt, welche die Affinität des Rohrzuckers zu dem Enzym ungünstig beeinflussen. Nimmt man eine ähnliche Einwirkung der Blausäure auf die Katalase bzw. auf die Moleküle des Bakterienplasmas an, so wäre es erklärlich, warum nach Vorbehandlung mit Blausäure trotz der dadurch bedingten Herabsetzung der  $H_2O_2$ -Aufspaltung die Desinfektionswirkung nicht zu- sondern abnimmt, vorausgesetzt, daß dem unzersetzten  $H_2O_2$  die bactericide Wirkung zukommt. Die Stellen, an denen sich das  $H_2O_2$  anlagern und seine Giftwirkung ausüben könnte, sind eben durch die Blausäure bereits besetzt, und nur ein Teil derselben, bis zur Herstellung eines gewissen Gleichgewichtszustandes, wird durch das  $H_2O_2$  verdrängt werden können; die Desinfektionswirkung des  $H_2O_2$  muß also herabgesetzt werden. Der Umstand, daß es schließlich gelungen ist, den Beweis zu erbringen, daß die bactericide Wirkung dem unzersetzten Wasserstoffsperoxyd zukommt, spricht für die Richtigkeit dieser Theorie. Der Ausfall der eben besprochenen Versuche ließ es aussichtslos erscheinen, mit Hilfe von Katalasegiften einen unmittelbaren Beweis dafür erbringen zu können, daß das unzersetzte  $H_2O_2$  und nicht der durch Endokatalase abgespaltene Sauerstoff Träger der Desinfektionswirkung ist.

#### B. Versuche mit verschiedenen Bakterien- und $H_2O_2$ -Konzentrationen.

Versuche, durch Veränderung des Keimgehaltes oder der  $H_2O_2$ -Konzentration Verhältnisse zu schaffen, unter denen entweder bei gleicher Bakterienzahl und verschiedenem  $H_2O_2$ -Gehalt oder umgekehrt bei gleichem  $H_2O_2$ -Gehalt und wechselnder Bakterienzahl von der gleichen Keimmenge in der Zeiteinheit annähernd gleiche Sauerstoffmengen abgespalten wurden, führten zu keinem Ziele, auch nicht als den Aufschwemmungen Puffergemische zugesetzt wurden, um bei allen Versuchen die gleiche Wasserstoffionenkonzentration innezuhalten<sup>2)</sup>.

Schließlich wurde versucht, ob es möglich wäre, die  $H_2O_2$ -Aufspaltung in sonst ganz gleichen Aufschwemmungen ektokatalasefreier Bakterien lediglich durch Änderung der Wasserstoffionenkonzentration zu beeinflussen.

<sup>1)</sup> Euler, H., u. Svanberg, O., Über Giftwirkungen bei Enzymreaktionen. II. Inaktivierung der Saccharase durch organische Stoffe. *Fermentforsch.* **4**, 29. 1920.

<sup>2)</sup> Für die in chemischen Fragen erteilte Auskunft möchte ich auch an dieser Stelle Herrn Oberregierungsrat Dr. Auerbach und Herrn Regierungsrat Dr. Pfyf meinen Dank aussprechen.

Tabelle VII. Versuch vom 29. September 20.

Lfd. Nr.	Inhalt des Kölbchens	20 ccm verbrauchten Kaliumpermanganat, berechnet auf $\frac{n}{100}$ K Mn O <sub>4</sub> in ccm um					H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -Gehalt in ‰ um				
		10h 30'	11h 30'	12h 15'	1h 15'	2h 00'	10h 30'	11h 30'	12h 15'	1h 15'	2h 00'
1	200 ccm Aufschwemmung v. Bact. coli . . . . .	0,10	0,10	0,12	0,10	0,10					
2	wie 1 + 0,4 ccm 1% KCN-Lösung . . . . .	0,12	0,12	0,12	0,12	0,10					
3	wie 1 + 0,4 ccm 1% KCN-Lös. + 1 ccm 2% Perhydrollös. . . . .	4,34	4,36	4,36	4,34	4,34	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036
4	wie 1 + 1 ccm 2% Perhydrollösung . . . . .	4,34	4,34	4,34	4,39	4,39	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036
5	200 ccm physiolog. NaCl-Lösung + 0,4 ccm 1% KCN-Lösung + 1 ccm 2% Perhydrollösung . . . . .	4,33	4,34	4,34	4,33	4,33	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036
6	200 ccm physiolog. NaCl-Lösung + 1 ccm 2% Perhydrollösung . . . . .	4,33	4,33	4,33	4,33	4,34	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036

Die KCN-Lösung wurde um 9h30', die H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung um 10h30' zugesetzt. Der zur Er- aus den Keimzahlen unter lfd. Nr. 1 u. 2 und den beiden ersten unter lfd. Nr. 3 u. 4.

Tabelle VIII. Versuch vom 7. Oktober 1920.

Lfd. Nr.	Inhalt des Kölbchens	20 ccm verbrauchten Kaliumpermanganat, berechnet auf $\frac{n}{100}$ K Mn O <sub>4</sub> -Lösung, in ccm um				H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -Gehalt in ‰ um			
		10h 10'	11h 10'	12h 10'	1h 10'	10h 10'	11h 10'	12h 10'	1h 10'
1	100 ccm Aufschwemmung von Bact. prodigiosum . . . . .	0,15	0,15	0,15	0,15				
2	wie 1 + 0,2 ccm 1% KCN-Lösung . . . . .	0,15	0,17	0,15	0,15				
3	wie 1 + 0,2 ccm 1% KCN-Lösung + 0,5 ccm 2% Perhydrollösung . . . . .	4,52	4,50	4,48	4,49	0,037	0,037	0,037	0,037
4	wie 1 + 0,5 ccm 2% Perhydrollösung . . . . .	4,61	4,41	4,24	4,14	0,038	0,036	0,035	0,034
5	100 ccm physiolog. NaCl-Lösung . . . . .	0,11			0,11				
6	wie 5 + 0,5 ccm 2% Perhydrollösung . . . . .	4,54	4,55	4,54	4,55	0,038	0,038	0,038	0,038

Bemerkungen: Die benutzte Kultur von Bact. prodigiosum war 48 Stunden alt. Die prozentualen Abnahme benutzte Durchschnittskeimgehalt von 1 030 500 ist berechnet aus allen Keim-

### C. Versuche mit verschiedener Wasserstoffionen- konzentration.

Nach den Untersuchungen von Sörensens<sup>1)</sup> und Michaelis und Pechstein<sup>2)</sup> ist die Wirkung der Leberkatalase in hohem Maße von der

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

<sup>2)</sup> a. a. O.

Versuchsbeginn 9<sup>h</sup> 30' a. m. Versuchstemperatur 17,5°.

Keimzahl in 1 ccm um													
9 <sup>h</sup> 25'	10 <sup>h</sup> 25'	11 <sup>h</sup> 30'	Ab- nahme in %	12 <sup>h</sup> 00'	Ab- nahme in %	12 <sup>h</sup> 30'	Ab- nahme in %	1 <sup>h</sup> 00'	Ab- nahme in %	1 <sup>h</sup> 30'	Ab- nahme in %	2 <sup>h</sup> 00'	Ab- nahme in %
274000	257600	274800		276800		268500		267200		219500		241700	
274000	270700	289400		229000		265600		252600		241700		222200	
274000	276400	153700	40,9	119800	54,0	144400	44,5	149500	42,6	99700	61,7	110600	57,5
274000	255500	35500	86,4	12800	96,0	5400	97,9	4200	98,4	370	99,8	1800	99,3

mittelung der prozentualen Abnahme benutzte Durchschnittskeimgehalt von 260300 ist berechnet

Versuchsbeginn 9<sup>h</sup> 00' a. m. Versuchstemperatur 17°.

Keimzahl in 1 ccm um								
9 <sup>h</sup> 55'	10 <sup>h</sup> 40'	Abnahme in %	11 <sup>h</sup> 10'	Abnahme in %	12 <sup>h</sup> 10'	Abnahme in %	1 <sup>h</sup> 10'	Abnahme in %
944 700	1 117 700		1 086 600		962 200		989 200	
1 124 900	1 073 100		1 123 500		1 190 300		1 015 700	
775 000	892 100	13,4	986 400	4,3	920 700	10,6	808 600	21,5
963 900	856 400	16,9	634 000	38,5	167 500	83,7	53 100	94,8

KCl-Lösung wurde um 9<sup>h</sup> 00', die H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung um 10<sup>h</sup> 10' zugesetzt. Der zur Ermittlung der zahlen der laufend. Nr. 1 und 2 und den ersten der laufend. Nr. 3 und 4.

Wasserstoffionenkonzentration abhängig. Während sie in salzfreier saurer Lösung bis zu einer Wasserstoffionenkonzentration von PH = 3 völlig unwirksam ist, hat sie bei PH = 4,54 ihre halbe und bei PH = 6,5 ihre optimale Wirksamkeit erreicht. Mit zunehmendem Salzgehalt verschiebt sich das Optimum nach der alkalischen Seite.

Ist die Endokatalase ohne Schädigung der Bakterien in ähnlicher

Weise durch Änderung der Wasserstoffionenkonzentration zu beeinflussen, dann muß es möglich sein, unmittelbar zu entscheiden, ob das Wasserstoffsperoxyd an sich oder der von ihm durch Endokatalase abgespaltene Sauerstoff keimtötend wirken.

Zu den Versuchen wurde fast ausschließlich *Bact. prodigiosum* benutzt, und zwar immer 24 Stunden alte, bei Zimmertemperatur gehaltene Agarkulturen. Als Puffergemisch wurden zunächst Lösungen von gewöhnlichem primärem und sekundärem Natriumphosphat, später primäres Kaliumphosphat und sekundäres Natriumphosphat, beides nach Sørensen, benutzt. Von beiden Salzen wurden  $\frac{1}{2}$  normale Stammlösungen hergestellt, die dann je nach der gewünschten Wasserstoffionenkonzentration vor jedem Versuch an Hand der von Michaelis<sup>1)</sup> aufgestellten Tabelle in entsprechendem Verhältnis gemischt und der Bakterienaufschwemmung zugesetzt wurden. Die Menge des zugegebenen Puffergemisches wurde in den ersten Versuchen variiert, sie wurde so bemessen, daß das Phosphatgemisch während des Versuchs teils in  $\frac{1}{7}$  normaler, teils in  $\frac{1}{100}$  normaler Lösung vorhanden war. Während die  $\frac{1}{7}$  normale Puffergemischlösung gleich zum Aufschwemmen der Bakterien benutzt wurde, wurden bei  $\frac{1}{100}$  normaler die Kulturen in physiologischer Kochsalzlösung oder einem verdünnten künstlichen Meerwasser aufgeschwemmt, das in 1 l destilliertem Wasser 8,27 g NaCl; 0,27 g KCl; 2,14 g  $MgCl_2 + 6 aq$ ; 1,27 g  $MgSO_4 + 7 aq$ ; 0,73 g  $CaCl_2 + 6 aq$  gelöst enthält. Zu den letzten Versuchen wurde immer verdünntes Meerwasser und so viel Puffergemisch verwandt, daß die Phosphate in  $\frac{1}{100}$  normaler Lösung vorhanden waren. Wie mit Hilfe der Indicatorenmethode festgestellt wurde, genügte diese Puffergemischkonzentration, um die Wasserstoffionenkonzentration während der Versuchsdauer für die vorliegenden Zwecke genügend genau konstant zu erhalten.

Vorversuche zeigten, daß eine Einwirkung der geänderten Wasserstoffionenkonzentration auf die Endokatalase der Bakterien erst dann zu beobachten ist, wenn die betreffende Ionenkonzentration bereits mehrere Stunden vor Zugabe des  $H_2O_2$  auf die Kultur eingewirkt hat. Während der ersten Versuche wurde die Einwirkungszeit auf 20 Stunden ausgedehnt, später auf 4 beschränkt. Unter diesen Umständen wurde unter sonst gleichen Bedingungen bei einer Wasserstoffionenkonzentration von  $PH = 8$  fast doppelt so viel Sauerstoff abgespalten als bei einer solchen von  $PH = 5,2$ . Gleichzeitige Keimzählungen ergaben aber das überraschende Ergebnis, daß in der für Phenolphthalein etwa neutralen Lösung die Keimzahl ohne Zusatz von  $H_2O_2$  schon nach 3–4 Stunden erheblich zurückgeht. Der Grad der Schädigung ist zwar etwas verschieden, je nachdem zur Aufschwemmung reine Puffermischung oder gleichzeitig Kochsalzlösung oder Meerwasser verwendet wurde, er bleibt aber immer deutlich wahrnehmbar. Darin änderte sich auch nichts, als das Puffergemisch durch eine entsprechende Menge Sodalösung ersetzt wurde; so daß als Ursache des Keimrückganges eine bei den Versuchsbedingungen zu weit gehende Verringerung der Wasserstoffionenkonzentration angesehen werden muß.

<sup>1)</sup> Michaelis, L., Die Wasserstoffionenkonzentration. J. Springer. Berlin 1914.

Zur Veranschaulichung dieser Vorversuchsergebnisse sind in Tab. IX aus mehreren Versuchen die entsprechenden Zahlen zusammengestellt.

Tabelle IX.

Versuch vom	Aufschwemmung von Bact. prodigiosum in	P H =	Keimzahl in 1 ccm nach				
			0 Std.	1/2 Std.	1 Std.	4 Std.	18 Std.
13. I. 1921	phys. Na Cl-Lösung + Puffergemisch	8,00	1050100				372300
1. II. 1921	physiol. Na Cl-Lösung + Puffergemisch	8,00	400800	294700	245000		
8. II. 1921	verdünntem Meerwasser + Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> -Lösung	9,00	634000			6100	

Erst wenn die Wasserstoffionenkonzentration etwa die durch PH = 6,4 gekennzeichnete Grenze erreicht oder überschreitet, war keine Schädigung des Bact. prodigiosum nachzuweisen. Die Unterschiede in der Wirksamkeit der Endokatalase bei einer Wasserstoffionenkonzentration von PH = 6,4 und bei einer solchen von etwa PH = 4,5, entsprechend der Wasserstoffionenkonzentration der reinen primären Kaliumphosphatlösung, sind immer noch so bedeutend, daß die ungleichen Mengen des abgespaltenen Sauerstoffes eine verschiedene Desinfektionswirkung auslösen müßten, wenn dem endokatalytisch abgespaltenen Sauerstoff überhaupt eine bactericide Wirkung zukommt.

Zu den in Tabelle Nr. X und Nr. XI wiedergegebenen Versuchen, die einander vollkommen entsprechen, wurden die Kölbchen I, enthaltend 200 ccm verdünntes Meerwasser + 4 ccm 1/2 normal Puffergemisch (2 Teile KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> + 1 Teil Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>), PH = 6,4, und Kölbchen II mit 200 ccm verdünntem Meerwasser + 4 ccm 1/2 normal KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Lösung, PH = 4,5, mit je 2 ccm einer Aufschwemmung von Bact. prodigiosum geimpft. Sofort nach dem Impfen wurde die erste bakteriologische Probe entnommen und die Kölbchen dann 4 Stunden im Dunkeln aufgehoben. Nach dieser Zeit wurden je 100 ccm in die Kölbchen Ia und IIa abgefüllt, nochmals Keimproben entnommen und zu Kölbchen Ia und IIa je 1 ccm 8 proz. Perhydrollösung gegeben. Sofort nach Zusatz des Perhydrol wurden je 10 ccm zur H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Titration entnommen. Nach Verlauf von 1/2, 1, 2 bzw. 2 1/2 Stunde wurden wiederum Keimzahl und Wasserstoffsperoxyd Gehalt ermittelt.

Beide Versuche führten zu übereinstimmenden Ergebnissen. In keiner der Kontrollen ist eine Abnahme der Bakterien festzustellen, die verwendeten Wasserstoffionenkonzentrationen wirken also nicht bactericid.

Die endokatalytische Aufspaltung des H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> erfolgt in der saureren Lösung (Ifd. Nr. 2a) von Anfang an langsamer als in der weniger sauren und nimmt im Laufe des Versuchs sehr erheblich ab, während in der weniger sauren von einer Abnahme der Wirkung der Endokatalase wenigstens innerhalb der ersten 2 Stunden kaum die Rede sein kann.

Tabelle X. Versuch vom 1. März 1921. Versuch

Lfd. Nr.	Inhalt des Kölbchens	PH	10 ccm verbrauchten Kaliumper- manganat, berechnet auf $\frac{n}{100}$ KMnO <sub>4</sub> Lösung in ccm um					H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -Gehalt in ‰ um				
			1h 00'	1h 30'	2h 00'	2h 30'	3h 00'	1h 00'	1h 30'	2h 00'	2h 30'	3h 00'
			1	100 ccm Aufschwemmung v. Bact. prodigiosum + Puf- fergemisch . . . . .	6,4	0,10				0,10		
1a	wie 1 + 1 ccm 8% Perhydrol- lösung . . . . .	6,4	16,62	15,90	15,21	14,55	13,99	0,281	0,269	0,257	0,246	0,236
2	100 ccm Aufschwemmung v. Bact. prodigiosum + Puf- fergemisch . . . . .	4,5	0,10				0,10					
2a	wie 2 + 1 ccm 8% Perhydrol- lösung . . . . .	4,5	16,72	16,02	15,56	15,18	15,10	0,282	0,271	0,263	0,256	0,255

Bemerkungen: Von 9<sup>h</sup> bis 1<sup>h</sup> wirkte das Puffergemisch ein. Um 1<sup>h</sup> 00' erfolgte Perhy-  
Abnahme benutztes Keimmittel für 1 und 1a, berechnet aus sämtlichen Zählungen unter laufend. Nr. 1

Tabelle XI. Versuch vom 8. März 1921.

Lfd. Nr.	Inhalt des Kölbchens	PH	10 ccm verbrauchten Kaliumperman- ganat, berechnet auf $\frac{n}{100}$ KMnO <sub>4</sub> -Lö- sung, in ccm um					H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -Gehalt in ‰ um						
			1h 00'	1h 30'	2h 00'	2h 30'	3h 00'	3h 30'	1h 00'	1h 30'	2h 00'	2h 30'	3h 00'	3h 30'
			1	100 ccm Auf- schwemmung von Bact. prodigiosum + Puffergemisch	6,4	0,1				0,1				
1a	wie 1 + 1 ccm 8% Perhydrol- lösung	6,4	18,03	17,41	16,79	16,21	15,63	15,19	0,305	0,294	0,284	0,274	0,264	0,257
2	100 ccm Auf- schwemmung von Bact. prodigiosum + Puffergemisch	4,5	0,1				0,1							
2a	wie 2 + 1 ccm 8% Perhydrol- lösung	4,5	18,20	17,63	17,23	17,06	16,98	16,96	0,308	0,298	0,291	0,288	0,287	0,287

Bemerkungen: Von 9—1<sup>h</sup> wirkte das Puffergemisch ein. Um 1<sup>h</sup> erfolgte der Perhydrol-  
turalen Abnahme benutztes Keimmittel für 1 und 1a, berechnet aus sämtlichen Zählungen unter  
net, = 653 400.

Die Keimzahlen lassen deutlich erkennen, daß die bacte-  
ricide Wirkung des Wasserstoffsperoxyds nicht auf der  
endokatalytischen Abspaltung des Sauerstoffs beruht, denn  
sonst müßte in den Kölbchen 1a, in denen von der gleichen  
Bakterienzahl erheblich größere Mengen Sauerstoff abge-

beginn 9<sup>h</sup> 00' a. m. Versuchstemperatur 19,2°.

Keimzahl in 1 ccm um									
9 <sup>h</sup> 00'	1 <sup>h</sup> 00'	1 <sup>h</sup> 30'	Abnahme in %	2 <sup>h</sup> 00'	Abnahme in %	2 <sup>h</sup> 30'	Abnahme in %	3 <sup>h</sup> 00'	Abnahme in %
642 500	813 000	536 500		623 400		699 800		920 300	
563 700	698 100	620 000	9,8	711 100	0	628 300	8,6	361 200	47,4
680 200	899 100	693 700		693 400		769 700		829 500	
850 500	832 500	528 000	32,4	459 600	41,2	216 300	72,3	105 500	86,5

drolzusatz. Unmittelbar vorher zweite bakteriolog. Probeentnahme. Zur Berechnung der prozentualen und den ersten beiden unter laufend. Nr. 2, = 687 200, für 2 und 2a, entsprechend berechnet, = 781 100.

Versuchsbeginn 9<sup>h</sup> a. m. Versuchstemperatur 18,5°.

Keimzahl in ccm um											
9 <sup>h</sup> 00'	1 <sup>h</sup> 00'	1 <sup>h</sup> 30'	Ab- nahme in %	2 <sup>h</sup> 00'	Ab- nahme in %	2 <sup>h</sup> 30'	Ab- nahme in %	3 <sup>h</sup> 00'	Ab- nahme in %	3 <sup>h</sup> 30'	Ab- nahme in %
585 300	544 100	453 000		439 900		586 900		544 100		634 600	
583 200	522 500	569 500	0	502 600	7,6	259 300	52,3	135 400	75,1	35 100	93,5
676 400	693 600	507 400		701 500		604 900		651 000		767 600	
671 900	606 700	525 900	19,5	313 800	52,0	59 600	90,9	8 200	98,7	800	99,9

zu-satz; unmittelbar vorher die 2. bakteriologische Probeentnahme. Zur Berechnung der prozen-  
ld. Nr. 1 und den ersten beiden unter lfd. Nr. 2 = 543 700, für 2 und 2a, entsprechend berech-

spalten werden, die Keimverminderung am größten sein, und gerade das Gegenteil ist der Fall.

Der besseren Übersicht halber sind die beweisenden Zahlen aus den Versuchen X und XI in der Tabelle XII nochmals zusammengestellt. In ihr ist unter Zugrundelegen der Durchschnittskeimzahlen der H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-

Verbrauch für 1 Liter bei 500 000 Keimen in 1 ccm berechnet worden. Die zur gleichen Zeit ermittelte Wasserstoffsperoxyd- und prozentuale Keimabnahme geben ein klares Bild von dem gegenseitigen Abhängigkeitsverhältnis.

Tabelle XII.

Versuchs-Tabelle Nr.	Ifd. Nr.	500 000 Keime in 1 ccm setzen den H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -Gehalt in 11 um mg herab nach					Die prozentuale Keimabnahme beträgt nach				
		1/2 Std.	1 Std.	1 1/2 Std.	2 Std.	2 1/2 Std.	1/2 Std.	1 Std.	1 1/2 Std.	2 Std.	2 1/2 Std.
X . . . .	1a	9	18	25	33		9,8	0	8,6	47,4	
X . . . .	2a	7	12	17	17		32,4	41,2	72,3	86,5	
XI . . . .	1a	10	19	29	38	44	0	7,6	52,3	75,1	93,5
XI . . . .	2a	8	13	16	17	17	19,5	52	90,9	98,7	99,9

Demnach ist also das unzersetzte Wasserstoffsperoxyd Träger der Desinfektionswirkung. Die Endokatalase aber gewährt den Bakterien ebenso, wie es bereits für die Ektokatalase nachgewiesen wurde, unter Umständen einen gewissen Schutz gegen die Einwirkung des Wasserstoffsperoxydes.

Während die Schutzwirkung der Ektokatalase sich zwanglos durch die starke Herabsetzung der Gesamtkonzentration des Wasserstoffsperoxydes erklären läßt, vgl. Tab. II u. III, scheint die Wirkung der Endo-

Tabelle XIII. Versuch vom 7. April 1921.

Ifd. Nr.	Inhalt des Kölbchens	PH	10 ccm verbrauchten Kaliumpermanganat, berechnet auf $\frac{1}{100}$ KMnO <sub>4</sub> -Lösung, in ccm um					H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -Gehalt in ‰ um								
			11h30'	12h00'	12h30'	1h00'	1h30'	11h30'	12h00'	12h30'	1h00'	1h30'				
1	100 ccm Aufschwemmung von Bact. prodigiosum + Puffergemisch . . . . .	4,5														
2	wie 1 + 46 Tropfen 8% Perhydrollösung		0,1				0,1									
3	wie 1 + 44 Tropfen 8% Perhydrollösung		17,91	17,72	17,59	17,54	17,54	0,304	0,300	0,297	0,296	0,296	(4)	(7)	(8)	(8)
4	wie 1 + 38 Tropfen 8% Perhydrollösung		17,02	16,82	16,71	16,63	16,62	0,288	0,284	0,282	0,281	0,281	(4)	(6)	(7)	(7)
			15,28	14,99	14,84	14,77	14,77	0,258	0,253	0,251	0,249	0,249	(5)	(7)	(9)	(9)

Bemerkungen: Aufschwemmung in verd. Meerwasser. Die Pufferlösung wirkte lösung und erste Titration. 40 Tropfen Perhydrollösung = 1 ccm. Zur Berechnung der pro Ifd. Nr. 1 und den ersten Zählungen der Ifd. Nr. 2—4. Die Zahlen in ( ) geben den Rückangelegten Platten wurden nach 96 Stunden ausgezählt.



katalase in etwas anderer Weise zu erfolgen. Wie aus Tab. VIII hervorgeht, wirkt  $0,038^{0/100}$   $H_2O_2$  in 2–3 Stunden auf *Bact. prodigiosum* schon stark bactericid, eine Erhöhung der  $H_2O_2$ -Gabe um etwa das 8fache, wie in den Versuchen Tab. X u. XI, steigert die Desinfektionswirkung nicht erheblich. Es ist demnach sehr unwahrscheinlich, daß ein Unterschied in der Abnahme der relativ hohen Gesamtkonzentration des  $H_2O_2$ , wie in lfd. Nr. 1a u. 2a der Tabellen X u. XI, der zur Zeit der größten Keimzahldifferenzen nur  $0,004–0,011^{0/100}$ , d. h. den 76. bis 28. Teil des vorhandenen Wasserstoffsperoxyds ausmacht, Unterschiede in der Desinfektionswirkung von etwa 50% bedingt.

Dagegen spricht auch die Beobachtung, daß nach etwa  $1\frac{1}{2}$  bis 2 Stunden, wenn die Schutzwirkung der Endokatalase auch bei der Wasserstoffionenkonzentration  $PH = 6,4$  nachzulassen beginnt, die Keimzahl sehr schnell zurückgeht, so daß die Unterschiede in der Desinfektionswirkung nach  $2\frac{1}{2}$  Stunden nur noch unbedeutend sind. Den unzweifelhaften Beweis, daß die hier in Frage stehende starke Hemmung der Desinfektionskraft des  $H_2O_2$  nicht auf seine geringe, durch die Endokatalase verursachte Konzentrationsverminderung zurückzuführen ist, bringt der in Tab. XIII wiedergegebene Versuch.

Hier wurden zu der gleichen Aufschwemmung von *Bact. prodigiosum* abfallende Mengen einer 8proz. Perhydrolyösung gegeben, so daß anfänglich  $0,304^{0/100}$ ,  $0,288^{0/100}$  und  $0,258^{0/100}$   $H_2O_2$  auf die Bakterien einwirkten. Bei etwa gleicher maximaler  $H_2O_2$ -Konzentration wie in den

Versuchsbeginn  $8^h 30'$  a. m. Versuchstemperatur  $20,5^\circ$ .

Keimzahl in 1 ccm um								
$11^h 30'$	$12^h 00'$	Abnahme in %	$12^h 30'$	Abnahme in %	$1^h 00'$	Abnahme in %	$1^h 30'$	Abnahme in %
470 400	441 500		472 600		450 900		422 700	
496 200	279 000	38,8	14 200	96,9	5600	98,8	360	99,9
443 200	323 000	29,2	38 900	91,5	6200	98,6	470	99,9
449 600	312 200	31,5	68 000	85,1	8900	98,0	990	99,8

von  $8^h 30'$ — $11^h 30'$ . Um  $11^h 30'$  erste bakteriologische Probeentnahme, Zugabe der Perhydrolyösung. Abnahme benutztes Keimmittel = 455 900, berechnet aus sämtlichen Zählungen untergang des  $H_2O_2$ -Gehaltes in mg Liter an. — Die um  $1^h 00'$  und  $1^h 30'$  von den lfd. Nr. 2—4

Versuchen X u. XI betrug der Konzentrationsunterschied in den einzelnen Kölbchen während der Versuchsdauer ziemlich gleichmäßig  $0,016\%$  bzw.  $0,046\%$ , er war also im ersten Falle wenig, im zweiten etwa 4 mal größer, als er infolge der verschiedenen Wirkung der Endokatalase in den Kölbchen 1a und 2a der Versuche X und XI zur Zeit der größten Desinfektionsunterschiede war. Trotzdem beträgt aber der maximale Desinfektionsunterschied hier kaum  $10\%$  gegenüber  $50\%$  dort.

Ebensowenig dürfte es zutreffen, daß der Schutz gegen die Giftwirkung des  $H_2O_2$  durch Adsorption des entwickelten Sauerstoffs bedingt wird, sei es infolge Adsorptionsverdrängung oder Bildung einer für das  $H_2O_2$  schwer diffusiblen Sauerstoffschicht. Mit dieser Annahme läßt sich nach Herzog<sup>1)</sup> zwar sehr gut die Verzögerung der Reaktionsgeschwindigkeit bei der katalytischen Zersetzung des Peroxydes erklären, aber gerade weil sie eine Reaktionsverzögerung bedingt, kommt sie hier nicht in Betracht, da die Schutzwirkung gerade so lange am größten ist, als die endokatalytische Abspaltung des Sauerstoffs annähernd auf der gleichen Höhe bleibt, eine Verzögerung der Reaktionsgeschwindigkeit also nicht zu beobachten ist. Man muß daher annehmen, daß die Endokatalase die Bakterien gegen die Einwirkungen des Wasserstoffsperoxydes dadurch eine Zeitlang schützt, daß sie das mit dem Bakterienkörper in Berührung kommende  $H_2O_2$  aufspaltet, ehe es eine Giftwirkung ausüben kann.

Die schließliche Abnahme der Schutzwirkung dürfte, nach dem Zurückgehen der Sauerstoffabspaltung zu schließen, wohl auf einer Oxydation der Endokatalase durch  $H_2O_2$  beruhen. Danach ist zu erwarten, daß unter sonst gleichen Bedingungen die Desinfektionswirkung des  $H_2O_2$  um so mehr gehemmt wird, je reicher die betreffenden Bakterien an Endokatalase sind. Die Ergebnisse mit *Bact. coli* und *Bact. prodigiosum*, vgl. Tab. VII u. VIII lfd. Nr. 4, sprechen für die Richtigkeit dieser Annahme.

Die Erfolge, die bisher mit der Verwendung des  $H_2O_2$  als Desinfektionsmittel erzielt worden sind, sind sehr wechselnd. So sind zur wirksamen Trinkwasserdesinfektion nach Küster<sup>2)</sup>  $0,1-0,2\%$ , nach Reichel<sup>3)</sup>  $0,5-0,5\%$   $H_2O_2$  erforderlich. Die Abtötung von Typhus-

<sup>1)</sup> Herzog, R. O., Die physikalische Chemie der Fermente und Fermentwirkungen. In Oppenheimer, C., Die Fermente und ihre Wirkungen. Bd. II. F. C. W. Vogel. Leipzig 1913.

<sup>2)</sup> Küster, Untersuchungen über Bakterienvernichtung durch den Sauerstoff der Luft und durch Wasserstoffsperoxyd. Arch. f. Hyg. **50**, 364. 1904.

<sup>3)</sup> Reichel, H., Die Trinkwasserdesinfektion durch Wasserstoffsperoxyd. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **61**, 49. 1908.

bacillen ist in 3 Stunden nach Küster mit 0,125<sup>0/100</sup>, nach Schilow<sup>1)</sup> mit 1—1,7<sup>0/100</sup> H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zu erzielen. Staphylokokken sind nach Decius<sup>2)</sup> selbst nach 10stündigem Aufenthalt in unverdünntem Perhydrol noch entwicklungsfähig, während sie nach Schmidt<sup>3)</sup> durch 1% Perhydrolösung bei 35° nach 3 Minuten sicher abgetötet werden. Ähnliche Abweichungen lassen die Angaben über das Haltbarmachen der Milch durch H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> erkennen. Als Grund für diese wechselnden Ergebnisse kommt, wenn man von dem entwicklungshemmenden Einfluß kleiner in die Kultur übertragenen Reste unzersetzten Wasserstoffsperoxydes absieht, welche gewiß sehr häufig zu falschen Schlüssen geführt haben, zunächst in Betracht, daß man wohl die anfängliche, aber nicht immer die während der Versuchsdauer auf die Bakterien wirkende Konzentration des Wasserstoffsperoxydes festgestellt hat, und zweitens der Umstand, daß kleine Abweichungen in der Reaktion der Versuchsflüssigkeit, die an sich die Bakterien in keiner Weise schädigen, infolge ihrer Einwirkung auf die Bakterienkatalase erhebliche Unterschiede in der Desinfektionswirkung zur Folge haben können.

Daß dem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in statu nascendi keine stärkere Wirkung zukommt, ist schon durch Christian<sup>4)</sup>, Hetsch<sup>5)</sup> und Croner<sup>6)</sup> nachgewiesen. Sie wird gelegentlich dadurch vorgetäuscht, daß das bei der Abspaltung des H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aus einem Peroxyd sich schließlich bildende Metallhydroxyd an sich auch bactericid wirkt. Diese Desinfektionssteigerung wird aber so lange nicht zu beobachten sein, als das keimtötende Vermögen des gebildeten Hydroxydes höchstens imstande ist, die Abnahme der bactericiden Wirkung des H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> auszugleichen, die dadurch bedingt wird, daß bis zu einem gewissen Grade mit zunehmender Alkalität die Wirksamkeit der Katalase und damit die Zersetzung des H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gefördert wird. Daß Säuremengen, die an sich unwirksam sind, die Desinfektionswirkung des H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> wesentlich fördern, liegt an dem hemmenden Einfluß, den sie auf die Katalase ausüben.

Bei der praktischen Anwendung des H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> als Desinfektions- und Konservierungsmittel wird es demnach wesentlich sein, die Wirkung der Katalase möglichst auszuschalten. Als zweckdienliche Mittel dürften

<sup>1)</sup> Schilow, P. F., Über den Einfluß des Wasserstoffsperoxyds auf einige pathogene Mikroorganismen. St. Petersburg. med. Wochenschr. 1894, Nr. 6.

<sup>2)</sup> Decius, H., Desinfektionsversuche mit chemisch reinem Wasserstoffsperoxyd. Inaug.-Diss. Halle 1902.

<sup>3)</sup> Schmidt, Über die bactericide Wirkung einiger Wasserstoffsperoxydpräparate. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig. **35**, 327. 1910.

<sup>4)</sup> Christian, Untersuchungen über die desinfizierende Wirkung des Wasserstoffsperoxydes in statu nascendi. Hyg. Rundschau 1906, S. 409.

<sup>5)</sup> Hetsch, Über den heutigen Stand der Trinkwassersterilisation durch Chemikalien. v. Leuthold-Gedenkschrift 1906.

<sup>6)</sup> Croner, a. a. O.

in erster Linie die Wahl einer geeigneten Wasserstoffionenkonzentration und, wo es zugänglich ist, das Erhitzen der bakterienhaltigen Flüssigkeit auf etwa  $70^\circ$  in Frage kommen. Nach den vorliegenden Ergebnissen wäre es denkbar, daß es gelingt, frische Milch der verschiedensten Beschaffenheit, die etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde auf  $70^\circ$  erhitzt worden ist, durch einen gleichen und so geringen Zusatz von Wasserstoffsperoxyd, daß es zum mindesten nach dem Aufkochen der Milch durch den Geschmack nicht mehr wahrzunehmen ist, für längere Zeit haltbar zu machen.

Budde<sup>1)</sup> und Rosa<sup>2)</sup> haben ohne genauere Kenntnis von der Wirkungsweise des  $H_2O_2$  auf Grund ihrer praktischen Versuche Vorschläge für die Behandlung der Milch mit  $H_2O_2$  gemacht, die den eben erwähnten Bedingungen fast entsprechen.

In einem gewissen Gegensatz hierzu hat man bei der Zulassung des  $H_2O_2$  zur Magermilch-Frischerhaltung im Dezember 1916 in der amtlichen Vorschrift<sup>3)</sup> die Inaktivierung der Katalase durch vorheriges Erhitzen (Pasteurisieren) absichtlich vermieden, um den Überschuß des zugesetzten  $H_2O_2$  durch die Milchkatalase zu beseitigen. Wenn die Konservierung der Milch mit  $H_2O_2$  noch weiter in Betracht kommt, wäre zu prüfen, welches Verfahren den Vorzug verdient. Aus einigen inzwischen ausgeführten Laboratoriumsvorversuchen kann entnommen werden, daß es tatsächlich möglich ist,  $\frac{1}{2}$  Stunde auf etwa  $70^\circ$  erhitzte und dann gekühlte Vollmilch mit erheblich geringeren Mengen  $H_2O_2$ , als sie in der amtlichen Vorschrift vorgesehen sind, bis  $4 \times 24$  Stunden bei  $19-20^\circ$  C ohne wesentliche Geschmacksbeeinflussung frisch zu erhalten. Über die Ergebnisse dieser Versuche, deren Fortsetzung geplant ist, soll an anderer Stelle ausführlich berichtet werden.

### Schlußsätze.

1. Das Wasserstoffsperoxyd besitzt bei geeigneter Versuchsanstellung eine starke bactericide Wirkung.
2. Träger der Desinfektionswirkung ist nach den an *Bact. coli* und *Bact. prodigiosum* angestellten Versuchen lediglich das unzersetzte Wasserstoffsperoxyd, nicht der katalytisch abgespaltene Sauerstoff.
3. Durch Katalase kann die Desinfektionswirkung gehemmt werden.
4. Ektokatalase scheint einen hemmenden Einfluß nur dann ausüben zu können, wenn sie in solcher Menge vorhanden ist, daß sie die Konzentration des  $H_2O_2$  in kürzerer Zeit stark vermindert.

<sup>1)</sup> Nach Riegel, M., Neuere Verfahren zur Sterilisierung von Milch und Rahm mit Berücksichtigung der dänischen Milch. *Molkerei-Zeitg.* Jg. 19. Nr. 30, S. 763. 1905.

<sup>2)</sup> Rosa m., Über Konservierung der Milch mittels Wasserstoffsperoxyd. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II Orig.* 8, 739. 1902.

<sup>3)</sup> Veröffentlichung des Kaiserlichen Gesundheitsamtes. 1917. S. 44.

5. Die Endokatalase schützt dagegen die Bakterien wahrscheinlich eine gewisse Zeit lang dadurch, daß sie das mit ihnen in Berührung kommende  $H_2O_2$  aufspaltet, ehe es abtötend wirken kann. Die Gesamtwasserstoffsuperoxydkonzentration braucht dabei nicht wesentlich herabgedrückt zu werden.

6. Die Schutzwirkung der Endokatalase ist aber nicht absolut, sie nimmt mit der Zeit erheblich ab.

7. Die Wasserstoffionenkonzentration ist für die Desinfektionswirkung des  $H_2O_2$  infolge ihres Einflusses auf die Katalase von wesentlicher Bedeutung. Eine hohe Wasserstoffionenkonzentration, also saure Lösungen, fördern die Wirkung. Ob das gleiche auch für sehr geringe Wasserstoffionenkonzentrationen gilt, mußte unentschieden bleiben, da derartige Lösungen an sich die Keimzahl sehr ungünstig beeinflussen.

8. Bei Verwendung sehr starker  $H_2O_2$ -Konzentrationen und genügend langer Einwirkungszeit wird der Einfluß der Katalase und der Wasserstoffionenkonzentration voraussichtlich kaum in die Erscheinung treten.

(Aus dem pathologischen Institut der Hamburgischen Universität.)

## Über Roseola paratyphosa.

Von  
**Eugen Fraenkel.**

Mit 7 Textabbildungen.

Die im folgenden mitzuteilenden Untersuchungen knüpfen an Studien an, die ich vor 20 Jahren an Typhusroseolen begonnen und über die ich in Bd. 34 dieser Zeitschrift berichtet habe. Durch Fortsetzung dieser Untersuchungen an verschieden alten Typhusroseolen ist es mir möglich gewesen, klare Anschauungen über das weitere Schicksal der Krankheitserreger in den Roseolen und über das Verhalten des geschädigten Hautgewebes zu gewinnen und ein Bild von den Vorgängen zu entwerfen, die zur Bildung der Roseolen führen und deren Ablauf veranlassen.

Man hat sich vorzustellen, daß sich zunächst an das Eindringen der Bacillen in die Haut eine Anschwellung des Papillarkörpers anschließt, die einhergeht mit einer Vergrößerung und Vermehrung der hier befindlichen fixen Bindegewebszellen. Allmählich kommt es zum Abschwollen derselben oder, unter Eintreten regressiver Veränderungen, zu einem Zerfall des zelligen Materials in eine, feine und gröbere Chromatinbröckel enthaltende Masse. Diese wird entweder resorbiert oder, nach Abstoßung der sich in kleinsten Schüppchen lösenden Oberhaut, nach außen befördert. Damit ist die Rückbildung der Roseolen bewerkstelligt, und es bleibt evtl. für einige Zeit noch ein, durch eine gewisse Braunfärbung auffallendes Fleckchen als Residuum zurück. Mit der eintretenden Abblassung der Roseolen verschwinden auch die Bacillen, indem sie entweder an Ort und Stelle absterben und im Gewebe aufgelöst oder mit dem zerfallenden Zellmaterial lebend, oder bereits abgetötet, eliminiert werden.

Für die Feststellung der hier skizzierten Befunde, bezüglich deren Einzelheiten ich auf meine oben zitierte Arbeit und auf eine Publikation in Nr. 9 der Münch. med. Wochenschr. 1916 verweise, ist es unumgänglich notwendig, den von mir im Jahre 1900 in die Technik der Roseolenuntersuchung eingeführten Kunstgriff der Bebrütung der vital exzidierten Hautstückchen zu Hilfe zu nehmen, wodurch allein wir in Stand gesetzt werden, die Krankheitserreger im Hautgewebe aufzu-

finden und die sich am Ort ihrer Ansiedelung abspielenden Gewebsveränderungen mühelos zu erkennen. Erst dadurch sind wir in die Lage gekommen, eine Histologie der Typhusroseolen, über die bis dahin ganz unklare Vorstellungen herrschten, zu schaffen und den Beweis dafür zu erbringen, daß die Roseolen unter Umständen auch für die direkte Übertragung des Typhus von Kranken auf Gesunde, durch Kontaktinfektion, eine Rolle spielen.

Die nächste Aufgabe war es; auch bei den Roseolen des Paratyphus die gleichen Untersuchungen auszuführen und zu prüfen, ob sie pathogenetisch und histologisch den Typhusroseolen an die Seite gestellt werden können. Bis zum Jahre 1915 fehlten einschlägige Angaben, und ich konnte in dem genannten Jahr, unter Anwendung des oben erwähnten Kunstgriffs, an der (Fall I), einem 2 $\frac{1}{2}$ jährigen, an Paratyphus B leidenden Knaben, herausgeschnittenen Roseole beweisen, daß sowohl hinsichtlich der Ansiedelung der Bacillen, als auch betreffs der geweblichen Veränderungen eine weitgehende Übereinstimmung mit Typhusroseolen besteht. Darüber habe ich am 16. XI. 1915 im hiesigen ärztlichen Verein berichtet. Immerhin war es nur eine Roseole eines einzigen Falles, und es war daher dringend erforderlich, die dabei erhobenen Befunde an weiterem Material zu kontrollieren.

Diese Lücke sollen die nachstehenden Untersuchungen ausfüllen. Bei der Seltenheit des Vorkommens echter Paratyphusfälle hierzulande ist das Material für meine Untersuchungen nur ein dürftiges gewesen, so daß ich seitdem nur bei 3 weiteren Paratyphusfällen meine Studien an vital entfernten Roseolen machen konnte. Zur Färbung der Schnitte bediente ich mich jetzt, neben dem früher ausschließlich angewandten polychromen Methylenblau, auch der Pappenheimschen panoptischen Methode, die, wie das gleichfalls herangezogene Methylgrün-Pyronin, eine bessere Differenzierung der Gewebszellen gestattet. Indem ich bezüglich der an der ersten Paratyphus-B-Roseole erhobenen Befunde auf meine in der Münch. med. Wochenschr. (l. c.) gemachten Angaben verweise, lasse ich hier den Bericht über die seitdem von mir beobachteten Fälle folgen.

Fall 2. Es handelt sich um einen, am 18. VI. 1916 aufgenommenen, 14jähr. Knaben W., der vor 3 Wochen mit Fieber, Kopfschmerzen und häufigen Durchfällen erkrankt war. Am Tage der Aufnahme vorgenommene und am 21. u. 24. VI. wiederholte bakteriologische Blutuntersuchungen hatten, auch bei Züchtung in Rindergalle, ein völlig negatives Resultat, dagegen wurden aus dem Stuhl Para-B-Bacillen gezüchtet und von einem aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte bezogenen Immenserum bis 1 : 1600 agglutiniert.

Die mikroskopische Untersuchung einer der an der Haut der Brust, des Bauches und der Streckseiten beider Schenkel und Oberarme sehr reichlich vorhandenen, excidierten Roseolen ergibt folgendes. Schon bei Betrachtung der Schnitte mit bloßem Auge sieht man, daß sich eine einzige Stelle durch eine etwas stärkere Blaufärbung auszeichnet. Ihr entspricht mikroskopisch ein, fünf neben-

einanderliegende Papillen betreffender, durch einen ungewöhnlichen Reichtum an Zellen ausgezeichneter Bezirk, an den sich eine, auf die nächsten 10—12 Papillen übergreifende Zone, mit allmählich geringer werdendem Gehalt an zelligen Elementen anschließt. Es handelt sich dabei zum Teil um die im Papillarkörper selbst gelegenen fixen Bindegewebszellen, die sowohl vermehrt als auch vergrößert erscheinen, zum Teil um Proliferation von Zellen, die eine sich in der p. reticul. ausbreitende Präcapillare umschließen. Dieser Befund läßt sich durch 10 Schnitte verfolgen, und in einer gleichgroßen Zahl von Schnitten gelingt der Nachweis von in charakteristischen, dichten Häufchen zusammenliegenden, Lymphspalten der tieferen Schichten der p. reticul. ausfüllenden Bacillen.

Dem geschilderten Befund kommt in diesem Falle eine erhöhte Bedeutung zu. Ist es doch durch ihn möglich gewesen, die klinische Diagnose auf Para B in exaktester Weise zu stützen. Es ist hier zum erstenmal der absolute Beweis dafür erbracht, daß man in der Haut den Krankheitserreger auch dann noch im Schnittpräparat auffinden kann, wenn der kulturelle Nachweis im Blut nicht gelingt. Es kann das freilich nicht wundernehmen, wenn man erwägt, daß das Blut ja nur ein Transportmittel für den Erreger darstellt, während er nach seiner Verschleppung in die einzelnen Gewebe sich dort, unter Hervorrufung reaktiver Veränderungen, als welche in der Haut die Roseolen anzusehen sind, noch längere Zeit lebensfähig erhält. Wir kennen grade beim Typhus und den ihm äußerst nahestehenden Paratyphusarten noch andere Organe, für die das eben Gesagte in erhöhtem Maße gilt, und es ist eine bekannte Tatsache, daß man in der Gallenblase und im Knochenmark Typhusbacillen noch in einer Zeit antrifft und in geeigneten Nährböden noch bequem züchten kann, wo sie aus der Blutbahn verschwunden sind. Diesen Organen ist, wie die mitgeteilte Beobachtung lehrt, nunmehr auch die Haut zuzurechnen. Auf die praktische Bedeutung dieser Tatsache komme ich noch zurück.

Fall 3. Der 20jähr. Musketier Schw. erkrankte am 10. X. 1916 an allgemeiner Abgeschlagenheit und Durchfall. Fieber damals sehr gering. Pat. war wiederholt gegen Typhus geimpft, zuletzt am 2. IX. 1916. Am 16. X. 1916 Aufnahme ins Eppendorfer Krankenhaus. Am 11. auf den 12. Krankheitstag erschienen Roseolen. Im Blut und Stuhl Para-B-Bacillen nachgewiesen; Agglutination gegen den eigenen Stamm 1:1600.

Die histologische Untersuchung einer 1—2 Tage alten Roseole (a) läßt eine außerordentlich starke Schwellung zahlreicher, nebeneinanderliegender Papillen erkennen, an einzelnen nahezu völlige Kernlosigkeit und verwaschene Färbung der, am Pappenheim Präparat, schmutzig rot erscheinenden bindegewebigen Matrix, neben anderen, in denen man die in ihnen verlaufenden Capillaren von dichten Zellmänteln umgeben findet. Der Zusammenhang zwischen Ober- und Lederhaut ist hier gelockert. In den Spitzen von zwei nicht nebeneinandergelegenen Papillen trifft man dichte, Kugelform aufweisende Anhäufungen von Bacillen. Die geschilderten geweblichen Veränderungen beschränken sich nicht auf den Ort der Bacillenansiedlung, sondern haben auf benachbarte, durch nahezu intaktes Gewebe von dem Sitz der Bacillenherde getrennte Papillenherde übergreifen. Der gesamte Papillarkörper im Bereich von etwa 6 Papillen erscheint ödematös.



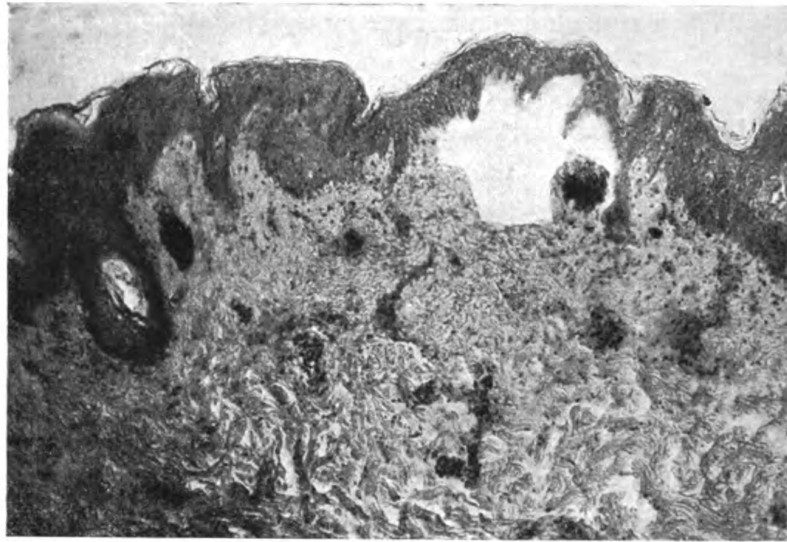


Abb. 1. 3 Tage alte Roseole. Paratyphus-B. (Fall 8) Roseole a.

In einer zweiten gleichalterigen Roseole (b) sind die histologischen Veränderungen so gering, daß sie ohne gleichzeitiges Auffinden der Krankheitserreger auch von einem geübten Mikroskopiker hätten übersehen werden können.

Sie bestehen in einer nur geringen, aber gegenüber der normalen Umgebung immerhin erkennbaren Kernvermehrung des Papillarkörpers, in einem 3 bis 4 Papillen umfassenden Bezirk. In einer dieser Papillen sieht man in einem senkrecht zur Oberfläche verlaufenden Lymphspalt eine annähernd wurstförmige Anhäufung dichtgelagerter Bacillen, während ein etwas größeres Bacillendepot in einer andern Papille am Übergang

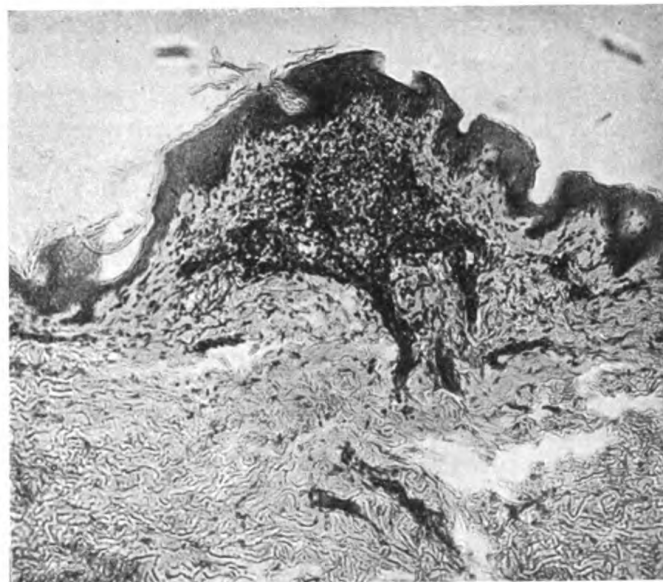


Abb. 2. 11 Tage alte Roseole. Paratyphus-B. (Fall 3) Roseole c.

in die p. reticul. angetroffen wird. — In einer dritten, etwa 11—12 Tage alten Roseole (c) werden ausgesprochene Gewebsveränderungen der geschilderten Art festgestellt, der Nachweis von Bacillen gelingt aber trotz der vorausgegangenen Bebrütung nicht mehr.

Es ist bemerkenswert, daß von 2 gleichaltrigen Roseolen die eine außerordentlich schwere, die andere nur geringfügige,

in ihrem Wesen freilich übereinstimmende Gewebsveränderungen darbietet. Wenn ich auch auf Grund meiner ziemlich ausgedehnten Untersuchungen über Typhusroseolen zu dem Schluß gekommen bin, daß der Grad der Hautkrankung im Bereich einer Roseole nicht allein von der Menge der eingedrungenen Typhusbacillen abhängt (Münch. med. Wochenschr. l. c.), so dürfte doch im vorliegenden Fall die Schwere der Hautveränderungen in der Roseole a mit der Anwesenheit von zwei, in getrennt voneinander gelegenen Papillen angesiedelten Bacillenherden in Verbindung zu bringen sein. Außerdem saßen die Bacillen hier in den Papillenspitzen, und damit hängt die mikroskopisch festgestellte Lockerung des Zusammenhanges zwischen Oberhaut und Papillarkörper wohl zweifellos zusammen. Bei der Roseole b waren die Bacillenherde erheblich kleiner und in tieferen Schichten der p. papill. gelegen. Beide Momente dürften es verständlich machen, daß die Reaktion des Hautgewebes deshalb eine andere, weniger intensive war. Lehrreich ist auch das Ergebnis der am 20. Krankheitstage entfernten, etwa 11—13 Tage alten Roseole. Zunächst ist damit bewiesen, daß das Alter der Paratyphusroseolen, ganz ähnlich wie ich das für die Typhusroseolen feststellen konnte, mehr als 11 Tage betragen kann, d. h. daß so alte Paratyphusroseolen noch die gleichen Gewebsveränderungen, wie frische Roseolaefflorescenzen darbieten können, obwohl die Krankheitserreger in ihnen bereits zugrunde gegangen sind. Wir kennen ganz Ähnliches auch von den Roseolen des Fleckfiebers, in denen ich noch bei einem in voller Rekonvaleszenz stehenden Patienten die für Fleckfieberroseolen pathognomonischen Befunde erheben konnte. Es muß durch fortgesetzte Untersuchungen festgestellt werden, bis zu welcher Zeit Paratyphusbacillen sich in Roseolen lebensfähig erhalten können.

Fall 4. Musketier Schmidt, 20jähr., aufgenommen am 29. IV. 1918 wegen Typhusverdachts. Am 23. IV. 1918 mit Kopfschmerzen und Erscheinungen einer Influenza erkrankt. Seitdem Fieber zwischen 38<sup>1</sup> und 40 schwankend, bei der Aufnahme Roseolen reichlich auf Brust, Bauch, Händen und der linken Wange. Aus dem Blut Paratyphus-B-Bacillen gezüchtet.

Die histologische Untersuchung einer am 2. V. (9. Krankheitstage) excidierten, 3 Tage alten Roseole läßt schon bei Betrachtung der gefärbten Schnitte mit bloßem Auge erkennen, daß am Sitz der Roseole die Hautoberfläche etwas über die Umgebung prominiert und sich durch eine starke Blaufärbung gegen diese abgrenzt. Mikroskopisch zeigt sich, daß dieses Verhalten auf eine starke Durchsetzung des Papillarkörpers, besonders in den basalen Teilen der Papillen, mit in ihren Kernen blautingierten Zellen zurückzuführen ist. Im ganzen sind etwa 10 Papillen betroffen, und etwas außerhalb der Mitte des erkrankten Bezirks befindet sich ein annähernd parallel zur Oberfläche verlaufender Gewebsspalt aufs dichteste von Bacillen ausgefüllt. Die zellige Infiltration hält sich in der Hauptsache an die den Papillarkörper versorgenden Gefäße und ist ziemlich gleichmäßig an den als erkrankt befundenen Papillen nachweisbar. Daneben kommt auch eine Vermehrung der fixen Bindegewebszellen in Betracht.

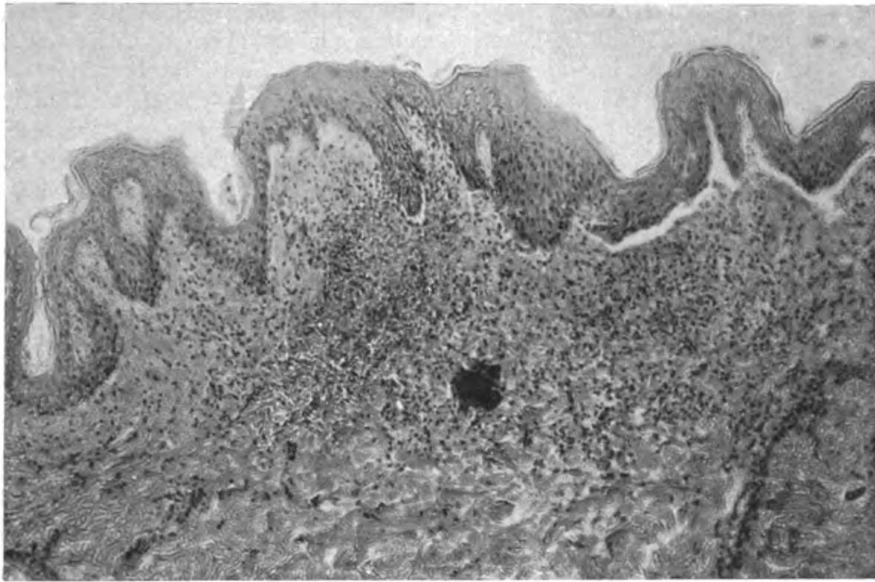


Abb. 3. 3 Tage alte Roseole. Paratyphus B. (Fall 4.)



Abb. 4. 18 Tage alte Roseole. Paratyphus B.

Nirgends finden sich Leukocyten. Der Bacillenherd läßt sich durch 6 Schnitte verfolgen und bietet nicht in jedem derselben gleiche Form dar. Er erscheint in einigen mehr rundlich, in anderen streifig. Die Gewebsveränderungen erstrecken sich erheblich über den Ort der Bacillenansiedlung hinaus. — Noch am 24. Krankheitstage waren Roseolen eben sichtbar, und die Untersuchung einer solchen, also 18 Tage alten (vgl. Abb. 4, S. 377), ließ, obwohl in dem bebrüteten Stück Krankheitserreger nicht mehr vorhanden waren, doch noch sehr erhebliche, den in der frischen Roseole nachgewiesenen, an Intensität nicht nachstehende Gewebsveränderungen feststellen, über die besser als Worte das beigegebene Photogramm Aufschluß gibt.

Man wird aus dem Charakter der Gewebsalterationen, die sich vor allem in den tieferen Schichten des Papillarkörpers und um die in ihm verlaufenden Präcapillaren abspielen, die völlige qualitative Übereinstimmung mit der Art der in floriden Typhus- und Paratyphusroseolen feststellbaren Schädigungen erkennen und deshalb keinen Zweifel daran hegen, daß man es tatsächlich mit einer echten Roseole zu tun hat. Damit ist gezeigt, daß Paratyphusroseolen ein Alter von 18 Tagen erreichen können, ohne daß an ihnen die geringsten Zeichen einer eingeleiteten Rückbildung bestehen. Die Betrachtung des Photogramms zeigt, wie es auch an dieser Roseole zu einer streckenweisen Lockerung des Zusammenhangs zwischen Ober- und Lederhaut<sup>1)</sup> gekommen ist, was bei der Schwere der Cutisveränderungen nicht wundernehmen kann und es verständlich macht, daß an solchen Roseolen, wie wir das auch von Typhus her kennen, bisweilen eine deutlich nachweisbare Schuppung eintritt. Ein derartiges Vorkommnis ist, wie ich nachträglich einschalte, bei dem hier erörterten Fall 3 beobachtet worden, wo die Krankengeschichte unterm 4. XI. erwähnt „Roseolen schuppen“.

Nachdem ich bei der Erörterung der einzelnen Fälle auf deren Besonderheiten, soweit die Roseolen in Betracht kommen, aufmerksam gemacht habe, möchte ich jetzt auf die sich aus den festgestellten histologisch-bakteriologischen Befunden ergebenden allgemeinen Tatsachen hinweisen. An die Spitze derselben darf der Satz gestellt werden, daß auch die Roseola paratyphosa, ebenso wie die Typhusroseole, eine bakterielle Metastase im Lymphgefäße der Haut darstellt, und daß auch die histologischen Befunde mit den an Typhusroseolen zu erhebenden prinzipiell durchaus übereinstimmen. Es ist also durch diese Untersuchungen eine Bestätigung meiner im Jahre 1915 an der ersten vital exidierten Roseola paratyph. erbrachten anatomisch-bakteriologischen Feststellung herbeigeführt, und die Anschauungen, die wir als für den Beginn und die Weiterentwicklung der Roseola typh. gültig kennengelernt haben, dürfen auch auf die

<sup>1)</sup> Daß das Zustandekommen dieser Zusammenhangslockerung durch die Bebrütung in Bouillon begünstigt wird, habe ich früher genügend betont und gehe hier nicht nochmals darauf ein.

Roseola paratyphosa übertragen werden. Es wird auch die Annahme berechtigt sein, daß die Rückbildung der Roseola paratyphosa sich in gleicher Weise, wie bei der Typhusroseole, vollzieht, und daß auch mit der Möglichkeit einer auf dem Wege des direkten Kontakts, durch Ausscheidung der Krankheitserreger auf die Hautoberfläche erfolgenden Infektion durch Paratyphusroseolen gerechnet werden muß.

In zweiter Linie haben die hier mitgeteilten Tatsachen gelehrt, daß unter Umständen dem an einer excidierten Roseole festgestellten histologisch-bakteriologischen Befund ein für die klinische Auffassung eines Falles als Paratyphus ausschlaggebende Bedeutung zukommt. Es muß heutigen Tags für die Diagnose eines Falles als Typhus oder Paratyphus der Nachweis der Krankheitserreger im Blut verlangt werden. In der bei weitem größten Zahl der Fälle erweist sich ja die Blutkultur, besonders bei Verwendung reiner Rindergalle oder gallehaltiger Nährböden, erfolgreich, zumal wenn man sich nicht darauf beschränkt, die betreffenden Kulturen nur 1—2 Tage, sondern mindestens 3—4 Tage, evtl. noch länger zu beobachten und erst nach dem Verstreichen eines solchen Zeitraums von einem positiven oder negativen Ergebnis zu sprechen. Oft genug hat man ja bereits nach 24 Stunden durch das Kulturverfahren eine definitive Antwort, aber gerade dann, wenn eine solche ausbleibt, oder das kulturelle Ergebnis zweifelhaft ist, dürfte die histologische Untersuchung einer nach meiner Angabe vorher bebrüteten Roseole zu einer sichern Diagnose führen. Durch den hier mitgeteilten Fall 2 ist einwandfrei dargetan, daß die in die Haut eingeschwemmten Paratyphusbacillen in ihr lebensfähig und auffindbar waren, obwohl wiederholte kulturelle Untersuchungen des Blutes dieses frei von Bacillen erwiesen haben. Die histologischen Veränderungen der Haut sind nur im Zusammenhang mit dem Nachweis der Krankheitserreger an der erkrankten Hautstelle als für die typhösen Prozesse beweiskräftig anzusehen. Für sich allein können sie wohl den Verdacht einer typhösen oder paratyphösen Erkrankung erwecken, aber nicht als für Typhus oder Paratyphus spezifisch bezeichnet werden. Das Beschränktbleiben des Prozesses auf eine kleine Gruppe von Papillen, derart daß die intensivsten entzündlichen Veränderungen im Zentrum des Krankheitsherdes liegen und nach den Seiten hin allmählich abklingen, kann, zusammen mit der Art der als produktiv-exsudative Entzündung zu charakterisierenden Hauterkrankung, die histologische Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf eine typhöse oder paratyphöse Roseole stellen lassen. Das Fehlen von Leukocyten und Plasmazellen, denen ich auch an mit Pyronin-Methylgrün gefärbten Schnitten nicht begegnet bin, auf der einen, die Vermehrung und Vergrößerung der fixen Gewebselemente im Papillarkörper,

bei gleichzeitigem, meist unbedeutendem Ödem desselben, auf der anderen Seite, sind diejenigen Vorgänge, die neben einer völligen Integrität der eigentlichen Wandungen der Hautgefäße das Wesentliche, wie der Typhus- so der Paratyphusroseole ausmachen.

Als beachtenswert hebe ich noch hervor das wechselnde reaktive Verhalten der Haut auf das Eindringen der Krankheitserreger, nicht nur bei verschiedenen Fällen, sondern auch bei mehreren gleichaltrigen Roseolen eines und desselben Individuums. Welche Faktoren hierfür maßgebend sind, erscheint mir noch nicht vollkommen geklärt. Als einer derselben kommt Zahl, Sitz und Größe der Bacillenherde in der Haut in Betracht, aber gerade der Umstand, daß gleichaltrige Roseolen eines und desselben Paratyphuskranken graduell verschiedene Gewebsveränderungen darbieten können, zwingt zu der Annahme, daß noch andere Momente in Betracht kommen, die sich zunächst unserer Kenntnis entziehen.

Schließlich sei darauf hingewiesen, wie lange Zeit Paratyphusroseolen sichtbar bleiben können; bestimmte Angaben hierüber fehlen. Selbst in der monographischen Bearbeitung des Kapitels „typhöse Erkrankungen“ durch Schottmüller (Mohr-Stähelins Handbuch), der sich über das Roseolenexanthem sehr ausführlich äußert, findet sich über die Lebensdauer der Roseolen beim Paratyphus nichts. Fall 4 dieser Mitteilung hat uns darüber belehrt, daß noch am 24. Krankheitstage Roseolen, wenn auch schwach, sichtbar sein können. Und eine dieser, mir von dem Kliniker als 18 Tage alt bezeichnete Roseole ließ bei der histologischen Untersuchung noch die gleichen Gewebsveränderungen erkennen, wie eine 3 Tage alte Roseole desselben Falles.

Die im Weltkrieg auf den verschiedensten Kriegsschauplätzen in großer Zahl gesammelten klinischen und pathologisch-anatomischen Beobachtungen haben uns in der seit Schottmüller vertretenen Auffassung bestärkt, daß der Paratyphus, wie im klinischen, so im pathologisch-anatomischen Bild, eine bis ins Einzelne gehende Übereinstimmung mit dem Unterleibstyphus darbieten kann, und daß „es keinen der mehr oder weniger charakteristischen anatomischen Begleitbefunde im Sektionsbild des Paratyphus gibt, der nicht allein oder, wie meist, mit anderen auch beim Paratyphus abdominalis gefunden wurde, gleichviel in welcher anatomischen Form sich dieser an Darm, Milz und Mesenterialdrüsen darstellt“. (L. Pick, Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 28/29 S. A. S. 17). Die von mir an 8 Paratyphusroseolen erhobenen histologisch-bakteriologischen Befunde sind als weitere Stütze für diese Anschauung zu verwerten. Sie stellen einen pathologisch-anatomischen Beleg in vivo dar, und es kommt ihnen deshalb auch in klinisch-diagnostischer Beziehung eine er-

hebliche, in Fällen, in denen der kulturelle Nachweis der Erreger im strömenden Blut nicht gelingt, sogar ausschlaggebende Bedeutung zu.

Die bisherigen Ausführungen bezogen sich durchweg auf die beim Paratyphus B auftretenden Roseolen. Die Gelegenheit, Erfahrungen über Paratyphus A zu machen, war in unseren Himmelsstrichen eine noch viel spärlichere, als beim Paratyphus B. Erst der Weltkrieg hat hierin Wandel geschafft und verschiedenen Autoren die Möglichkeit gegeben, zahlreiche Beobachtungen über diese Erkrankung zu sammeln und eingehenden Bericht darüber zu erstatten. Ich erwähne in dieser Beziehung nur die Arbeit von Erdheim und Schopper (Virchows Arch. 222, 87 ff.), die in einer erschöpfenden Darstellung alle wichtigen, für diese Erkrankung in Betracht kommenden epidemiologischen, bakteriologischen und klinischen Fragen berücksichtigt haben. Insbesondere beschäftigen sie sich auch mit den, ein konstantes Symptom der Erkrankung darstellenden Roseolen, deren Lokalisation sie als die gleiche wie beim Typhus bezeichnen. Die Bemühungen, die Krankheitserreger in ihnen aufzusuchen, betrachten sie als überflüssig, da ja „die Roseole ein äußerlich sichtbares Kennzeichen dafür sein soll, daß der Krankheitserreger in das Blut übergetreten ist und auf diesem Wege auch in die Haut gelangte, daselbst keine Entzündungsherde hervorruft; denn ausnahmslos alle in diesem Abschnitt untergebrachten Fälle haben das gemeinsam, daß bei ihnen durch die Kultur die Anwesenheit der Paratyphus-A-Bacillen erwiesen wurde“. Man kann diese Auffassung der beiden Autoren insofern gutheißen, als ja schon Schottmüller in seiner grundlegenden Arbeit (l. c. 1, 564) speziell in den für die typhöse Natur einer Krankheit charakteristischen Roseolen, ein sicheres Zeichen dafür erblickt, daß auch der Paratyphus-A-Bacillus in den abdominellen Lymphgefäßen seine Entwicklung genommen hat“. Immerhin bedurfte er des exakten Beweises hierfür. Dazu gab mir ein im November 1918 auf der damals von mir geleiteten Infektionsabteilung des Eppendorfer Krankenhauses beobachteter Fall erwünschte Gelegenheit.

Der 21jähr. K. hatte im September 1918 Ruhr überstanden und erkrankte erneut am 22. XI. mit Kopfschmerzen und allgemeiner Mattigkeit. Er wurde deshalb wegen Ruhrverdachts am 26. XI. der Infektionsabteilung überwiesen. Schon am 28. XI. hatte eine in Rindergalle angelegte Blutkultur bewegliche, als Para-A-Bacillen identifizierte Stäbchen ergeben. Es bestand bei dem Kranken ein palpabler Milztumor, Ileocöalgurren, positive Diazoreaktion, Leukopenie. Am 1. XII. war die Temperatur zur Norm gesunken, am 3. XII. subnormal; am 19. XII., also am 16. fieberfreien Tage, tritt ein Rezidiv ein, mit am 26. XII. deutlichen Roseolen, von denen eine herausgeschnitten wird. Vom 5. I. ab bleibt die Temperatur dauernd normal.

Das nach vorheriger Bebrütung zu histologischer Untersuchung verarbeitete Hautstückchen läßt schon bei Betrachtung mit schwacher Vergrößerung an den mit der Pappenheimschen panoptischen Methode behandelten Schnitten ohne



weiteres einen, am Übergang des Papillarkörpers in die p. reticul. gelegenen Bacillenherd erkennen, der an der Stelle der größten Ausdehnung eine annähernd knäuel-förmige Gestalt aufweist, die sich an den Nachbarschnitten so verändert, daß schließlich nur eine streifige Schlinge übrigbleibt. Diese Bacillenansiedlung ist durch 5 Schnitte zu verfolgen, während sich die geweblichen Veränderungen in allmählich

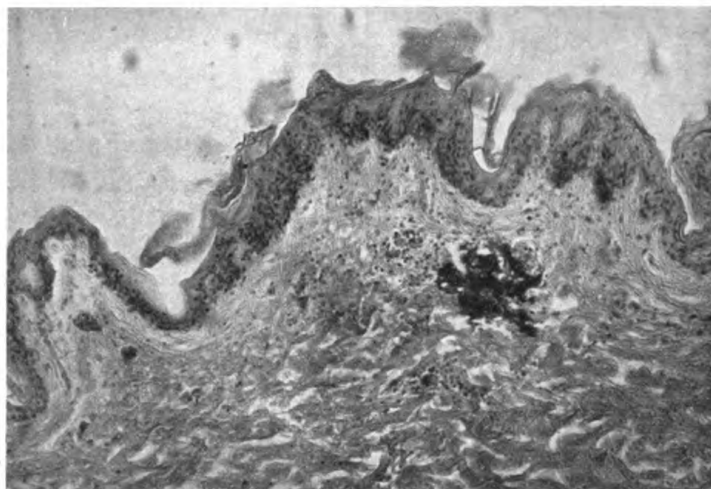


Abb. 5. Frische Roseole; Paratyphus-A. Rezediv.

abnehmender Intensität über 13 Schnitte erstrecken. Sie bestehen im wesentlichen in einem größeren Zell- und Kernreichtum des Papillarkörpers im Bereich und der unmittelbaren Umgebung des Bacillenherdes und in einer, nur an wenigen Papillen auffallenden, mangelhaften Färbbarkeit der Retezellen. Hier erscheint auch das Gewebe der Papillen, vor allem an den Papillenspitzen, etwas geschwollen.

Mit diesem Befund ist die Kette des Beweises für die von Schottmüller hinsichtlich der Pathogenese der Roseolen beim Paratyphus A vertretenen Ansicht geschlossen. Untersuchungen hierüber fehlten bis jetzt. Zwar haben Nobel und Zilcher über „Paratyphus-A-Fälle mit Exanthem“ berichtet (Deutsch. med. Wochenschr. Nr. 27, 1918) und in 5 Fällen von Para A „mit typischem, fleckfieberähnlichem Exanthem Roseolen exzidiert, um festzustellen . . . ob auch differentiell-diagnostische Momente gegenüber Fleckfieberroseolen zu konstatieren wären.“ Derartige Untersuchungen waren überflüssig, nachdem ich durch mehrfache, von zahlreichen Untersuchern bestätigte, den beiden Autoren anscheinend völlig unbekannt gebliebene Arbeiten bereits mehrere Jahre vorher den, für die Fleckfieberroseolen spezifischen, von dem der Typhusroseolen völlig abweichenden Bau klargestellt und durch zahlreiche Mikrophotogramme erläutert hatte. Im übrigen haben Nobel und Zilcher den Beweis, daß sie Paratyphusroseolen unter den Händen hatten, überhaupt nicht erbracht, denn es fehlt bei ihren Befunden der Nachweis der Krankheitserreger in den von ihnen als Roseolen aufgefaßten Hautstückchen, wenn auch nach ihrer Schilderung die Möglichkeit, daß



es sich um solche gehandelt hat, nicht in Abrede gestellt werden soll. Sie konnten diesen Nachweis auch nicht liefern, da sie sich des ihnen ebenfalls unbekannt gebliebenen Kunstgriffs der Bebrütung der Hautstückchen nicht bedient haben. Und nur das Auffinden der Krankheitserreger in dem Hautgewebe läßt die Diagnose auf Typhus resp. Paratyphusroseolen zu. Endlich kann ich nicht unterlassen, zu betonen, daß das von den beiden Autoren der Arbeit beigegebene Photogramm einer angeblichen Fleckfieberroseole absolut uncharakteristisch ist und nichts als einen hyalinen Thrombus in einem größeren Gefäßchen, ohne die für Fleckfieber spezifischen Wandveränderungen, vor Augen führt.

Die reaktiven Veränderungen der Haut in der von mir untersuchten Paratyphus-A-Roseole waren auffallend gering. Es wird noch fortgesetzter Studien in dieser Richtung bedürfen, um unsere Kenntnisse bis zu dem Grade der Vollständigkeit zu führen, wie er für die Typhus- und Paratyphus-B-Roseolen erreicht ist. Aber schon jetzt dürfen wir, namentlich mit Rücksicht auf die im Weltkrieg in klinischer und pathologisch-anatomischer Hinsicht über Paratyphus A gesammelten Erfahrungen, in den Ergebnissen der histologisch-bakteriologischen Untersuchung einer Paratyphus-A-Roseole eine wesentliche Stütze für die Gleichwertigkeit der sämtlichen typhösen Erkrankungen erblicken.

Anhangsweise berichte ich hier über einen Typhusfall, bei dem die Schwere der Erkrankung im schroffsten Gegensatz zu dem Ergebnis der Blutkultur stand, und bei dem die histologische Roseolenuntersuchung maßgebend für die klinische Diagnose wurde.

Der am 16. IV. 1921 mit leicht benommenem Sensorium aufgenommene Heizer auf einem Elbschlepper gab an, erst 3 Tage krank zu sein. Objektiv bestand Milztumor, hohes Fieber (40°), erbsensuppenartiger Durchfall. Auf der Haut des Bauches und der Brust fanden sich neben zahlreichen Haarbalg-entzündungen „typische Roseolen“; Leukopenie. Obwohl nach diesem klinischen Symptomenkomplex die Diagnose Typhus nicht zweifelhaft sein konnte, mußte doch zur Sicherung derselben der Krankheitserreger im Blut aufgefunden werden. Indes blieben am 16. und 18. IV. auf den bekannten, auch gallehaltigen Nährböden angelegte Blutkulturen steril. Auch eine am 19. IV. erneut vorgenommene Blutkultur fiel zunächst negativ aus. Es wurden deshalb am 21. IV. 2 Roseolen excidiert, von denen die eine unbebrütet, die andere nach vorheriger Anreicherung histologisch untersucht wurde. Die am 22. IV. von der unbebrüteten Roseole fertiggestellten Schnitte boten das mir von zahlreichen Typhusroseolen her bekannte Bild einer auf wenige Papillen beschränkten, sehr ausgesprochenen produktiven Entzündung, und ich erklärte daraufhin den Befund an der Haut mit einem hohen Grade von Wahrscheinlichkeit als für Roseola typhosa (resp. paratyphosa) sprechend und konnte diese Behauptung am 23. IV., auf Grund der Untersuchung von Schnitten der angereicherten Roseole, in denen sich ein charakteristisch gestalteter, im Papillarkörper gelagerter Bacillenherd fand, als absolut sicher hinstellen. Am 24. IV. waren nun auch auf einer der am 19. IV. angelegten Traubenzuckeragarplatten 2 Kolonien gewachsen, die sich bei Weiter-

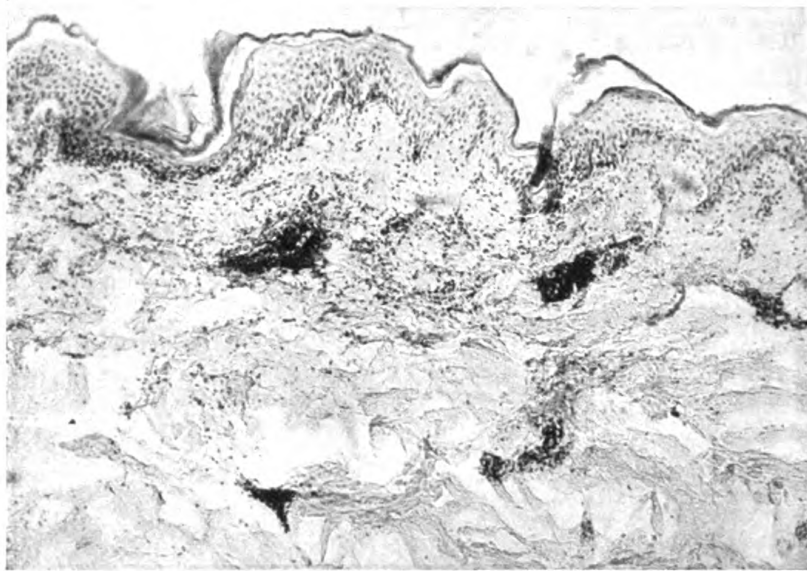


Abb. 6. Frische Roseole bei Typhus. Vgl. S. 383.

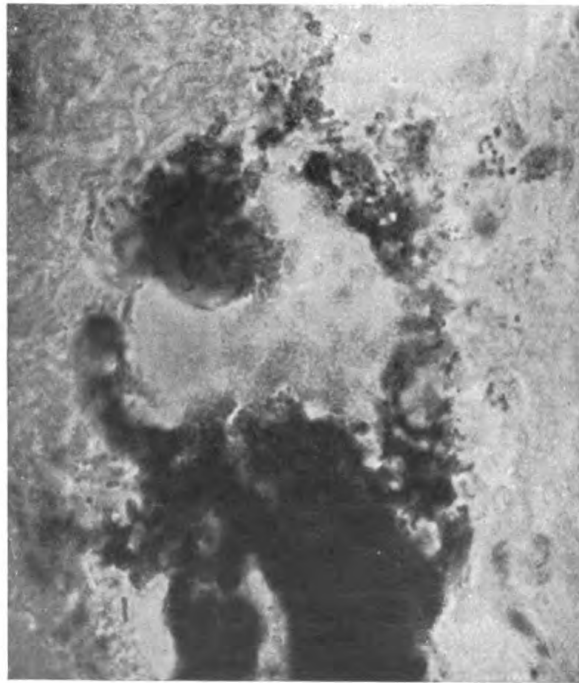


Abb. 7. Frische Roseole bei Typhus. (Immersionbetrachtung wie Abb. 6.) Vgl. S. 383.

prüfung auf entsprechenden Nährböden als echte Typhusbacillen herausstellten. Eine noch einmal am 24. IV. vorgenommene kulturelle Blutuntersuchung hatte wieder ein negatives Ergebnis. Pat. machte einen, durch tagelang anhaltende furibunde Delirien komplizierten Typhus durch und ist inzwischen genesen.

Hier ist also der Nachweis der Krankheitserreger in der Haut bequem zu einer Zeit gelungen, wo ihr Auffinden durch Blutkultur auf größte Schwierigkeiten stieß. Auffallend ist das krasse Mißverhältnis zwischen der Zahl der im Blut durch Kultur gewonnenen Krankheitserreger und der Schwere der Krankheitserscheinungen. Wenn auch in dieser Beziehung keineswegs eine Gesetzmäßigkeit in dem Sinne besteht, daß, je schwerer das Krankheitsbild, desto größer die Zahl der im Blut zirkulierenden Krankheitserreger, so muß doch das im vorliegenden Fall beobachtete umgekehrte Verhalten als etwas durchaus Ungewöhnliches bezeichnet werden. Wir kennen nun gerade vom Typhus etwas ganz Ähnliches hinsichtlich der Veränderungen im Darmkanal. Es ist namentlich bei größeren Typhusepidemien, wie wir sie früher hier jahraus jahrein erlebten, übrigens auch bei den jetzt nur sporadisch vorkommenden Fällen nichts Ungewöhnliches, daß trotz einer, nur auf kurze Strecken des Ileum beschränkte Darmerkrankung, der Tod der betreffenden Patienten erfolgt, ohne daß irgendwelche dafür verantwortlich zu machende Komplikationen bestehen. Man erklärt in solchen Fällen den Tod durch die „Schwere des Krankheitsprozesses“ und drückt damit nur die Unzulänglichkeit unseres Wissens aus; so auch in dem vorliegenden Fall. Ob es sich dabei um einen gesteigerten Zerfall der Krankheitserreger im Organismus gehandelt hat, oder worauf sonst die ungewöhnlich geringe Zahl der im strömenden Blut auffindbar gewesenen Typhusbacillen zurückzuführen ist, vermag ich nicht zu erklären. Jedenfalls beweisen derartige Beobachtungen, daß auch trotz spärlicher Bacillen im Blut das Krankheitsbild ein sehr ernstes sein kann, und daß prognostische Schlüsse aus der auf Plattenkulturen erzielten Menge der Krankheitserreger nur dann zulässig sind, wenn bei wiederholten Blutentnahmen eine Zunahme der Bacillen im Blut zu erkennen ist. Weiter aber, und deshalb habe ich die Beobachtung hier erwähnt, hat sich die in einzelnen Fällen von Typhus nicht in Abrede zu stellende Überlegenheit der histologischen Roseolenuntersuchung über die Blutkultur herausgestellt. Sie sollte deshalb in jedem Fall von auf Typhus verdächtiger Erkrankung dann herangezogen werden, wenn der kulturelle Nachweis der Erreger im Blut auf Schwierigkeiten stößt. Wie für die klinische Fleckfieberdiagnose kann auch für die Typhusdiagnose aus dieser mühelos anzustellenden, keine besonderen Kenntnisse in der Deutung histologischer Bilder beanspruchenden Untersuchung Vorteil erwachsen. Bringt sie doch dem Untersucher mit einem Schlage die geweblichen Veränderungen und den Krankheitserreger zu Gesicht.

---

(Aus dem Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“, Berlin [Abteilungsleiter: weil. Regierungsrat Dr. Unger mann].)

## Untersuchung einiger atypischer Bakterien der Paratyphusgruppe.

Von  
Marinestabsarzt Dr. **Wendtlandt**,  
früher kommandiert zum Institut.

Im November 1919 erhielt unser Untersuchungsamt zwei Stühle typhusverdächtiger Patienten zur Untersuchung, deren Krankheitsgeschichten ich hier folgen lasse:

Die Pat. Elsbeth L. wurde am 2. XI. 1919 in das Krankenhaus aufgenommen. Anamnestisch ergab sich, daß in dem von ihr bewohnten Hause einige Mitbewohner an Typhus erkrankt waren. Seit einiger Zeit klagte sie über Hitzegefühl abends und Stuhlverhaltung. Es handelte sich um ein schwächlich aussehendes 8jähriges Kind mit blasser Gesichtsfarbe und trockener Haut. Von sonstigen Symptomen fand sich nur ein leicht aufgetriebener Leib und eine 4—5 cm deutlich perkutierbare Milz. Nach einigen Tagen Aufenthalt im Krankenhause wurde der Stuhl dünnbreiig, das Kind spürte Gurren im Leib. Die Diazoreaktion war schwach positiv, im Krankenhauslaboratorium wurden aus Blut in Galle „Typhusbacillen“ gezüchtet, im Stuhl aber keine solchen gefunden. Das Blutserum der Eltern agglutinierte Typhusbacillen nicht. Nach elftägigem Krankenlager trat ein Temperaturabfall ein und 3 Wochen später wurde das Kind geheilt entlassen.

Die andere Pat. war eine kräftige 33jährige Frau, die sich bereits 4 Wochen vor der Krankenhausaufnahme (7. XI. 1919) schwach und krank fühlte. Seit dem 30. X. hatte sie Fieberanfälle und mußte das Bett hüten. An subjektiven Symptomen traten Erbrechen, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Kopfschmerz auf. Außerdem litt sie viel an Nachtschweißen. Außer einer eben palpablen Milz und ca. 10 Roseolen auf der Bauchhaut waren objektive Krankheitssymptome nicht vorhanden. Im Stuhl wurden im Krankenhause „Paratyphusbacillen“ vom Typus „B“ gefunden. Am 17. Behandlungstage war die Widalsche Reaktion ganz negativ. 16 Tage später war sie für Typhus bis 1 : 200 positiv, für Paratyphus immer negativ. Im Stuhl wurden keine pathogenen Bakterien mehr gefunden. Nach 36 Behandlungstagen wurde die Frau geheilt entlassen.

Wir selbst züchteten aus dem Stuhl der ersten Patientin am 7. XI. ein Bacterium, das wir 5941 nannten, aus dem Stuhl des zweiten Falles am 10. XI. einen als 6006 bezeichneten Bacillus.

Bei der Objektträger-Agglutination des 5941 sowohl, wie des 6006 ergab eine gleich starke Zusammenballung in Typhus- und Paratyphus

immunserum 1 : 100, bei weiterer Prüfung wurde der Stamm 6006 sowohl vom Paratyphus-, wie vom Typhusserum bis zur Titergrenze agglutiniert, der andere Stamm von beiden nur relativ schwach beeinflusst, immerhin vom Typhusserum deutlich stärker, als vom Paratyphusserum (Tabelle I).

Tabelle I.

Serum	Stamm	1/20	1/100	1/200	1/400	1/800	1/1600	1/3200	1/6400	1/12800	1/25600	Kontrolle
PaB (Pferd) Tit. 1:10000	5941	++	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
	6006	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	—	—
Ty (Pferd) Tit. 1:10000	5941	+++	++	++	+	+	—	—	—	—	—	—
	6006	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	+	—	—

Die Prüfung der biologisch kulturellen Funktionen ergab folgendes:

Tabelle II.

	5941	6006
Beweglichkeit	lebhaft beweglich	lebhaft beweglich
Lackmusmolke	Trübung, stärker als bei Typhus, bleibende Rötung	Trübung, erst Rötung, dann Bläuung
Neutralrotagar	Fluoreszenz, Gasbildung, leichte Entfärbung	Fluoreszenz, Gasbildung, leichte Entfärbung
Barsiek.-Milchzucker	keine Veränderung	geringe Trübung und Rötung
Barsiek.-Traubenzucker	Trübung, Rötung	Trübung, Rötung
Endo-Agar	zart, farblos	zart, farblos

Alle kulturellen Eigenschaften ließen mit Ausnahme der bleibenden Rötung der Lackmusmolke bei 5941 und der geringen Änderung des Milchzuckers durch 6006 auf Paratyphus schließen.

Das Verhalten beider Stämme zeigte bei 7 Monate langer Fortzucht sowohl unter den gewöhnlichen Kulturbedingungen (Prüfung von Einzelkolonien usw.), wie unter abgeänderten und extremen Kulturbedingungen (eingetrocknete, alte Kultur, Kultur in homologem und heterologem Serum) keine Veränderungen. Auch die Tierpassage änderte nichts daran.

Was die Tierpathogenität betrifft, so übten 2 Ösen 5941 intraperitoneal einem Meerschweinchen eingespritzt, keinerlei Wirkung aus, während die gleiche Menge 6006 ein Meerschweinchen innerhalb 24 Stunden tötete.

Eine Ausagglutination mit ihren homologen Seren und denen der Typhus-Koli-Gruppe ergab folgendes Bild:

Tabelle III.

Serum	1/50	1/100	1/200	1/400	1/800	1/1600	1/3200	1/6400	1/12800	1/25600	1/51200	Kontrolle
Stamm 5941.												
Typhus												
Tit. 1 : 10000	+++	++	++	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Paratyphus B												
Tit. 1 : 10000	++	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Paratyphus A												
Tit. 1 : 6500 .	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gärtner												
Tit. 1 : 6400 .	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Voldagsen												
Tit. 1 : 6400 .	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glässer												
Tit. 1 : 3200 .	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5941 . . .	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	-	-
Stamm 6006.												
Typhus . . .	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Paratyphus B	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Paratyphus A	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gärtner . . .	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Voldagsen . .	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Glässer . . .	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6006 . . .	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Die homologen Immunsere wurden von Kaninchen gewonnen, und zwar durch intravenöse Einspritzungen von  $\frac{1}{5}$  Öse bis 5 Ösen bei  $56^{\circ}$  abgetöteter Bakterien.

Hiernach ergibt sich, daß der Stamm 5941 neben der schwachen Beeinflussung durch Typhus- und der noch schwächeren durch Paratyphus B-Serum nur durch sein homologes Serum hoch agglutiniert wird, 6006 dagegen außer durch das eigene Serum durch Typhus-, Paratyphus- und Voldagsenserum bis zur Titergrenze. Auch das serologische Verhalten der Stämme änderte sich während der Beobachtung durch 7 Monate nicht, auch nicht unter dem Einfluß der oben erwähnten veränderten Kulturbedingungen.

Um die Antikörperbindung der Stämme mit den Immunsere der Typhus-Koli-Gruppe weiterhin festzustellen, machten wir den Castellianischen Versuch in folgender Weise:

Je zwei Kolleschalen werden mit 5941 bzw. 6006 beimpft, nach 24 Stunden mit je 4 ccm physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt und diese Abschwemmung mit der gleichen Menge Paratyphus B- bzw. Typhusserum (1 : 500)

versetzt. Die Aufschwemmungen kommen dann 2 Stunden in den Brutschrank von 37° und 24 Stunden in den Eisschrank. Danach werden sie ca. 1 Stunde zentrifugiert und die überstehende Serumverdünnung (1 : 1000) abgehoben. Somit haben wir 4 Versuchsreihen:

1. Serum Paratyphus B mit Bakt. 5941 versetzt;
2. Serum Typhus mit Bakt. 5941 versetzt;
3. Serum Paratyphus B mit Bakt. 6006 versetzt;
4. Serum Typhus mit Bakt. 6006 versetzt.

Es wurden nunmehr zugesetzt zu den abzentrifugierten Serumverdünnungen

- der 1. Versuchsreihe: 2 Tropfen Paratyphus B-Aufschwemmung,
- der 2. Versuchsreihe: 2 Tropfen Typhusaufschwemmung,
- der 3. Versuchsreihe: 2 Tropfen Paratyphus B-Aufschwemmung,
- der 4. Versuchsreihe: 2 Tropfen Typhusaufschwemmung.

Darauf erhielten wir folgendes Ergebnis:

Tabelle IV.

	1/1000	1/2000	1/3000	1/4000	1/5000	1/6000	1/7000	1/8000	1/9000	1/10000	Kontrolle
1. Reihe	++++	++++	++++	++	++	++	++	+	+	+	-
2. Reihe	++	++	++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	-
3. Reihe	+	±	±	±	±	±	±	-	-	-	-
4. Reihe	+	+	+	+	±	±	-	-	-	-	-

Hiernach nimmt in Übereinstimmung mit dem Agglutinationsergebnis der Stamm 6006 aus beiden Seris reichlich, der zweite Stamm nur sehr wenig Antikörper heraus.

Um nun festzustellen, ob beim Stamm 6006 die Receptoren für die Agglutinine des Typhus- und Paratyphusserums einheitliche oder ob sie als unabhängig voneinander anzusehen sind, wurde der Castellianische Bindungsversuch in der Weise weitergeführt, daß 1. die Bakterien mit Paratyphus B-Serum beladen, dann mehrmals gewaschen und mit Typhusserum unter denselben Bedingungen wie oben digeriert wurden. Das abzentrifugierte Typhusserum wurde dann mit Typhusbakterien ausagglutiniert. Umgekehrt wurden dann 2. die 6006-Bacillen mit Typhusagglutinin beladen, in Paratyphus B-Serum gebracht und dieses nach Abzentrifugieren mit Paratyphus B-Bacillen austitriert.

Tabelle V.

	1/1000	1/2000	1/3000	1/4000	1/5000	1/6000	1/7000	1/8000	1/9000	1/10000	Kontrolle
1.	+	+	±	±	-	-	-	-	-	-	-
2.	++++	++++	++++	++++	++	++	++	++	++	++	-

Das Versuchsergebnis der ersten Reihe ist, daß, nachdem die Bakterien sich bereits aus dem Paratyphus B-Serum mit Agglutininen beladen haben, es ihnen doch noch möglich ist, dem Typhusimmunserum reichlich Typhusagglutinine

zu entziehen, während umgekehrt der Bacillus 6006 nach der Absättigung mit Typhusagglutinin, keine Paratyphus B-Agglutinine mehr aufzunehmen vermag. Danach wäre anzunehmen, daß der Stamm 6006 den Typhusbacillen serologisch näher steht als den Paratyphus B-Bacillen.

Die agglutinierende Wirkung des mit unseren Stämmen gewonnenen Serums auf die Kulturen der Typhus-Koli-Gruppe zeigen folgende Tabellen:

Tabelle VI. Serum 5941.

Stamm	$\frac{1}{50}$	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{400}$	$\frac{1}{800}$	$\frac{1}{1600}$	$\frac{1}{3200}$	$\frac{1}{6400}$	$\frac{1}{12800}$	$\frac{1}{25600}$	$\frac{1}{51200}$	Kontrolle
5941 . . . .	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+	+	—	—
Typhus . . .	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Paratyphus B	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Paratyphus A	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Gärtner . . .	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Glässer . . .	+++	++	++	+	+	—	—	—	—	—	—	—
Voldagsen . .	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6006 . . . .	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Koli . . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle VII. Serum 6006.

Stamm	$\frac{1}{50}$	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{400}$	$\frac{1}{800}$	$\frac{1}{1600}$	$\frac{1}{3200}$	$\frac{1}{6400}$	$\frac{1}{12800}$	$\frac{1}{25600}$	$\frac{1}{51200}$	Kontrolle
6006 . . . .	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+++	++	+	+	+	—
Typhus . . .	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
Paraty. B . .	++++	++++	++++	++++	++++	+++	++	+	+	+	+	—
Paraty. A . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Gärtner . . .	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Glässer . . .	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Voldagsen . .	++	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
5941 . . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Koli . . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Auffällig ist eine gewisse Reaktion der Paratyphus A-Bacillen und etwas stärker noch der Glässer-Bacillen auf das Immuns Serum 5941, desgleichen der Gärtner-Bakterien auf Immuns Serum 6006. Im übrigen zeigen sich auch hier dieselben Receptorengemeinschaften wie bei den vorher mitgeteilten Agglutinationsversuchen.

Wir untersuchten alsdann die bactericiden Wirkungen der Sera auf empfindliche Typhuskeime in vitro. Es wurde dazu der Typhusstamm 658 und 7 verschiedene Serumverdünnungen verwendet. Zur Kontrolle wurde zugleich ein bactericider Versuch der Sera mit den homologen Stämmen angestellt.



Tabelle VIII.

Serumdosis	Serum 5941		Serum 6006	
	Typh. 658	St. 5941	Typh. 658	St. 6006
0,1 . . . . .	++	++	+	+++
0,05 . . . . .	++	+++	++	++++
0,01 . . . . .	+	+++	++	+++
0,005 . . . . .	ca. 100 Keime	++	ca. 300 Keime	+++
0,001 . . . . .	+	+	ca. 300 Keime	○
0,0005 . . . . .	+	○	+	○
0,0001 . . . . .	++	○	++	○
Einsaatkontrolle . . . . .	+++	+++	+++	+++
Wachstumskontrolle . . . . .	+++	+++	++++	++++
Komplementkontrolle . . . . .	+++	+++	++++	+++
Immunserumkontrolle . . . . .	+++	+++	++++	+++
Komplement allein . . . . .	○	○	○	○

Der Versuch ergab eine starke Beeinflussung der homologen Erreger, sowie bei beiden Sera eine schwächere von Typhusbacillen.

Weiterhin prüften wir die Bactericidie der Immunsera unserer Stämme im Peritoneum des Meerschweinchens, erzielten jedoch keine nennenswerte Beeinflussung der Typhus- bzw. Paratyphusbacillen.

Zum Schluß prüften wir noch, ob unsere Stämme im Tierversuch gegenüber virulenten Typhusbakterien eine aktiv immunisierende Wirkung ausüben.

Zu diesem Zweck impften wir je 3 Meerschweinchen intraperitoneal mit aufsteigenden Dosen bei 56° eine Stunde lang abgetöteter Bakterienaufschwemmung, und zwar erhielten die Tiere in Zwischenräumen von 6 Tagen 1-1-2-3-5 Ösen unserer Stämme. Daneben wurden 3 Tiere in derselben Weise mit Paratyphus B vorbehandelt.

Nach 13 Tagen wurden den 9 Tieren zusammen mit einem Kontrolltier 2 Ösen eines virulenten Typhusstammes intraperitoneal gegeben. Das Kontrolltier starb am nächsten Tage, die mit Stamm 6006 vorbehandelten Tiere blieben leben und zeigten keine Störung des Befindens, auch das Peritonealpunkat blieb steril. Es starb jedoch eins von den mit Stamm 5941 vorbehandelten Meerschweinchen mit einer sehr floriden Typhusinfektion und von den mit Paratyphus B vorbehandelten Tieren ging ein Tier ein und zeigte die Symptome einer mäßigen Peritonitis, die Plattenkultur blieb steril.

Der Versuch zeigt also, daß sowohl der Stamm 6006, wie auch 5941, letzterer allerdings in geringerem Maße, eine aktiv immunisierende Wirkung bezüglich Typhusbacillen ausüben, daß diese jedoch auch dem gleichzeitig herangezogenen Paratyphus B-Stamm zukommt.

Es entsteht nun die Frage, ob es sich bei den beschriebenen beiden Stämmen um paragglutinierende oder mitagglutinierende Bakterien handelt und in welcher Beziehung sie zu den Krankheitsfällen stehen. Schon oben wurde erwähnt, daß die agglutinatorischen Eigenschaften beider Stämme sich während einer 7 Monate langen Beobachtung weder

unter gewöhnlichen noch unter abgeänderten Kulturbedingungen oder nach Tierpassagen veränderten. Dieses Verhalten spricht mehr für Mitagglutination als für Paragglutination, jedoch wissen wir, daß auch das letztere Phänomen sich bisweilen längere Zeit unverändert hält. Für die ätiologische Bedeutung des Stammes 6006 spricht vor allem, daß dieser Stamm im Serum der Patientin bis zur Verdünnung 1 : 12800 agglutinierte. Von der ersten Patientin, aus deren Entleerungen der Stamm 5941 isoliert wurde, war Serum leider nicht zu erlangen.

---

#### Literaturverzeichnis.

Kuhn, Ph., und Woithe, Über Paragglutination. Dtsch. militärärztl. Zeitschr. 1909. Med. Klinik 1909. — Messerschmidt, Th., Ein paratyphusähnlicher Bacillus. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig. 60. — Paltauf, R., Die Agglutination. In Kolle-Wassermann, Handbuch der pathog. Mikroorganismen 2, 1. — Pfaunder, Über Gruppenagglutination usw. Münch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 75. — Uhlenhuth und Hübener, Infektiöse Darmbakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe einschl. Immunität. V. Die paratyphusähnlichen Bakterien (Varietäten). In Kolle-Wassermann, Handb. d. pathog. Mikroorg. 3, 1130 ff. — Zupnik, L., Über verschiedene Arten von Paratyphen und Fleischvergiftungen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 52, 513. 1906. — Zupnik, L., Über die differentialdiagnostische Bedeutung des Agglutinationstiters für Typhus und Paratyphus. Dtsch. med. Wochenschr. 1905, S. 1749. — Zupnik, L., Über gattungsspezifische Immunitätsreaktionen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 49, 447.

---

(Aus dem Pathologischen Institut [Prof. Dr. H u e t e r] und dem Bakteriologischen  
Untersuchungsamt [Dr. Zeißler] der Stadt Altona a. d. Elbe.)

## **Bakteriologische Leichenblutuntersuchungen mit besonderer Berücksichtigung der obligaten Anaerobier.**

Von  
**L. Rassfeld.**

Die größere Beachtung, welche die anaeroben Sporenbildner im Laufe der letzten Jahre gefunden haben, ließ systematische Untersuchungen über ihr Vorkommen in Leichen höher entwickelter Organismen, welche nicht an Gasödem gestorben sind, wünschenswert erscheinen. Die Bedeutung einiger apathogener Arten der anaeroben Sporenbildner (*Bac. putrificus* B i e n s t o c k u. a.) als Kadaverbacillen ist allgemein anerkannt, jedoch schwankt die Ansicht der Autoren in dieser Hinsicht über gewisse andere Arten: v. H i b l e r s<sup>5)</sup> Bacillen des malignen Ödems, seine Art XI [= *Bac. sporogenes* M e t s c h n i k o f f<sup>6)</sup>] = II. Art der Bacillen des malignen Ödems. Eugen Fränkel und J. Zeißler<sup>3), 10)</sup> und dem Fränkelschen Gasbacillus<sup>2)</sup> (= *Bacillus aerogenes capsulatus* Welch<sup>9)</sup>) = *Bacillus perfringens* der Franzosen<sup>8)</sup>]. Die Anaerobenflora faulender Meerschweinkadaver ist von Becker<sup>1)</sup> studiert worden. Er fand häufig den *Bacillus putrificus* B i e n s t o c k, den *Bac. putrificus verrucosus* und den *Bac. putrificus tenuis*, seltener die Art II der Bacillen des malignen Ödems und den Fränkelschen Gasbacillus und einmal den Tetanusbacillus, den *Bacillus amylobacter*, den *Bacillus makronofiliformis* und v. H i b l e r s Art IX.

Die vorliegende Arbeit soll über die Anaerobenflora der Menschenleiche berichten. Während bei den Beckerschen Untersuchungen<sup>1)</sup> die Meerschweinkadaver vor der Eröffnung und Entnahme der Materialproben 2, 3 und 4 Tage bei Zimmertemperatur liegen konnten, um die fortschreitende Entwicklung der Anaerobier im Gewebe nach verschiedenen Zeiträumen beobachten zu können, war das aus äußeren Gründen bei dem dieser Arbeit zugrunde liegenden menschlichen Leichenmaterial nicht möglich. Nur ausnahmsweise sind die Leichen später als 48 Stunden nach dem Tode sezirt worden. Die Leichen wurden in einem kühlen Keller aufbewahrt und boten naturgemäß zum Zeitpunkt der Sektion noch keinerlei Fäulniserscheinungen [im Gegensatz zu dem Material, das Becker<sup>1)</sup> bearbeitete]; nur in 2 Fällen wurde vermerkt, daß die Milz im Zustande beginnender Fäulnis war. Eine planmäßige bakteriologische Untersuchung des subcutanen Gewebes, der Peritoneal- und Pleurahöhlen mußte nach den Erfahrungen die Becker<sup>1)</sup> bei seinen entsprechenden Untersuchungen gemacht hat, unter diesen Bedingungen

von vornherein ergebnislos erscheinen und ist deshalb unterblieben. Als Ausgangsmaterial hat ausschließlich das Herzblut der Leichen gedient. Zur Zeit der Blutentnahme waren keine Zeichen vorhanden, um eine Bacilleninvasion post mortem durch direkte Überwanderung aus dem Darminhalt anzunehmen; nur das Vorhandensein solcher Keime war im Herzblut zu erwarten (von Krankheitserregern abgesehen), die intra vitam in nekrotischen Geweben, Geschwüren, ulcerierten Tumoren usw. gelebt hatten oder in inneren Hohlorganen, die mit der Außenwelt in Verbindung stehen (Verdauungs- und Respirationstraktus, Harnblase, Uterus usw.), wo traumatische oder pathologische Undichtigkeiten der Epidermis oder Schleimhautdecke ermöglichen, daß die dort lebenden Bacillen in das Lymphsystem und die Blutbahn übertreten.

Der Vollständigkeit halber wurde die Untersuchung nicht auf die anaeroben Sporenbildner beschränkt, sondern auf alle durch die moderne Bakteriologie kultivierbaren Bakterien und Kokken ausgedehnt.

Es wurden wahllos 400 Leichen untersucht, ein Teil der Leichen, welche von November 1919 bis April 1921 im Städtischen Krankenhaus zur Sektion gelangten. Nach Eröffnung des Herzbeutels umfaßte der Obduzent mit beiden Händen die Herzwurzel und luxierte das Herz nach vorn, so daß die Herzspitze aus dem eröffneten Thorax herausragte. Mit Jodtinktur wurde darauf die vordere Herzwand intensiv abgerieben und übergossen und das völlige Eintrocknen der reichlich aufgetragenen Jodtinktur abgewartet. Darauf wurden mit dem von Schottmüller<sup>7)</sup> angegebenen Herzpunktionsinstrument nach Möglichkeit 15 ccm Blut aus dem rechten Ventrikel entnommen, 3 ccm davon in ein Reagensglas mit 10 ccm Bouillon, 12 ccm in eine große Traubenzuckeragarröhre [Zeissler<sup>10)</sup>] gegeben und das Blutagargemisch in 4 Petrischalen ausgegossen. Zwei der so erhaltenen Traubenzuckerblutagarplatten wurden aerob, die beiden anderen sowie die Blutbouillon anaerob bei 37° 5 Tage lang im Maassenschen Apparat [Zeissler<sup>10)</sup>] bebrütet.

Die Ernte an aeroben Keimen entspricht qualitativ und quantitativ auf das genaueste den Befunden von F. W. Strauch<sup>7)</sup>, die an 2000 Leichen im Pathologischen Institut Eppendorf (Eug. Fränkel) gewonnen wurden. Die Übereinstimmung geht so weit, daß wir uns mit der Wiedergabe der tabellarischen Zusammenstellung begnügen und auf die entsprechenden von Strauch aus seinem Material gezogenen Schlußfolgerungen verweisen können. Nur die Strauchsche Deutung seiner Proteusbefunde können wir für unsere Untersuchungen nicht gelten lassen, weil unsere Untersuchungstechnik in diesen Fällen mit derselben Sicherung gegen Verunreinigungen gearbeitet hat wie in allen übrigen und wir uns nicht für berechtigt halten, diese Befunde für weniger richtig zu halten als alle anderen, nur weil ihre Deutung Schwierigkeiten bereiten könnte.

Von den anaeroben Sporenbildnern ist der Fränkelsche Gasbacillus in den meisten Fällen schon in den am Sektionstisch gegossenen Traubenzuckerblutagarplatten gewachsen, während alle übrigen Anaerobier erst nach mehrtägiger Bebrütung im Blutbouillonröhrchen (also erst nach Anreicherung) aufgingen. Hieraus müssen wir schließen, daß diese letzteren Keime immer nur in geringer Zahl, vielleicht nur in wenigen versporteten Exemplaren im Herzblut der Leichen zur Zeit der Sektion vorhanden waren.

Tabelle I bringt eine Übersicht über die positiven Bakterienbefunde aller untersuchten Fälle, geordnet nach der Art der gefundenen Keime und der Häufigkeit ihres Vorkommens.

Von allen Leichen war das Herzblut in 50% der Fälle steril.

Von den Leichen der Chirurgischen Abteilung war das Herzblut in 26% der Fälle steril.

Von den Leichen der Gynäkologischen Abteilung war das Herzblut in 12% der Fälle steril.

Weiter handelte es sich bei den positiven Bakterienbefunden der Leichen von der Chirurgischen und der Gynäkologischen Abteilung genau doppelt so oft wie bei allen übrigen Leichen um Keime, welche *intra vitam* keine pathogene Wirkung entfaltet hatten. Im ganzen stellten wir solche Keime in 14% aller Untersuchungen fest.

Tabelle I.

Übersicht über die positiven Blutbefunde bei 400 Untersuchungen (nach Art der Keime und der Häufigkeit ihres Vorkommens.)

		allein	mit anderen Keimen			Summa
			2 Arten	3 Arten	4 Arten	
Aero- bier	Streptokokken . . . . .	88	5			93
	Pneumokokken . . . . .	25				25
	Staphylokokken . . . . .	18				18
	Influenzabacillen . . . . .	3	(2)			3
	Typhusbacillen . . . . .	1				1
	Paratyphusbacillen A u. B . .	3				3
	Bact. pneumoniae (Friedländer)	2				2
	Bact. pyocyaneum . . . . .	2	(1)			1
	Bact. coli . . . . .	6	3			9
	Bact. Proteus . . . . .	11	3	1		15
	Actinomycespilz . . . . .	1				1
Anaero- bier	Fränkelscher Gasbacillus . .	9	9	(1)	1	19
	Tetanusbacillen . . . . .	1				1
	Kittscher Rauschbrandbacillus	1				1
	Bac. putrificus tenuis . . . . .	3	2			5
	Bac. putrificus Bienstock . .			1		1
	Bac. amylobacter . . . . .	1				1
	Streptococcus putridus . . . . .	(2)				

Positive Blutbefunde = 199  
50% aller Fälle.

## Übersicht über die Mischkulturen:

I. 2 Arten:	
mal	
3	Streptokokken mit Pneumokokken
2	Streptokokken mit Influenzabacillen
3	Bact. Proteus mit Streptokokken
3	Bact. coli mit Streptokokken
1	Bact. coli mit Staphylokokken
1	Fränkelscher Gasbacillus mit Pneumokokken
2	Fränkelscher Gasbacillus mit Bact. Coli
4	„ „ mit Bact. Proteus
1	„ „ Streptokokken
1	„ „ Bact. pyocyaneum
1	Bac. putrificus tenuis mit Streptokokken
1	„ „ „ mit Pseudo-Diphtheriebacillen.

## II. 3 Arten:

1	Bact. Proteus mit Pneumokokken und Staphylococcus aureus
1	Fränkelscher Gasbacillus mit Bac. putrificus Bienstock u. Streptok.

## III. 4 Arten:

1	Fränkelscher Gasbac. mit Streptokokken, Bact. Proteus u. Staphylococcus aureus.
---	---

Tabelle II gibt eine Übersicht über die im Herzblut gefundenen, als menschenpathogen allgemein anerkannten (mit Ausnahme des Streptococcus putridus) aeroben Keime, ohne Berücksichtigung von Bact. coli, Bact. pneumoniae Friedländer und des Bact. proteus vulgaris. Der Inhalt dieser Tabelle stimmt weitgehend mit dem analogen Material aus der Arbeit von Strauch<sup>7)</sup> überein und bedarf deshalb hier keiner weiteren Besprechung.

## Tabelle II.

Anatomische Diagnosen zu dem bakteriologischen Befund von

I. 1. Streptococcus longus seu erysipelatos.	
mal	
1	Arthritis chron. deformans (Kniegelenke, Erysipel).
1	Endocarditis verrucosa mitralis, Hydrothorax.
1	Endocarditis verrucosa acuta mitralis et aortica. Pleuritis adh.
1	Endocarditis aortica ulcerosa, Lungeninfarkte, Bronchitis chron.
1	Endocarditis mitralis chronica et acuta, Hyperplasie der Zungenfollikel.
2	Tonsillitis purulenta.
2	Tonsillitis ulcerosa.
1	Tonsillitis gangraenosa.
2	Otitis media (purulenta).
1	Hydrothorax bilateralis, Hydroperikard.
2	Hydrothorax, Pleuritis adh. Lungeninfarkte.
1	Hydrothorax dextra, geheilte Hysterectomie.
25	Pleuritis fibrinosa und Grippe.
1	Pleuritis fibrinosa dextra, incidierte Abscesse.
1	Pleuritis fibrinosa, septische Lungeninfarkte.
1	Pleuritis serofibrinosa, Furunkel am Hals.

mal

- 1 Pleuritis serofibrinosa, Elephantiasis der Haut des Unterschenkels.
  - 2 Eitrige Mediastinitis.
  - 1 Meningo-Encephalitis, Miliartbc.
  - 1 Kavernöse Lungenphthise, Pleuritis adh.
  - 1 Kavernöse Lungenphthise, Krebsknoten der Leber.
  - 4 Kavernöse Lungenphthise (Hydrothorax), tuberkulöse Darmgeschwüre.
  - 1 Tbc. des 1. und 2. Halswirbels, käsiger Absceß am vorderen Umfang des Foram. magnum.
  - 1 Ca. des Zungengrundes, Fisteln am Hals.
  - 1 Ulceröses Hautcarcinom am Hals.
  - 1 Magen-Ca., eitrige Peritonitis.
  - 1 Ulcus pylori, fistulöse Coxitis.
  - 1 Ulcus ventriculi permagnum.
  - 1 Ulcus jejuni.
  - 1 Carcinoma pylori, Erosionen der Magenschleimhaut.
  - 1 Oberschenkelamputation, Phlebitis, Periphlebitis purul. Eitrige Cystitis, Pyelonephritis.
  - 1 Multiple Abscesse. (Schulter, Arm, Rippenwand.)
  - 1 Großes Rachenulcus, eitrig infiltrierte Bauchwunde, Hydronephrose.
  - 1 Periproktitischer Absceß mit Perforation in das Rectum, Douglasabsceß, Pyelonephritis, Cystitis.
  - 1 Incisionswunde der Backe, Cystitis, Pyonephrose, Nierenabsceß.
  - 1 Wunde am Finger.
  - 3 Cystitis, Pyonephrose.
  - 1 Paravaginale Phlegmone.
  - 1 Paravaginale Phlegmone, Endocarditis verrucosa, Sepsis puerperalis.
  - 1 Paravaginale Phlegmone, Abscesse der Blasenwand, Pleuritis fibrinosa bilat.
  - 1 Supravaginale Uterusamputation, Absceß des rechten Parametriums.
  - 1 Totalexstirpation des Uterus.
  - 1 Sepsis post abortum, Endometritis puerperalis.
  - 1 Endometritis puerperalis necroticans.
  - 1 Endometritis purp. purulenta, diffuse eitrige Peritonitis, Perforation der Uteruswand.
- In Gesellschaft von Influenzabacillen.
- 2 Pleuritis fibrinosa, Grippe.
- In Gesellschaft von Streptococcus lanceolatus.
- 2 Pleuritis fibrinosa bilat. (1 mal Lungencarcinom).
- Fraktur des linken Oberschenkelhalses und des linken Radius.
- In Gesellschaft von Bac. emphys. (Fränkel), Bact. proteus vulg. und Bact. coli.

An anderer Stelle angeführt.

**2. Streptococcus mucosus.**

- 2 Pleuritis fibrinosa bilateralis.
- 1 Pleuritis fibrinosa, Lungenabscesse.
- 1 Pleuritis fibrinosa, Peritonitis adh.

**3. Streptococcus mitis seu viridans.**

- 1 Ca. coli mit Durchbruch nach Blase und Rectum.
- 1 Ca. Oesophagi, Magenfistel.
- 1 Ca., Duodenaltumor.
- 1 Peritonealecarcinose, Peritonitis serofibrinosa.

mal

- 1 Gangrän des Scrotums und der anstoßenden Haut.
- 1 Appendektomie, perforiertes Ulcus des Jejunums; Peritonitis fibrinosa.

#### 4. *Streptococcus lanceolatus*.

- 1 Meningitis cerebrospinalis.
- 18 Pleuritis fibrinosa und Grippe.
- 1 Pleuritis adhaesiva.
- 1 Bronchopneumonie beider Unterlappen.
- 1 Lungenemphysem, Ca. des Oesophagus mit Perforation in die Trachea.
- 1 Laparotomiewunde, diffuse eitrige Peritonitis, appendicitischer Absceß.
- 1 Maligner Tumor des Jejunums. Peritonitis adh.
- 1 Ca. der Portio (ulzeriert).

#### 5. *Streptococcus putridus*.

- 1 Eitrige diffuse Peritonitis, Absceß des Parametriums, Status puerp. uteri.
- 1 Peritonitis adh. Uterus puerp.

### II. 1. *Staphylococcus pyogenes aureus*.

- 1 Gesichtskarbunkelsepsis.
- 1 Unterlippenfurunkel, Pleuritis fibrinosa bil., septische Lungeninfarkte.
- 1 Muskelabsceß am Oberschenkel.
- 1 Multiple Abscesse.
- 1 Fibrinös-eitrige Meningitis, retrobulbäre Eiterung am linken Auge.
- 1 Endocarditis verrucosa acuta der Mitral- und Aortenklappe. Miliare Abscesse des Myokards. Eccema universale.
- 5 Pleuritis fibrinosa und Grippe.
- 1 Pleuritis adh. Bronchopneumonie beider Unterlappen, Bronchitis.
- 1 Thorakotomie, Peritonitis fibrinosa. Eitrige Beckenperitonitis.
- 1 Sepsis post abortum.
- 1 Endometritis puerperalis, embolische Lungenabscesse mit Nekrose der Pleura. Pleuritis serofibrin. bilater.
- 1 Endometritis puerperalis purulenta, Abscesse des Myokards, embolische Lungenabscesse, Pleuritis fibrinosa rechts. Nierenabscesse.
- 1 Supravaginale Uterusexstirpation, eitrige Salpingitis rechts, Peritonitis fibrinosa.

#### 2. *Staphylococcus citreus*.

- 1 Phlegmone an der linken Wange. Eitrige Parotitis rechts.

#### *Bact. pyocyaneus*:

- 1 Multiple Hautulcerationen, Pericarditis fibrinosa, Aktinomykose der rechten Pleura.

#### *Actinomycespilz*.

- 1 Pleuraaktinomykose, Thoraxfistel, Pleuritis adh. Ulcera und Abscesse der Haut.

Tabelle III zeigt die gefundenen Anaerobenarten mit Angaben über ihre differentialdiagnostischen, morphologischen, kulturellen, biologischen und tierpathogenen Eigenschaften nach dem Schema von Zeissler<sup>10</sup>). (Über Differenzierung, Isolierung und Artbestimmung ist dort nachzulesen.)



Tabelle III.

Name	Art	Begeißelung	Gramfärbung	Traubenzuckeragarplatte	Milch	Gelatine	Hirnbrei	Resistenz der Sporen gegen Siedehitze	Einfacher Tierversuch (Meerschwein)
Beneke	Bac. putrificus Bienstock . .	+++	++	V	×	×	■	üb.1 Std.	apathogen
Schneider	Bac. putrificus tenuis	+++	++	IIa u. III	×	×	■	üb.1 Std.	apathogen
Nikolaus	Bac. putrificus tenuis	+++	++	IIa u. III	×	×	■	üb.1 Std.	apathogen
Peter	Bac. putrificus tenuis	+++	++	IIa u. III	×	×	■	üb.1 Std.	apathogen
Dierks	Bac. putrificus tenuis	+++	++	IIa u. IIc	×	×	■	üb.1 Std.	apathogen
Arndt	Bac. putrificus tenuis	+++	++	IIa u. III	×	×	■	üb.1 Std.	apathogen
Thamm	Bac. amylobacter	+++	++	IIc	+++	○	□	5 Min.	apathogen
v. Krone	Tetanusbacillus	+++	++	IIa u. III	×	×	■	üb.1 Std.	Tetanus
Kreh	Kittscher Rauschbrandbacillus	+++	++	III u. IIa	+	×	□	30 Min.	blutig seröses Ödem Krankheitsbild II
20 Stämme	Fränkelscher Gasbacillus . . . .	○	+++	I	+++	×	□		klassisch. Gasbrand, Krankheitsbild I*)

Zeichenerklärung nach [Zeißler <sup>10</sup>].

Begeißelung:

- = unbegeißelt
- +++ = peritrich begeißelt

Gramfärbung:

- ++ = grampositiv bis gramlabil
- +++ = streng grampositiv

Traubenzuckeragarplatte:

Die Wuchsformen sind bei Zeißler <sup>10</sup> genau beschrieben

Einfacher Tierversuch: Die Zahlen entsprechen den verschiedenen Krankheitsbildern nach Zeißler <sup>10</sup>.

Milch:

- + = Jangsame Gerinnung
- +++ = stürmische Gerinnung
- ×
- Peptonisierung, vorher evtl. Gerinnung

Gelatine:

- = keine Verflüssigung
- ×
- Verflüssigung

Hirnbrei:

- = keine Schwärzung
- = Schwärzung der ganzen Masse

Tabelle IV bringt die Sektionsbefunde aller Fälle, bei denen anaerobe Sporenbildner im Blute nachgewiesen wurden. Bei keinem der 19 Fälle, bei denen der Fränkelsche Gasbacillus aus dem Herzblut gezüchtet wurde, hatte er im Leben eine pathogene Rolle gespielt,

\*) Nachdem die Prüfung der ersten 7 Gasbacillenstämmen deren Pathogenität für Meerschweine ergeben hatte, wurde bei den weiteren 13 Stämmen aus Sparsamkeitsrücksichten auf den Tierversuch verzichtet, um so mehr, als über 100 im hiesigen Laboratorium auf Tierpathogenität geprüfte Gasbacillenstämmen der verschiedensten Herkunft sich ausnahmslos pathogen erwiesen haben. Das schließt nicht aus, daß Gasbacillenstämmen, die unter ungünstigen Kulturbedingungen gehalten werden, vorübergehend apathogen sein können: sie werden dann gern als „unbewegliche Buttersäurebacillen“ bezeichnet. [Graßberger und Schattenfroh <sup>4</sup>], Kruse <sup>5</sup>].

Tabelle IV.

	Name	Alter J.	Zeit zw. Tod u. Sektion Std.	Abteilung	Bakterienbefund	
					in Reinkultur	zusammen mit
1	Vöge . . . .	22	18	Gynäkol.	<b>Fränkelscher Gasbac.</b> ( <i>Bac. phlegm. e m p h y s.</i> )	
2	Lattke . . .	66	25	Chirurg.	„	
3	Berendsen .	62	29		„	
4	Henning . .	28	20	Gynäkol.	„	
5	Kreuer . . .	32	19		„	
6	Zimmer . . .	48	21		„	
7	Herloff . . .	58	31		„	
8	Anders . . .	54	24	Chirurg.	„	
9	Rickhoff . .	47	22	„	„	
10	Schmeling .	36	7		„	<i>Streptoc. lanceolatus</i>
11	Harbeck . . .	43	10		„	<i>Hämolyt. Streptok.</i>
12	Larm . . . .	30	28	Gynäkol.	„	<i>Bact. coli</i>
13	Herwig . . .	59	24	Chirurg.	„	<i>Bact. coli</i>
14	Buddig . . .	68	49	„	„	<i>Bact. pyocyaneus</i>
15	Schaub . . .	69	45		„	<i>Bact. proteus vulgaris</i>
16	Schlenken .	53	14	„	„	<i>Bact. proteus vulgaris</i>
17	Gottsche . .	42	16	„	„	<i>Bact. proteus vulgaris</i>
18	Bosselmann.	41	17	„	„	<i>Bact. proteus. vulgaris</i> <i>Staphyloc. aureus</i> <i>Hämolyt. Streptok.</i>
19	Borstel . . .	83	14		„	<i>Bact. proteus vulgaris</i>
20	Bencke . . .	40	5	„	<b>Fränkelscher Gasbac.</b> <b>Bac. putrific. Bienstock</b>	<i>Hämolyt. Streptok.</i>
21	Nikolaus . .	32	20	Gynäkol.	<b>Bac. putrificus tenuis</b>	<i>Pseudodiphtheriebac.</i>
22	Schneider . .	24	41	Chirurg.	dto.	<i>Hämolyt. Streptok.</i>

Anaerobier.

Anatomische Diagnose

- Diffuse eitrige Peritonitis, Endometritis puerperalis necroticans mit Nekrose der ganzen Uteruswand und Perforation.
- Laparotomiewunde, Anus praeter naturalis. Meteorismus des Darms, Cholecystitis ulcerosa, Peritonitis.
- Ulceriertes Ca. des Magens mit Schrumpfung und Durchwachsung in das Querkolon.
- Diffuse eitrige Peritonitis, Endometritis puerperalis, Absceß des rechten Ovariums.
- Lungenphthise (eitergefüllte Kavernen), Pleuritis adhaesiva, Darmtuberkulose, verkäste Mesenterialdrüsen.
- Lungentuberkulose, Empyem der linken Pleurahöhle. Amyloid der Nieren, der Leber, der Darmschleimhaut. Darmtuberkulose.
- Bronchopneumonie beider Unterlappen, Bronchitis, Cystitis, Blasenfistel, periurethraler Absceß, Pyelitis, Nierenabscesse.
- Laparotomiewunde, Cholecystektomie, Carcinose der retroperitonealen Drüsen, Carcinom des Pankreaskopfes.
- Laparotomiewunde, Appendektomie, Peritonitis diffusa fibrinosa, Pleuritis adhaes. Hyperämie und Ödem der Lunge.
- Ca. der Portio (ulceriert) mit Übergang auf die Blase. (Serosa des Rectums mit Uterus- und Beckenwand verklebt, die Portio in großer Ausdehnung geschwürig zerfallen.) Blasencheidenfistel, Cystitis, Thrombose der Vena iliaca d.
- Douglasabsceß, Cystitis, Pyelonephritis, Periproktitischer Absceß mit Perforation in das Rectum. Thrombose des Plexus pudendus. Lungenembolie.
- Diffuse eitrige Peritonitis (Magen und Därme stark gebläht, untereinander vielfach verwachsen und mit eitrig-fibrinösen Auflagerungen versehen). Endometritis puerperalis necrotica, Ovarialabsceß rechts.
- Ulceröser Tumor des Gaumens und Zungengrundes, Carcinom! Eitrige Bronchitis, Lungenemphysem, Pleuritis adh. d. Magenfistel.
- An beiden Unterschenkeln ausgedehnte Geschwüre! Hydrothorax bilateralis, Lungenemphysem, Perihepatitis adhaesiva, braune Atrophie des Herzens. Sklerose der Aorta.
- Cystitis necroticans. Apoplexie cerebri, eitrige Bronchitis, Pleuritis adh. d; Uterusmyom.
- Cystocarcinom beider Ovarien, ulcerierte Metastasen des Uterus und des Peritoneums (die Organe des Beckens sind in großen derben Tumor verwandelt). Bronchopneumonie des linken Unterlappens. Ödeme, Ascites.
- Periostaler Absceß im linken Oberarm, ausgehend von Markhöhlenabsceß (nach altem Trauma, Kriegsverletzung?). Akute eitrige Schultergelenkentzündung. Hypostatische Pneumonie mit Abscessen. Glomerulose Nephritis.
- Muskelabscesse am Oberschenkel, Ascites, Lungenabscesse, Nierenabscesse, acuter Milztumor.
- Bronchopneumonie (Lungen: graue Entzündungsherde) kongenitale Lebercysten, multiple Myome des Magens und der Scrotalhaut. Gallensteine. 1 Nierenstein. Milz im Zustand beginnender Fäulnis!
- Wunde am Finger der rechten Hand durch Dornverletzung. Hyperämie der Organe.
- Laparotomiewunde, diffuse eitrige Peritonitis, Status puerperalis uteri.
- Pleuritis fibrinosa bilateralis, Peritonitis diffusa purulenta. Ulcus jejuni. Erosionen der Duodenalschleimhaut, akuter Milztumor.

Tabelle IV

	Name	Alter J.	Zeit zw. Tod u. Sektion Std.	Abteilung	Bakterienbefund	
					in Reinkultur	zusammen mit
23	Peter . . .	13	43		<b>Bac. putrificus tenuis</b>	
24	Dierks . . .	67	23	Chirurg.	„	
25	Arndt . . .	38	47	„	„	
26	Thamm . .	75	18		<b>Bac. amylobacter</b>	
27	v. Krone .	60	19	Gynäkol.	<b>Tetanusbacillen</b>	
28	Kreh . . .	36	62	Chirurg.	<b>Kittscher Rauschbrand- bacillus</b>	

Tabelle

	Name	Alter in Jahren	Zeit zw. Tod u. Sektion Std.	Abteilung	Bakterienbefund	
					in Reinkultur	zusammen mit
1	Witt . . .	40	33	Chirurg.	<b>Bact. proteus vulgare</b>	
2	Muschel . .	63	52	„	„	
3	Einfeldt . .	18	26	„	„	
4	Albers . .	55	26	„	„	
5	Kuaflar . .	68	22		„	
6	Proll . . .	44	22		„	
7	Kolzer . . .	57	17	Chirurg.	„	
8	Engel . . .	88	15	„	„	
9	Riechert . .	74	56	„	„	
10	Hoffmann .	38	10	„	„	
11	Dittmer . .	74	35		„	
12	Schulze . .	24	12	Chirurg.	„	<b>Hämolyt. Streptok.</b>

**Anaerobier. (Fortsetzung.)**

Anatomische Diagnose

Lungentuberkulose mit Kavernen, Darmtuberkulose. (Därme: zahlreiche konfluierende Geschwüre.)  
 Ca. recti ulcerosum, Anus praeternatur. Metastasen der Leber, Thrombose der Vena cava. Thoracotomie, großer Gangränherd des rechten Unterlappens (an der Grenze von Ober- und Mittellappen ist eine orangegroße Absceßhöhle, die mit stinkendem Eiter gefüllt ist).  
 Pleuritis adh. sinistra, Herzverfettung, braune Atrophie der Leber, alter ausgeheilter Spitzenerd rechts. Gallensteine; Milzfäulnis!  
 Laparotomiewunde nach Portiocarcinom (Operation nach Wertheim), Hysterektomie, Fettembolie.  
 Laparotomiewunde. Darmquetschung in eine Bauchhernie durch Pferdebiß, eitrige Peritonitis.

V.

Anatomische Diagnose

Laparotomiewunde, Appendektomie, Peritonitis fibrinosa, frische Blutung in die Bauchhöhle, Bronchitis.  
 Thoracotomie, Rippenresektion, Empyem der rechten Pleurahöhle, Pleuritis fibrinosa sinistra, Hyperplasie aller Lymphdrüsen, des lymphadenoiden Gewebes. Infiltration der Leber, der Nieren. Aleukämische Symptome.  
 Periostales Femur-Sarkom, nach außen ulcériert (geschwürig zerfallen, eitrige Oberfläche).  
 Bronchopneumonie beider Unterlappen. Bronchitis. Allgemeine Anämie der Organe.  
 Laparotomiewunde, Kardia-Ca. mit Übergang auf den Oesophagus und Verwachsung mit dem linken Leberlappen. (Im Kardierteil sitzt ein geschwürig zerfallener weicher Tumor.)  
 Lebereirrhose. Pleuritis adhaesiva. Lungenödem.  
 Eitrige Beckenperitonitis. Ca. des Pylorus, bronchopneumonische Herde des linken Unterlappens, Cystitis; Kyphoskoliose der Wirbelsäule.  
 Anthrakose der Lungen mit Erweichung. Ulcera des Gaumens und der Epiglottis. Perihepatitis fibrosa luetica.  
 Laparotomiewunde, Abscesse und Gangränherde beider Unterlappen. Nekrose der Pleura und Pleuritis fibrinosa rechts. Magenresektion, Gastroenterostomie.  
 Cystitis, Tuberkulose des rechten horizontalen Schambeinastes mit Absceß und Fistel. — Atrophie des Herzens, Lungenödem, Bronchitis, Nierencysten, Lebercysten, Atrophie der Leber und des Pankreas.  
 Pyelitis, Cystitis, Balkenblase mit Divertikeln. Blasenfistel, Hydronephritische Nierenatrophie. Kavernome der Leber; Osteoporose der Rippen. Pleuritis adh. d. Herzdilatation. Thoracotomie links; Pleuritis seropurulenta links. Endometritis puerperalis, Ulcus der Cervicalschleimhaut. Diffuse eitrige Peritonitis. Douglasabsceß.  
 Diffuse eitrige Bronchitis, Lungenemphysem, braune Atrophie der Leber; chronische Cystitis, Gallensteine.  
 Pleuritis fibrinosa dextra. Einige linsengroße Substanzverluste der Magenschleimhaut. Erweichter maligner Tumor der rechten Beckenschaufel.

Tabelle V

	Name	Alter in Jahren	Zeit zw. Tod u. Sektion Std.	Abteilung	Bakterienbefund	
					in Reinkultur	zusammen mit
13	Möller . . .	65	19	Chirurg.	Bact. proteus vulgaris	Hämolyt. Streptok.
14	Herdmann . .	53	22		..	Ahämolyt. Streptok.
15	Grube . . . .	26	27	Gynäkol.	..	Streptoc. lanceolatus u. Staphyloc. aureus
1	Harder . . .	66	24	Chirurg.	<b>Bact. coli</b>	
2	Funke . . .	40	23	..	..	
3	Stabs . . . .	12	6		..	
4	Hellwig . . .	68	5		..	
5	Nottrodt . .	35	22		..	
6	Dahnke . . .	57	48	Chirurg.	..	
7	Meyer . . . .	75	25	..	..	Streptoc. viridans
8	Graffenberg.	72	10	..	..	Streptoc. viridans
9	Körner . . .	23	40		..	Ahämolyt. Streptok.
1	Rickers . . .	59	24	Chirurg.	<b>Bact. pneumoniae Friedländer</b>	
2	Wiedemann.	41	22	..	..	
	Petersen . .	66	12	..	atypisches Bact. coli	
	Albrecht . .	71	31	..	unbekannte aerobe gram- positive Stäbchen	

sondern ist vielmehr ebenso wie der Bac. putrificus tenuis, der Bac. putrificus Bienstock und der Bac. amylobacter durch traumatische oder pathologische (vielleicht auch chirurgisch-operative?) Verletzungen der Epidermis oder der inneren Schleimhäute in den Körper eingedrungen. Der anatomische Befund dieser Fälle deckt diesen Zusammenhang mit

setzung).

Anatomische Diagnose

itonitis fibrino-purulenta. Pleuritis adh. Lungenabsceß links. Sklerose der Aorta und Nieren; braune Atrophie der Leber.

rothorax bilateralis; diffuse eitrige Peritonitis mit abgekapselten Abscessen. Ulceriertes Uteruscarcinom (Portio) mit Übergang auf die Vagina. Nierenabscesse, Ödem des rechten Beins.

is post abortum, incidierte Abscesse beider Hüftgelenke, akuter Milztumor, Nierenabscesse, Absceß des linken Parametriums, eitrige Phlebitis der Beckenvenen. Decubitus.

el am rechten Bein, Fußgelenkseiterung; Nephritis chron. Cystitis. Ödeme, Ascites. Hydrothorax bilater. Perikarditis, Lungenemphysem.

rotomienarbe mit Darmfistel (nach Uterusexstirpation) Peri- und Parametritis adh.; Pyometra (Fehlen der rechtsseitigen Adnexe), Vereiterung des linken Hüftgelenks. Abgekapseltes Pleuraempyem links (11 zäher grüner Eiter). Abscesse des linken Unterlappens.

erplasie der Tonsillen und Milzfollikel! (sehr stark zerklüftete und ulcerierte Tonsillen). Ascites, Hydrothorax bilateralis, epikardiale Blutungen, Herzdilatation, Pleuritis adh. Lungenödem, Hirnödem. Glomerulitis acuta.

ständiger Choledochusverschluß durch malignen Tumor. Ca. des Pankreaskopfes; Erweiterung des Ductus choledochus cysticus und der intrahepatischen Gallengänge. Ca. Metastasen der Leber (Ikterus), Balkenblase.

ritis adh., Atrophie des Herzens, Lungentuberkulose. Käsiges Absceß zwischen Milz und Zwerchfell. Magenkatarrh. Darmtuberkulose mit Verwachsung der Schlingen, Anämie und Ödem des Gehirns.

racotomie, Rippenresektion, Empyem der rechten Pleurahöhle, Lungenkollaps. Gallensteine.

rotomiewunde; Peritoneal-Carcinose; Peritonitis serofibrinosa, Magenulcus. Hydrothorax sin., ca. 40 Gallensteine.

ritis adh. d., Carcinoma coli mit Durchbruch nach der Blase und dem Rectum, alter Kalkherd der Leber. Cystitis. Prostatahypertrophie.

me. Ascites, Hydrothorax bilateralis. Lungentuberkulose links. 3 Kavernen mit Käseherden, Hydropneumothorax, Amyloid der Milz, der Leber, der Magen- und Darm-schleimhaut. Amyloidnephrose mit Schrumpfung.

ritis adh., zerfallenes Rectumcarcinom mit Absceß am Beckenboden, Schleimhautpolypen im Kolon. Cystitis.

iffe Pneumonie des rechten Unterlappens, Bronchitis, Bronchiektasien, braune Atrophie der Leber. Hydronephrose. Carcinoma portionis uteri, Blasenscheidenfistel. Cystitis.

gmone am Gesäß, Pleuritis adh. Perihepatitis fibrosa.

osophagi mit Verwachsung mit dem Lungenhilus. Magenfistel, Pleuritis adh. bilateralis Bronchopneumonie.

größerer oder geringerer Deutlichkeit auf. Das gilt auch für den im Fall „Kreh“ aus dem Herzblut gezüchteten Kittschen Rauschbrandbacillus, doch muß hier unentschieden bleiben, ob dieser in der Veterinärpathologie eine große Rolle spielende Anaerobier durch den Biß des Pferdes in das menschliche Gewebe von außen eingebracht oder durch

eine dabei entstandene Verletzung des Darmes aus dem Darminhalt des betreffenden Menschen in das geschädigte Darmgewebe oder das Peritoneum eingewandert ist. Das Vorkommen des Kittschen Rauschbrandbacillus im normalen Darminhalt des Menschen ist zwar bis jetzt nicht nachgewiesen worden, wohl aus Mangel besonders darauf gerichteter Untersuchungen mit leistungsfähiger Methodik, jedoch durchaus möglich, weil schon wenige Untersuchungen über die Anaerobenflora des Säuglingsstuhles das Vorhandensein ähnlicher Anaerobier ergeben haben. (Zeissler und Käckell, erscheint später.)

Der im Herzblut des Falles „v. Krone“ gefundene Tetanusbacillus kann nur durch Manipulationen bei der 6 Stunden vor dem durch Fettembolie erfolgten Tode, das ist 25 Stunden vor der Sektion ausgeführten Totalexstirpation nach Wertheim zugleich mit dem Fett in die Blutbahn gelangt sein und dürfte aus dem geschwürig zerfallenen Portiocarcinom stammen.

Analoge anatomische Diagnosen unter dem Gesichtspunkt der Verletzung der äußeren Haut bzw. des inneren Schleimhautüberzuges durch Traumen, pathologische Prozesse (Geschwüre, ulcerierte Tumoren usw.) bieten die Fälle der Tabelle V, bei denen *Bact. proteus*, *Bact. coli* und *Pneumobacterium* (Friedländer) aus dem Herzblut gewachsen sind. Dem Übertritt dieser Keime in die Blutbahn des Menschen liegen somit vielfach dieselben Ursachen zugrunde, wie dem Übertritt der anaeroben Sporenbildner, soweit es sich bei letzteren nicht um Fälle von Gasödem handelt.

#### Literaturverzeichnis.

<sup>1)</sup> Becker, L., Die Anaerobenflora des Meerschweinkadavers und die Bedeutung für die Rauschbranddiagnose durch den Tierversuch am Meerschwein. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere. — <sup>2)</sup> Fränkel, Eug., Über Gasphegmonen. Hamburg 1893, Verlag Leop. Voss. — <sup>3)</sup> Fraenkel, Eug., u. Johannes Zeissler, Die Differenzierung pathogener Anaerobier. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 2. — <sup>4)</sup> Grassberger u. Schattenfroh, Über Buttersäurebacillen. Arch. f. Hyg. **37**. 1900; **42**. 1902; **48**. 1904; **60**. 1907. — <sup>5)</sup> v. Hübner, Emanuel, Untersuchungen über die pathogenen Anaerobier. Jena 1908, Gustav Fischer. — <sup>6)</sup> Kruse, Einführung in die Bakteriologie. Berlin u. Leipzig 1920, Vereinigung wissenschaftl. Verleger. — <sup>7)</sup> Strauch, F. W., Über bakteriologische Leichenblutuntersuchungen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **65**. 183. 1910. — <sup>8)</sup> Weinberg et Séguin, La gangrène gazeuse. Paris 1918, Masson Co. — <sup>9)</sup> Welch and Nuttall, A gas-producing bacillus (*Bac. aerogenes capsulatus*). Bull. of the Johns Hopkins hosp. 1892. — <sup>10)</sup> Zeissler, J., Menschl. Wundinfektionen und Tierseuchen. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere. **21**. Heft 1 u. 2. 1920. Monographie: Richard Schoetz, Berlin.



(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin. Direktor: Prof. C. Flüggc.)

## **Der Einfluß von Wandkonstruktion und Heizung auf die Wärmeökonomie von Gebäuden in hygienischer und wirtschaftlicher Beziehung.**

(Erste Mitteilung.)

Von  
**A. Korff-Petersen,**      und      **W. Liese,**  
Abteilungsvorsteher           Assistent  
am Institut.

Mit 13 Textabbildungen.

### **I. Bisher vorliegende Untersuchungen über die Bedeutung von Wärmeleitung und Wärmekapazität für die Wärmeökonomie der Häuser.**

Das Wohnhaus soll seine Bewohner nicht nur gegen die Unbilden der Witterung im allgemeinen schützen, sondern es soll auch in der Lage sein, die Temperaturen der Innenräume möglichst unabhängig zu machen von plötzlichen oder periodischen Schwankungen der Außentemperatur, wie sie der Wechsel der Tages- und Jahreszeiten mit sich bringt.

Die Temperatur der Raumluft soll möglichst konstant sein und sich in ihrer Schwankung in Grenzen bewegen, die etwa zwischen 17° und 22° liegen. Die Mauern müssen daher im Sommer den Innenraum vor zu schneller und starker Erwärmung schützen und ihn im Winter vor zu starker Abkühlung sichern. Dabei sollen sie selbst nicht durch zu große Wärme- bzw. Kältestrahlung lästig fallen.

Diesen hygienischen Anforderungen konnte früher verhältnismäßig leicht entsprochen werden. Da man auf die Wirtschaftlichkeit eines Hauses in wärmeökonomischer Beziehung und auf die Billigkeit der Bauausführung nicht einen so großen Wert zu legen brauchte wie jetzt, konnte man beim Bau eines Wohnhauses unbedenklich die Stärke der Mauern so bemessen, daß neben der notwendigen Standfestigkeit ein genügender Wärmeschutz ohne weiteres gewährleistet war. Heute dagegen muß man sein Augenmerk in erster Linie darauf richten, daß eine möglichst große Baustoff- und Arbeitersparnis erzielt wird, daß aber trotzdem der Wärmeschutz ein ausreichender bleibt.

Besondere Schwierigkeiten ergeben sich für den Kleinhausbau. Das Kleinhaus ist nur bei größter Sparsamkeit in der Ausführung

existenzfähig. Andererseits sind aber die Bedingungen für den Wärmeschutz beim Kleinhaus wegen der verhältnismäßig großen Oberfläche der Außenmauern erheblich ungünstigere als beim Großhaus. Es muß daher schon beim Bau des Hauses darauf gesehen werden, zwar möglichst billige Baustoffe und vorzugsweise solche zu verwenden, bei deren Herstellung möglichst wenig Kohle verbraucht wird, dabei aber doch die Wände und die Heizanlagen so auszugestalten, daß auch bei der Beheizung der Wohnungen mit den Kohlenvorräten so sparsam wie möglich umgegangen werden kann. Andernfalls würden etwaige Ersparnisse beim Bau des Hauses später durch hohe Heizkosten sehr bald wieder verlorengehen.

Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, die Wände und Heiz-einrichtungen so herzustellen, daß sich die Räume bei möglichst geringem Brennstoffbedarf rasch bis zur hygienisch notwendigen Temperatur anheizen lassen, und daß nach Aussetzen der Heizung die Raumtemperatur noch möglichst lange auf einer zuträglichen Höhe bleibt. Bei möglichst geringer Wärmeleitung durch die Mauern muß also ein hinreichend großer Wärmespeicher vorhanden sein.

Die beiden Faktoren: Wärmeleitung und Wärmespeicherung müßten also bei der Bewertung einer Bauweise gleichmäßig in Rechnung gezogen werden. Dies ist aber augenscheinlich bisher nicht der Fall gewesen. In der Technik ist vielmehr das Augenmerk vorwiegend auf das Wärmeleitvermögen der Baustoffe gerichtet worden. Rietschel hat gestützt auf die Versuche von Péclet Wärmedurchgangszahlen für die verschiedensten Baustoffe angegeben, die in den weitesten Kreisen Anerkennung gefunden haben. Neuerdings sind besonders aus dem Institut für technische Physik und dem Forschungsheim für Wärmewirtschaft in München sehr eingehende und sorgfältige Arbeiten über die für den Wärmeverlust durch Leitung in Betracht kommenden Größen hervorgegangen. Die Ergebnisse dieser Forschungen sind kürzlich von H e n c k y in seiner Schrift „Die Wärmeverluste durch ebene Wände“<sup>1)</sup> in klarer und übersichtlicher Weise zusammengestellt worden.

Der Einfluß der Wärmespeicherung und vor allen Dingen die Wechselwirkung zwischen Wärmeleitung und -speicherung ist demgegenüber viel weniger eingehend behandelt worden. Zwar ist auf die hygienische Bedeutung der Wärmespeicherung in den Wänden in allgemeiner Form schon wiederholt hingewiesen worden. Vor allem haben Flügge und Nußbaum die Vorteile und Nachteile dieser Eigenschaft des Baumaterials vielfach besprochen. Genauere zahlenmäßige Untersuchungen über die Größe des Einflusses liegen aber bis jetzt nicht vor.

<sup>1)</sup> München-Berlin 1921. R. Oldenbourg Verlag.

Auch von seiten der Heizungstechniker ist die Bedeutung der Wärmespeicherung zwar häufig erörtert worden. Der Gesichtspunkt, von dem aus sie das Problem betrachten, ist aber von dem des Hygienikers einigermaßen verschieden, da die Techniker ihr Hauptaugenmerk darauf richten, wie unter gegebenen Verhältnissen eine möglichst große Brennstoffersparnis erzielt wird, während der Hygieniker das Wohlbefinden der Bewohner in den Vordergrund stellt.

Schon Péclet (*Traité de la chaleur*, deutsch von Hartmann 1860) macht einige Angaben über die durch das Auskühlen der Mauern verlorene Wärme bei Unterbrechung der Heizung, ohne jedoch auf Einzelheiten einzugehen. In ähnlicher Weise ist in späteren Lehrbüchern des Heizungs- und Lüftungsfaches diese Frage vielfach auch einfach dadurch erledigt, daß man bei Berechnung der notwendigen Wärmemenge für die Auffüllung des Wärmespeichers gewisse aus der Erfahrung sich ergebende Zuschläge als nötig angab, während der Einfluß des Wärmespeichers auf den Verlauf der Anheiz- und Abkühlungskurve kaum Berücksichtigung fand. Eine zur Berechnung derartiger Zuschläge dienende Formel ist z. B. von Rietschel (*Leitfaden zum Berechnen und Entwerfen von Lüftungs- und Heizungsanlagen*. 3. Aufl. 1902. S. 151) angegeben.

Eingehender behandelt Gramberg (*Heizung und Lüftung von Gebäuden* 1909, S. 118ff.) die Frage der Wärmespeicherung. Er gelangt zu dem Ergebnis, daß hinsichtlich der Brennstoffersparnis verhältnismäßig ungünstige Bedingungen vorliegen, wenn die Masse eines Gebäudes im Verhältnis zur Wärmetransmission groß ist. Freilich ist dann die Abkühlung während der Heizpause verhältnismäßig nur gering, was vom hygienischen Standpunkt aus zumeist wünschenswert ist. Nur bei sehr großen Gebäudemassen bieten diese einen gewissen Vorteil im heizungstechnischen Sinne, indem dann das Einschleiben einer Heizpause wirtschaftlich nicht wesentlich ungünstig wirkt. Auch Dietz (*Lehrbuch der Lüftungs- und Heizungstechnik* 1920, S. 281ff.) behandelt die Frage eingehend. Die Autoren stützen sich wesentlich auf die von Krellsen. (*Ges.-Ing.* 1907, S. 10ff.) und Recknagel (*Sitzungsber. d. kgl. bayr. Akad. d. Wissensch.* 31, H. 2, 1901. S. 79ff.) auf Grund von Versuchen und Berechnungen gefundenen Ergebnisse. Recknagel geht bei seinen Berechnungen von der Fourierschen Theorie aus, während Krell seine Beobachtungen an Thermometern auf geheizte Räume überträgt und den Begriff des Abkühlungskoeffizienten  $\beta$  einführt. Darunter versteht er die in Stunden ausgedrückte Zeit, welche verfließt, bis die Anfangstemperaturdifferenz eines Raumes oder Gebäudes zwischen innen und außen bei gleichbleibender Außentemperatur sich auf die Hälfte vermindert. Diese Zeit soll nach Krell bei demselben Körper immer gleich sein, von welcher Anfangstemperatur man auch ausgeht.

Da der Faktor  $\beta$  nicht nur die Wärmetransmission, sondern auch die Wärmespeicherung eines Wohngebäudes berücksichtigt, würde er zur vergleichenden Charakteristik von Gebäuden sehr geeignet sein. Es wird aber später darauf eingegangen werden, daß die Krellschen Annahmen nur angenähert richtig sind, worauf übrigens schon de Grahl hingewiesen hat. Die Recknagelschen Berechnungen sind ebenfalls von de Grahleiner Kritik unterzogen (Ges.-Ing. 1907, Festnummer, S. 26ff.). Er weist darauf hin, daß diese Berechnungen von Voraussetzungen (Beharrungszustand usw.) ausgehen, die von den für Wohnräume tatsächlich gegebenen Verhältnissen zu sehr verschieden sind.

Diese Literaturlaufzählung, die keineswegs Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, zeigt, von wie vielen Seiten das Problem der Wärmespeicherung und deren Einfluß auf Anheizung und Abkühlung von Gebäuden bereits bearbeitet ist. Während man aber bezüglich der Frage der Wärmeleitung von einem gewissen Abschluß der Untersuchungen reden kann — nur für neuauftauchende Baustoffe sind die Wärmeleitahlen neu zu bestimmen —, sind für die Wärmespeicherung allgemein gültige Schlüsse noch nicht gezogen. Wir sind noch nicht in der Lage, vor auszubestimmen, wie sich ein Haus bei unterbrochener Heizung, die doch in der Praxis die Regel bildet, hinsichtlich der Geschwindigkeit des Anheizens bzw. Abkühlens verhalten wird. Insbesondere ist die Frage, ob es möglich sei, schon beim Bau des Hauses darauf Bedacht zu nehmen, die wärmespeichernden Teile so zu den schlecht wärmeleitenden anzuordnen, daß ein genügend großer Wärmeverrat vorhanden ist, um eine zu schnelle Auskühlung des Raumes während des Ruhens der Heizung in der Nacht zu verhüten, wobei aber von der gespeicherten Wärme nicht zu viel ungenutzt nach außen abfließen soll, eingehender unseres Wissens noch nicht behandelt worden. Auch haben wir in der Literatur keine Hinweise darauf gefunden, ob etwa bei verschiedenen Heizsystemen auch verschiedenartige Anordnungen der einzelnen in ihrem thermischen Verhalten verschiedenen Mauerteile zweckmäßig seien.

Kurze Hinweise auf die Bedeutung dieser Frage liegen freilich vor. So schlägt Nussbaum neuerdings zum Temperaturlausgleich vor, den inneren Teil der Wände aus wärmespeichernden Stoffen zu machen und ihn außen mit einem Mantel aus schlecht wärmeleitendem Material zu umgeben (Hygiene des Wohnhauses 1909, S. 278 und 279), während er früher größeren Wert darauf legte, den Innenteil aus besonders schlechten Wärmeleitern auszubilden, um ein schnelles Anheizen zu ermöglichen (Bau und Einrichtung von Kleinwohnungen 1901, S. 119). Hencky (Bayr. Ind.- u. Gewerbebl. 1909, Nr. 7/8) scheint mehr dafür zu sein, den Wärmeschutz innen anzubringen. Einer von uns (Korff-

Petersen, Z. f. Hyg. 89) hat einmal angedeutet, daß es vielleicht vorteilhaft sein könnte, einen inneren Mauerkerne aus wärmespeichernden Stoffen zu bauen und diesen beiderseits mit Wärmeschutzstoffen zu umgeben<sup>1)</sup>. Alle diese verschiedenen Anordnungen müssen aber für das Ansteigen und Absinken der Raumtemperatur ganz verschiedene Kurven ergeben, und ganz verschiedene Wärmemengen werden dabei nutzbringend gespeichert bzw. verloren werden.

Es kann daher keine erschöpfende Charakteristik einer Wandkonstruktion in wärmeökonomischer Hinsicht sein, wenn nur ihre Wärmedurchgangszahl angegeben wird, wie das in Prospekten von Baufirmen üblich ist. Für die Gültigkeit der Wärmeleit- und Durchgangszahlen ist nämlich der Beharrungszustand des Wärmeaustausches Voraussetzung. Dieser besteht aber in Wirklichkeit nie.

Beim Beharrungszustand wird alle einem Raume zugeführte Wärme restlos an die Außenluft abgegeben. Die Temperatur der Raumluft verändert sich also nicht, und im Innern der Wände besteht ein unveränderliches Wärmegefälle von innen nach außen. In Wirklichkeit aber ist das Wärmegefälle in Hausmauern infolge des unterbrochenen Betriebes der Heizung und der Schwankungen der Außentemperatur immer ein ungleichförmiges. Es wird während der ganzen Anheizzeit eine beträchtliche, freilich im Laufe der Zeit immer kleiner werdende Wärmemenge zur Erwärmung der Wände verbraucht. Ein großer Teil dieser Wärme geht an die Außenluft verloren. Unter gewissen Umständen wird es freilich zu einer teilweisen Umkehrung des Wärmegefälles kommen, so daß ein Rückstrom eines Teiles der in den Wänden aufgespeicherten Wärme an die Raumluft erfolgt. Dies tritt dann ein, wenn nach Aussetzen der Heizung der größte Wärmeabfluß aus dem beheizten Raume nicht durch die Wände selber hindurch, sondern auf andere Weise (Fenster, Türen, Fußboden, Decken) stattfindet, so daß die Temperatur der Raumluft unter die der Umfassungs-

<sup>1)</sup> Nussbaum wirft mir daraufhin in seinem Aufsatz: Vorzüge und Nachteile des Wärmespeichers der Gebäudewände (Sitzungsber. d. Arbeitsaussch. im Reichsverband zur Förderung sparsamer Bauweise 1920, Heft 5) vor, ich hätte den Wert des Wärmespeichers einseitig überschätzt, ohne daß er dafür im einzelnen Beweise anführt. Zwischen seinen allgemeinen Ausführungen in diesem Aufsatz und den meinigen in der Arbeit „Neuere Baustoffe und Ersatzbauweisen“ kann ich wenigstens keinerlei Widerspruch entdecken. Die von ihm erwähnten Versuche decken sich in ihren Ergebnissen durchaus mit gleichartigen von mir. Herr Nussbaum muß also aus meinen Ausführungen etwas herausgelesen haben, was ich gar nicht behauptet habe. Der einzige Unterschied zwischen seiner und meiner Auffassung besteht nur darin, daß ich sein uneingeschränktes Lob der rheinischen Schwemmsteine auf Grund meiner Untersuchungen nicht in gleichem Maße teile, trotzdem auch ich ihre Vorzüge vollkommen anerkannt habe. In meinem zurückhaltenden Urteil bin ich aber durch Mitteilungen über Erfahrungen in Schwemmsteinbauten neuerdings wieder bestärkt worden.

mauern sinkt. Die Bedingungen für den Beharrungszustand sind also praktisch nie gegeben. Pilz (Ges.-Ing. 1920, S. 397) berechnet z. B., daß bei einer 0,6 m dicken Ziegelsteinwand und einer Wärmezufuhr von stündlich 34,5 WE/qm selbst nach 100 Stunden der Beharrungszustand auch nicht annähernd erreicht ist.

In den folgenden Ausführungen soll nun versucht werden, festzustellen, wie sich die Wechselbeziehungen zwischen Wärmespeicherung und Wärmeleitung hygienisch und wirtschaftlich bemerkbar machen, insbesondere soll untersucht werden, ob eine Wandkonstruktion herzustellen ist, die bei möglichst geringem Brennstoffverbrauch zum Anheizen und geringem Wärmedurchgang genügend Wärme speichert, um eine möglichst gleichmäßige Innentemperatur auch nach dem Aussetzen der Heizung zu gewährleisten, ohne daß von der Wärme zu viel nach außen verlorengeht; oder ob es vielleicht zweckmäßiger ist, die Wärme, welche zur Erzielung einer gleichmäßigen Temperatur auch während der nächtlichen Heizpause nötig ist, nicht in den Wänden, sondern irgendwie anders zu speichern bzw. fortlaufend in kleinen Mengen zuzuführen.

## II. Temperaturbeobachtungen an Kleinhäusern verschiedener Bauart.

Die nach dem Kriege auftretende Wohnungsnot, die anfangs mit einem großen Baustoffmangel zusammentraf, hat dazu geführt, eine Reihe von Ersatzbaustoffen und Bauweisen bei Kleinwohnungen anzuwenden, über deren Brauchbarkeit erst im Laufe der Zeit Erfahrungen gesammelt werden können. Die Verschiedenartigkeit der Wandausführungen ließ es möglich erscheinen, daß Temperaturmessungen in solchen Häusern Anhaltspunkte zur Beantwortung der im vorhergehenden Abschnitt aufgestellten Fragen bieten könnten, jedenfalls aber war zu erwarten, daß solche Messungen Schlüsse auf die Zweckmäßigkeit der verschiedenen Bauweisen zulassen würden. Derartige Untersuchungen haben wir daher auf Anregung von Herrn Geheimrat Flüge und unter weitgehender Unterstützung der Bauabteilung des Ministeriums für Volkswohlfahrt durchgeführt.

### Beschreibung der untersuchten Häuser.

Wir haben uns bemüht, solche Häuser herauszusuchen, die infolge ihrer Lage, Grundrißgestaltung und der Art ihrer Benutzung zu Vergleichen möglichst geeignet erschienen. Von vornherein muß aber auf die großen Schwierigkeiten hingewiesen werden, mit denen bei solchen Untersuchungen zu rechnen ist. Es ist ganz ausgeschlossen, die Versuchsbedingungen für die einzelnen Versuche völlig gleich einzurichten, wie das bei Laboratoriumsversuchen bequem erreicht werden kann

und für sie Voraussetzung ist. Es mußte daher aus dem Versuchsmaterial dasjenige herausgesucht werden, aus dem mit hinlänglicher Sicherheit allgemeingültige Schlüsse gezogen werden konnten. Nachdem dies aber gelungen war, ergab sich für uns der Vorteil, daß nun wirklich alle Faktoren, die bei einem bewohnten Kleinhaus von Einfluß sind, berücksichtigt werden konnten. So kamen wir schließlich in die Lage, ein einigermaßen zuverlässiges Urteil über die Güte verschiedener Ersatzbauweisen abzugeben und glauben auch, einige Vorschläge machen zu können, wie in besonderen Fällen eine günstigere Ausgestaltung der Wandkonstruktionen anzubahnen sei. In Verbindung mit Laboratoriumsversuchen, die noch nicht beendet sind, aus denen aber schon jetzt gewisse Schlüsse gezogen werden können, glauben wir auch einige allgemeinere theoretische Folgerungen ziehen zu können.

Untersucht wurden die nachfolgenden 7 Haustypen:

1. Zementhaus. Außenwand: 15 cm Zementsteine mit Hohlschicht, 2 cm Luftschicht, 2 cm Schalbretter, darauf einfaches Rohrgewebe und Putz.

2. Steinhaus. Äußerer Putz, 15 cm Deckensteine mit doppelten Hohlräumen, 2 cm Luftschicht, 2 bis 3 cm Gipsplatten mit Kokosfasereinlage, darauf Putz.

3. Thermoshaus. Äußerer Putz, 22 mm Thermossteine mit 5 Hohlschichten, darauf Putz. Die Thermossteine bestehen aus einer Schale von Leichtbeton und einem inneren Körper aus Holz und Pappe, der durch Pappzwischenwände in eine Reihe hintereinanderliegender, abgeschlossener Luftzellen geteilt ist.

4. Holzhaus. 22 mm Bretter mit Deckleisten, 1 Lage Dachpappe aufgenagelt, ohne Verkleben der Fugen, 10 cm starkes Fachwerk mit Koksaschenfüllung, 5 cm starke Helmsche Hohlsteinplatten, darauf Putz.

5. Holzhaus. 22 mm Bretter mit Deckleisten, 1 Lage Dachpappe aufgenagelt ohne Verkleben der Fugen, 10 cm starkes Fachwerk mit Koksaschenfüllung, 1 Lage Dachpappe aufgenagelt, ohne Verkleben der Fugen, 2 cm Verschalung, darauf Rohrgewebe und Putz.

Ferner wurden die beiden folgenden Holzhaustypen in die Versuche einbezogen:

6. System Boecker. 1 Lage Schalbretter wagerecht, 20 mm, 1 Lage Schalbretter senkrecht, 20 mm, Fugenleisten. Hohlraum mit Torfmull gefüllt 8 cm, einfache innere Schalung 20 mm, wagerecht.

7. System Christoph & Unmack. Tafelbauweise von Christoph & Unmack mit doppelter Luftschicht, mit einer Korkplatteneinlage sowie äußerer Jalousie und innerer vertikaler gespundeter Brettbekleidung.

Außerdem wurde noch je eine weitere Beobachtung an zwei Lehm-bauten mit Schlackenbeigabe von 40 bzw. 50 cm Wandstärke vorgenommen.

Von diesen Häusern liegen die Typen 1 bis 5 an der gleichen Seite

der Bismarckstraße in Steglitz. Sie haben gleiche Grundrißgestaltung, und für einen Teil der Versuche konnten Räume ausgewählt werden, die zur Himmelsrichtung gleich orientiert waren. Auch die Dach- und Fußbodenkonstruktion ist im wesentlichen gleich. Dazu ließ sich infolge größten Entgegenkommens der Bewohner auch eine annähernd gleiche Raumbenutzung in den einzelnen Häusern erreichen. Wenn wir auch durch unsere Apparate eine gewisse Kontrolle hierüber hatten, so mußten wir uns doch im wesentlichen auf die Versicherung der Bewohner verlassen, in der Raumbenutzung unseren Wünschen ent-

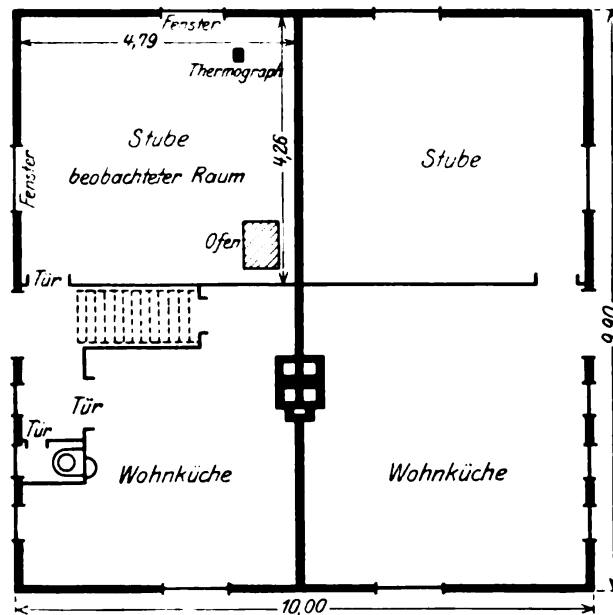


Abb. 1.

sprochen zu haben. Es wurde jedenfalls von uns nichts unversucht gelassen, mit Hilfe der Bewohner möglichst günstige Vergleichsbedingungen zu schaffen.

Die Grundrißgestaltung dieser 5 Häuser ist aus Abb. 1 zu ersehen, über die übrige Bauausführung gibt nachstehende Zusammenstellung Aufschluß.

1. Fundament: 25 cm starkes Ziegelmauerwerk 80 cm in der Erde, 55 cm über der Erde = Fußbodenhöhe.

2. Fußboden: 1 Ziegelflachsicht = 6,5 cm stark, 15 cm Koksaschenfüllung, 3 cm Luftschicht, 26 mm starker Holzfußboden auf 10/10 cm starken Lagern.

3. Decke: Balkenstärke 16/16 cm, Unterseite der Decke: Rohrgewebe mit Putz, Zwischendecke: Schwarten mit Lehmstakung, darauf Koksaschenfüllung, Oberseite der Decke: 26 mm starker Holzfußboden.

Die Höhe der Räume beträgt 2,50 m, sie haben in den beiden Außenwänden je 1 Fenster von 1,46 m Höhe und 1,19 m Breite.

Die Häuser sind unter dem Zimmer, in welchem die Temperaturbeobachtung vorgenommen wurde, nicht unterkellert, während der übrige Teil unterkellert ist.

#### Beschreibung der angestellten Versuche.

In den Häusern 1 bis 5 wurden 3 Versuchsreihen durchgeführt, während wir uns in den Häusern 6 und 7 auf zwei beschränken mußten.



Die erste Versuchsreihe wurde im März 1920 in der Weise ausgeführt, daß gleichgelegene Räume in den Häusern 1 bis 5 eine Woche lang unter Verwendung einer gleichen Menge von Brennmaterial (5 kg Briketts täglich) durch die in den Zimmern eingebauten Kachelöfen erwärmt wurden, und dabei der Verlauf der Lufttemperatur im Innern der Zimmer und außen mittels Thermographen registriert wurde. Vor jedesmaligem Anheizen wurde  $\frac{1}{2}$  Stunde lang gelüftet.

Die zweite Versuchsreihe wurde in den Sommermonaten Juni/Juli 1920 durchgeführt, indem ebenfalls die Innen- und Außentemperatur registriert wurde. Diese Untersuchungsreihe erstreckte sich über alle vorstehend aufgeführten Häuser.

Die dritte Versuchsreihe wurde im Januar 1921 angestellt. Hierbei wurde in gleicher Weise verfahren wie bei der ersten Reihe, jedoch erfolgte die Beheizung der Zimmer durch elektrische Öfen von gleicher Bauart und mit gleichem Stromverbrauch, so daß hier der Einfluß der Wände rein zutage trat.

Schließlich wurden noch Heizversuche in den Holzhäusern Boecker und Christoph & Unmack durchgeführt, sowie einige Versuche über den Einfluß der Isolierung der Wände bzw. der Fensterflächen durch innen angebrachte Wärmeschutzstoffe vorgenommen, deren Anordnung im einzelnen später besprochen wird.

#### Verarbeitung der Ergebnisse der einzelnen Versuchsreihen.

Als Grundlage für sämtliche Berechnungen, Tabellen und Kurven, die der Arbeit von uns beigelegt sind, dienten die von den Thermographen gezeichneten Kurven. Aus diesen wählten wir für die später zu erörternden theoretischen Folgerungen solche Versuchstage aus, bei denen in jeder Hinsicht günstige Vergleichsbedingungen insbesondere möglichst gleiche Außentemperatur vorlagen. Die von uns gezeichneten Kurven sind also letzten Endes nur als eine vollkommene Spezialisierung der ursprünglichen Kurven anzusehen, die dazu dienen sollen, eine einfachere und schnellere Übersicht über die Versuche und ihre Ergebnisse zu erhalten. Ihre Notwendigkeit ergab sich ferner daraus, daß nur durch die Untersuchung bestimmter Kurvenabschnitte vergleichbares Material erhalten werden konnte.

#### Praktische Ergebnisse der Untersuchungen.

Über die dritte Versuchsreihe soll zunächst berichtet werden.

Bei den in der Zeit vom 21. I. 1921 bis 26. I. 1921 durchgeführten Heizversuchen mußten Räume genommen werden, die zwar alle gleich groß waren, gleiche Außenwände und Fensterflächen hatten, aber nicht alle zur Himmelsrichtung gleich gerichtet lagen. Die Heizung erfolgte durch elektrische Öfen mit 4 Heizbirnen und einem stündlichen

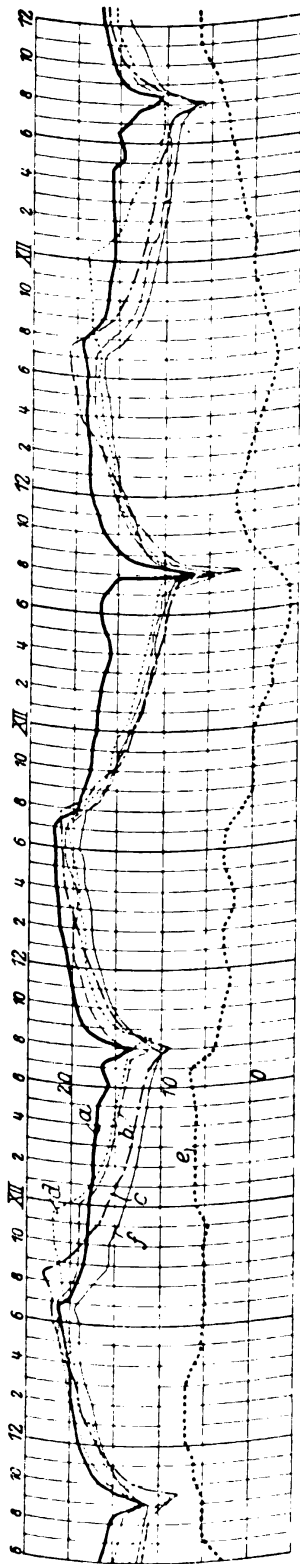


Abb. 2<sup>1)</sup>. a Thermoshaus, b Steinhaus, c Holzhaus 4, d Holzhaus 5, e Außentemperatur, f Zementhaus.

Stromverbrauch von 2000 Watt. Es wurden jedem Raume also stündlich 1720 Wärmeinheiten (kg-Cal) zugeführt. Vor jedem Anheizen wurde  $\frac{1}{2}$  Stunde lang gelüftet. Mit dem Heizen wurde täglich 8 Uhr morgens begonnen, dagegen war es leider nicht möglich, die Heizung in allen Räumen zu gleicher Zeit zu beenden. Die Thermographen wurden in Tischhöhe, vor Strahlung geschützt, aufgestellt.

In der Abb. 2 sind die in den verschiedenen Häusern erhaltenen Thermographenkurven für die Versuchstage 23. I. bis 26. I. vereinigt, um einen orientierenden Überblick über die Versuchsergebnisse zu gewähren.

Die Kurven zeigen, daß das thermische Verhalten der Häuser, das in dieser Versuchsreihe lediglich durch die Wandkonstruktion bedingt ist, ein einigermaßen zufriedenstellendes ist. Betrachten wir die beiden Versuchstage 24. I. und 25. I., an denen eine mittlere Außentemperatur von etwa  $3^\circ$  bzw.  $0^\circ$  herrschte, so wurde dem Thermoshaus am 24. I. in 11 Heizstunden 18920 WE zugeführt. Das ist der Wärmewert von etwa 7 bis 8 Briketts. Berücksichtigt muß dabei aber werden, daß bei unseren Versuchen alle zugeführte Wärme auch wirklich dem Raume zugute kam, während beim Verbrennen der Briketts im Ofen eine beträchtliche Wärmemenge (20 bis 50%) mit den Rauchgasen entweicht. Wir müssen daher, um den Vergleich mit der Brikettheizung durchzuführen, annehmen, daß wir etwa 10 bis 11 Briketts verbrannt hätten. Da während dieses Heizversuches bei einer Außentemperatur von  $3^\circ$  eine Innentemperatur bis zu  $22^\circ$  erreicht wurde, muß das für den etwa 50 cbm großen Raum als recht

<sup>1)</sup> Abb. 2 ist in anderem Maßstab gezeichnet als die Abb. 3—6, um den Verlauf der einzelnen Kurven deutlicher hervortreten zu lassen.

günstig angesehen werden. Auch am 25. I. bei einer Außentemperatur von durchschnittlich  $0^{\circ}$  wurde mit einer Wärmemenge, die etwa 11 bis 12 Briketts entsprach, sehr schnell eine Temperatur von  $17^{\circ}$  erreicht, die im Laufe der Heizzeit auf  $19^{\circ}$  anstieg. Dies Ergebnis ist als ein durchaus gutes anzusehen<sup>1)</sup>.

Nicht so günstig sind die Ergebnisse im Steinhaus und den beiden Holzhaustypen. Besonders am 25. I. bleiben sie weit hinter dem Thermoshaus zurück. Immerhin darf man auch das thermische Verhalten dieser Wandkonstruktionen nicht gerade als ungünstig bezeichnen. Bei nicht übermäßigem Wärmeverbrauch erreichen sie eine Temperatur von  $17^{\circ}$  bei  $0^{\circ}$  Außentemperatur und halten sich längere Zeit auf dieser Höhe. Freilich wird diese Temperatur erst erheblich später als beim Thermoshaus erreicht. Würde man aber das Hochheizen des Raumes durch stärkere Wärmezufuhr zu Beginn der Anheizperiode beschleunigen und später mit kleineren Wärmemengen weiterheizen, so würde man auch in diesen Haustypen voraussichtlich hygienisch durchaus einwandfreie Wärmeverhältnisse bei nicht übermäßig hohen Heizkosten erhalten.

Am ungünstigsten ist entschieden das Zementhaus. Bei gleicher Wärmezufuhr bleibt es in der erreichten Temperatur um  $2^{\circ}$  bis  $3^{\circ}$  hinter den übrigen Häusern zurück, und am 25. I. erreicht es erst nach langer Anheizzeit die hygienisch erforderliche Temperatur von  $17^{\circ}$ .

Das Verhalten nach Aussetzen der Heizung ist beim Thermoshaus ausgesprochen günstig. Es bleibt bis zum Beginn des neuen Anheizens auf einer angenehm hohen Temperatur. Demgegenüber sind alle andern Haustypen viel ungünstiger, trotzdem auch bei ihnen die Temperatur in der Nacht keineswegs bis zu einer hygienisch bedenklichen Tiefe absinkt.

Auch das Verhalten der Häuser bei hoher Außentemperatur, wie es die Kurven der Abb. 3 veranschaulichen, ist im allgemeinen nicht ungünstig. Das Thermoshaus zeigt ein geradezu glänzendes Verhalten. Bei einer Außentemperatur von  $32^{\circ}$  steigt die Innentemperatur nur auf etwa  $21^{\circ}$ . Die Tagesschwankungen der Außentemperatur machen sich im Inneren des Hauses kaum bemerkbar. Etwas deutlicher folgt die Innentemperatur im Steinhaus den Schwankungen der Außentemperatur. Jedoch ist am wärmsten Versuchstag bei einer höchsten Außentemperatur von  $32^{\circ}$  die höchste Innentemperatur nur  $22,5^{\circ}$ , was als recht günstig bezeichnet werden kann. Die Holzhäuser (Nr. 4 und 5)

---

<sup>1)</sup> Da uns zum Vergleich ein Haus von ähnlicher Bauart wie die untersuchten, aber mit einer schon als brauchbar anerkannten Wandkonstruktion — etwa aus Ziegel — nicht zur Verfügung stand, mußten wir uns in der obigen Weise durch Berechnung auf Brikettverbrauch ein angenähertes Vergleichsmaß schaffen. Durch Umfrage ergab sich, daß unter den vorliegenden Verhältnissen ein Verbrauch von etwa 10 Briketts als normal anzunehmen sei.



Zementhaus in diesem Falle fast ebenso günstig dasteht wie jenes. Auch das Verhalten der anderen Haustypen ist durch die Art der Heizung ganz verändert. Auf Einzelheiten werden wir später zurückkommen.

**Versuche an anderen Häusertypen.**

Anschließend hieran sollen die Versuche an den Holzhäusern der Systeme Boecker (B) und Christoph & Unmack (U) besprochen werden.

Die Verhältnisse während der Sommerperiode gibt die Thermographenkurve Abb. 5 wieder. Demnach zeigen die Häuser des Systems U ein weit ausgesprocheneres Angleichen an die Schwankungen der Außentemperatur als die des Systems B. Sie nehmen sehr schnell unangenehm hohe Innentemperaturen an, was beim System B nicht in dem Maße der Fall ist. Freilich hält sich andererseits bei den B-Häusern auch des Nachts die Temperatur verhältnismäßig hoch.

Die Thermographenkurve 6 stammt von Winterversuchen im Februar 1921. Die Heizung konnte leider nicht auf elektrischem Wege erfolgen, und wir mußten uns daher mit der Anordnung begnügen, jeden Tag in beiden Häusern

die gleiche Menge Briketts verheizen zu lassen. Das versprach in diesem Falle Ergebnisse, die mit einiger Sicherheit vornehmlich auf die Wandkonstruktion bezogen werden können; denn die Heizeinrichtungen waren in beiden Typen gleich. Immerhin können diese Versuche nicht dasselbe Gewicht beanspruchen wie die vom Winter 1920/21 in den übrigen

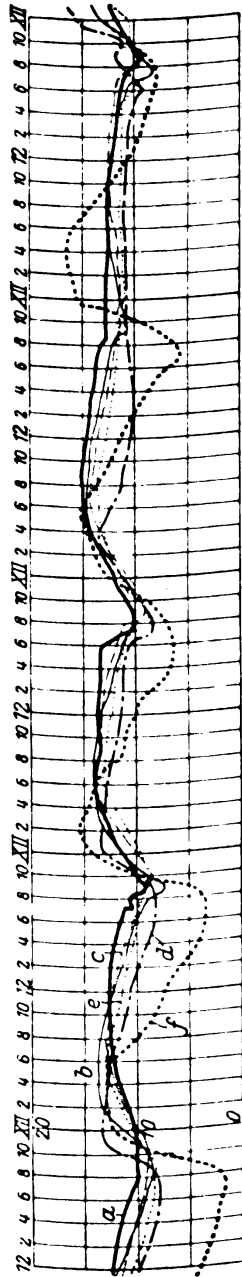


Abb. 4. a Thermoshaus, b Zementhaus, c Steinhaus, d Holzhaus 4, e Holzhaus 5, f Außentemperatur.

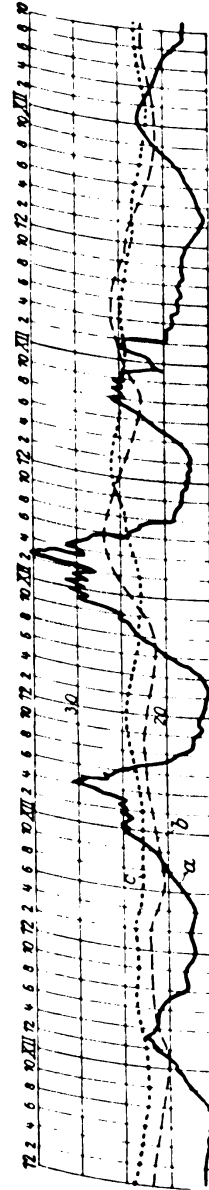


Abb. 5. a Außentemperatur, b System Unmack, c System Böker.

Häusern. Nach der Kurve zu urteilen, ist das B-Haus im Winter entschieden vorteilhafter, weil es sich erheblich langsamer abkühlt und bedeutend höhere Temperaturen erreicht als das U-Haus.

Was schließlich die untersuchten Lehmbauten anlangt, so kann ihr Verhalten als recht günstig betrachtet werden. Zwar zeigten sie stetes Mitgehen mit der Außentemperatur, aber doch nur so allmählich, daß die Unterschiede nicht mehr als  $1^\circ$  im Laufe eines Tages zwischen

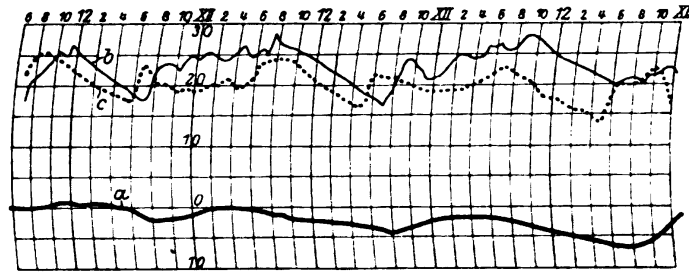


Abb. 6. a Außentemperatur, b System Böker, c System Unmack.

dem Maximum und dem Minimum der Innentemperatur betragen und ohne dabei in ihrem Maximum selbst bei ungewöhnlich hoher Außentemperatur erheblich über  $22^\circ$  zu kommen. Vom wärmetechnischen und hygienischen Standpunkt ist demnach gegen die Lehmhäuser nichts einzuwenden.

#### Versuche über Wärmeisolierung durch Schutzdecken.

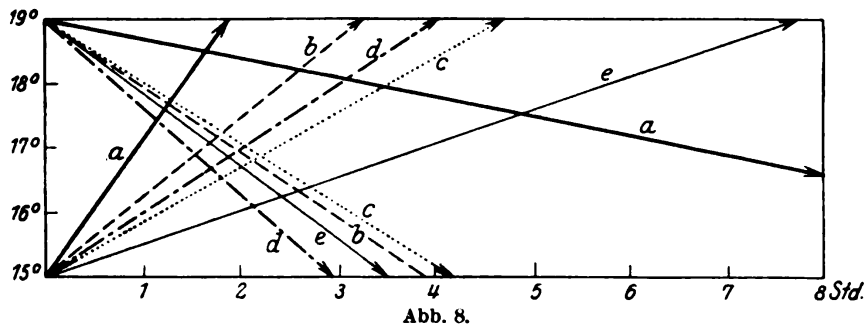
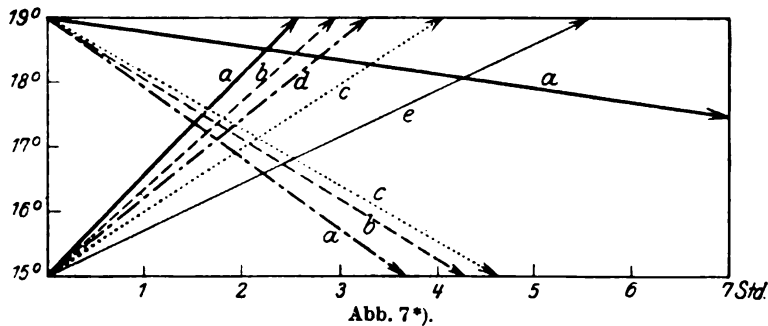
Im Anschluß an die bisher besprochenen Untersuchungen seien kurz die Ergebnisse von Versuchen mitgeteilt, bei denen im Zement- bzw. Thermoshaus die Außenwände an ihrer Innenseite mit Decken behängt wurden, die aus 1 Lage Packpapier,  $\frac{1}{2}$  bis 1 cm dicker Watterschicht und 15 Lagen Zeitungspapier hergestellt waren. Auf die Wiedergabe der Originalkurven müssen wir leider aus Raummangel verzichten. Es ergab sich beim Zementhaus eine bedeutende Abkürzung der Anheizzeit und unter Berücksichtigung der tieferen Außentemperatur eine Verlangsamung der Abkühlung, hygienisch und wirtschaftlich also ein großer Vorteil. Beim Thermoshaus dagegen bekamen wir zwar auch eine starke Verkürzung der Anheizzeit, aber unerwarteterweise auch eine Beschleunigung der Abkühlung, so daß in diesem Falle sich vielleicht ein wirtschaftlicher aber nicht unbedingt ein hygienischer Vorteil ergab. Eine Erklärung für diese auffällige Erscheinung wird im nächsten Abschnitt versucht werden.

Verhingen wir im Thermoshaus die Fenster mit Decken, so ergab sich eine sehr starke Verkürzung der Anheizzeit und eine große Verzögerung der Abkühlung. Wenn es sich also darum handelt, Kohlen zu sparen und doch ein hygienisch gutes thermisches Verhalten eines

Raumes zu erhalten, so kann durchaus empfohlen werden, das untere Drittel des Fensters, das zur Erhellung des Raumes doch nur wenig beiträgt, mit geeigneten Decken zu verhängen.

### III. Theoretische Erörterungen der beschriebenen Versuche.

Wie schon die Isolierversuche am Thermoshaus zeigen, ist das thermische Verhalten eines Hauses durch seine Wärmedurchgangszahl allein nicht ausreichend charakterisiert. Während nämlich durch die Isolation der Wärmeverlust durch die Mauern entschieden kleiner wurde, war doch die Abkühlung eine schnellere als bei größerem Wärme-



a Thermoshaus, b Steinhaus, c Holzhaus 5, d Holzhaus 4, e Zementhaus.

durchgang. — Um daher die Bedeutung der einzelnen Wandbestandteile eingehender beurteilen zu können, wurden die Thermographenkurven genauer analysiert. Hierzu dienen die Abb. 7 und 8.

Diese Abbildungen kamen folgendermaßen zustande:

Aus der Versuchsperiode wurden die Tage 23. I. und 24. I. herausgegriffen, da sie für das in Betracht kommende Zeitintervall ziemlich konstante Außentemperatur zeigen. In beiden Figuren geben die aufsteigenden Linien die Zeit an, die gebraucht wurde, um die Innentemperatur von 15° auf 19° zu erhöhen. Da in Abb. 7 (bei 19° Innentemperatur) die der Außentemperatur gegenüber erreichte Temperaturdifferenz 13,5° beträgt, während sie in Abb. 8 (ebenfalls bei 19° Innen-

<sup>1)</sup> Bei Abb. 7 ist die absteigende Linie für das Zementhaus versehentlich nicht eingezeichnet. Sie verläuft zwischen den Linien b (Steinhaus) und d (Holzhaus 4).

temperatur)  $16,5^\circ$  ist, verlaufen hier die Linien bedeutend schräger als in der ersten Abbildung. Die absteigenden Linien geben die Zeitdauer an, die die Räume brauchten, um sich von  $19^\circ$  auf  $15^\circ$  Innentemperatur abzukühlen.

An beiden Versuchstagen ist, wie die Figuren zeigen, die Reihenfolge der Häuser hinsichtlich der Güte ihres thermischen Verhaltens dieselbe. Für die Anheizperiode würde die Gruppierung folgendermaßen ausfallen:

Thermoshaus, Steinhaus, Holzhaus 4, Holzhaus 5, Zementhaus.

Für die Abkühlungsperiode würde sie sein:

Thermoshaus, Holzhaus 5, Steinhaus, Zementhaus, Holzhaus 4.

Beim Thermoshaus ist die Anheizperiode weitaus am kürzesten und die Abkühlungsperiode am längsten. Beim Steinhaus wie bei den beiden Holzhäusern treten Unterschiede hinsichtlich der Anheizperiode nicht allzu stark hervor. Dagegen ist das Zementhaus mit seiner außerordentlich langen Anheizperiode weitaus am ungünstigsten. Die Abkühlung wiederum ist bei den letzten 4 Haustypen wenig verschieden voneinander; aber die Unterschiede sind doch groß genug, um daraus einige nicht belanglose Schlüsse ziehen zu können.

Auch für einen anderen Versuchstag, nämlich den 25. I. bleibt die Reihenfolge der Häuser für die Anheizperiode dieselbe, wie sich aus der folgenden Tabelle ergibt.

Tabelle I.  
(Versuchstag: 25. I. 1921.)

Hausart	Für eine Erwärmung			Benötigte Gesamtcalorienmenge für die Erwärmung von 10 auf 17
	von 10 auf 15 wurden	von 15 auf 16 Wärmeeinheiten	von 16 auf 17 verbraucht	
Thermoshaus . . . . .	1290	860	860	3010
Steinhaus . . . . .	4300	2150	2150	8600
Holzhaus 2 . . . . .	5160	1720	1720	8600
Holzhaus 5 . . . . .	5160	2150	3010	10320
Zementhaus . . . . .	6020	4730	3870	14610

Die Übereinstimmung der Reihenfolge an allen Versuchstagen zeigt, daß sie nicht etwa durch zufällige äußere Momente, sondern durch die Bauart der Häuser bedingt sein muß.

Für die Abkühlung ergab sich, wie angedeutet, eine andere Reihenfolge, jedoch ist auch sie im großen und ganzen an allen Tagen konstant, da der geringe Unterschied, der sich am 22. I. zwischen der Reihenfolge von Steinhaus und Holzhaus 5 verglichen mit den anderen Tagen zeigt, in der Ungenauigkeit der Ablesung, wie sie die Kleinheit der ursprünglichen Thermographenkurven und der nie völlig übereinstimmende Gang derartiger Apparate bedingt, begründet sein kann (s. Tab. II).



Tabelle II.

Hausart	Um sich von 17° C auf 16° C abzukühlen, verbrauchten die Häuser folgende Stundenzahl		
	am 22. I.	am 23. I.	am 24. I.
Thermoshaus . . . . .	— <sup>1)</sup>	— <sup>1)</sup>	— <sup>1)</sup>
Holzhaus 5 . . . . .	3 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>	3	3 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>
Steinhaus . . . . .	3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	3	2
Zementhaus . . . . .	2 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>	2	2
Holzhaus 4 . . . . .	2	2	1

**Erklärungsversuch für das verschiedenartige Verhalten der Häuser.**

Das verschiedenartige Verhalten der Häuser während der Anheizungs- und Abkühlungsperiode ließ darauf schließen, daß für ihr thermisches Verhalten ihre Wärmedurchgangszahl allein nicht charakteristisch ist.

Wir haben daher die Wärmedurchgangszahl der einzelnen Haustypen berechnet, wobei wir uns der von Biegeleisen im Gesundheits-Ingenieur 1920, Nr. 31 mitgeteilten Formeln und Zahlen bedienen. Die von Hencky in seiner Schrift: „Die Wärmeverluste durch ebene Wände“ aufgestellten Grundsätze wurden ebenfalls berücksichtigt. Von der Berechnung des Wärmeverlustes durch Luftdurchgang glaubten wir jedoch absehen zu können, da der Verlust durch die Poren der Wände im Verhältnis zu dem durch die Fensterritzen nach Hencky verschwindend gering ist, der letzte aber bei allen Häusern nicht anders als gleich eingesetzt werden kann.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse unserer Berechnung zusammengestellt, und zwar sind die Häuser nach der Güte der so erhaltenen Wärmedurchgangszahlen geordnet.

Tabelle III.

Haustypen	Wärmedurchgangszahl <i>K</i> ausgedrückt in WE/qm/Std./° C
1. Thermoshaus	0,3 <sup>2)</sup>
2. Holzhaus 2	} 0,365
3. Holzhaus 5	
4. Steinhaus	0,892
5. Zementhaus	1,100

Es zeigt sich dabei, daß diese Reihenfolge weder mit der für die Anheiz- noch für die Abkühlungszeit bei unseren Versuchen erhaltenen übereinstimmt. Sonst müßte das Thermoshaus entschieden das beste und das Betonhaus entschieden das schlechteste Verhalten zeigen. Bei der Anheizperiode stimmt das auch sehr gut zu unseren Versuchs-

<sup>1)</sup> Die Abkühlung beim Thermoshaus ging derart langsam vor sich, daß sich das Haus in der Beobachtungszeit gar nicht unter 16° C abkühlte.

<sup>2)</sup> Angabe ist entnommen aus Frank „Thermosbau“.

resultaten, jedoch nicht für die Abkühlungsperiode. Weiter läßt sich vor allem die Reihenfolge beim Steinhaus und bei den beiden Holzhäusern weder in der Anheizperiode noch in der Abkühlungsperiode mit den Versuchsergebnissen in befriedigender Weise in Übereinstimmung bringen.

Da bei dieser Winterversuchsreihe die untersuchten Zimmer zur Himmelsrichtung nicht gleichgerichtet lagen, mußte man zunächst an einen verschiedenen Einfluß der Luftbewegung denken. Daß aber die Windrichtung nicht von ausschlaggebendem Einfluß war, geht daraus hervor, daß die gleiche Reihenfolge bei verschiedener Windrichtung gefunden wurde. Außerdem ergaben auch unsere Versuche im Sommer 1920, bei denen die Versuchsbedingungen für alle Häuser gleich waren, dieselbe Reihenfolge wie die besprochenen Heizversuche.

Sehr deutlich zeigt sich also, daß hier irgendein Umstand, der bei der oben erwähnten Berechnungsweise gar nicht berücksichtigt wird, von großem Einfluß sein muß.

Das Verhalten des Thermoshauses während des Anheizens läßt sich wohl aus seiner geringen und das des Zementhauses aus seiner hohen Wärmedurchgangszahl allein erklären, dagegen ist es auffällig, daß das Zementhaus bei der Abkühlung besser dasteht als Holzhaus 4 und daß das Steinhaus so viel günstiger abschneidet, als nach seiner großen Wärmedurchgangszahl zu erwarten war. Ebenso kann das verschiedene Verhalten der beiden Holzhäuser bei den Versuchen aus den Werten für den Wärmedurchgang nicht erklärt werden, da diese ja bei beiden gleich ist. Hier muß augenscheinlich neben dem Wärmedurchgang die Wärmekapazität eine Rolle spielen. Allein kann aber auch diese nicht ausschlaggebend sein; denn das Wärmespeichungsvermögen ist bei den beiden Holzhäusern untereinander nicht sehr verschieden, und doch zeigen sie kein übereinstimmendes Verhalten. Das kann nur dadurch erklärt werden, daß die Anordnung der Wärmespeichernden Schichten zu den schlecht leitenden bei den einzelnen Häusern eine verschiedene ist.

Beim Thermoshaus geht sehr wenig Wärme durch Leitung nach außen verloren. Dagegen kann sich in der an die Innenluft grenzenden Schicht der Thermossteine eine angemessene aber offenbar nicht übergroße Wärmemenge speichern. Hier kann daher beim Anheizen sofort ein großer Teil der zugeführten Wärmemenge zur Erhöhung der Lufttemperatur dienen. Die gespeicherte Wärme ist aber offenbar doch genügend, um nach Aussetzen der Heizung den geringen Wärmeverlust durch Leitung so weit auszugleichen, daß der Temperaturabfall nur ein äußerst langsamer ist. Im Gegensatz dazu ist die Anheizzeit beim Zementhaus offenbar deswegen so lang, weil außer einem starken Wärmeverlust durch Transmission an die Außenluft ein erheblicher

Teil der zugeführten Wärme in den großen Zementmassen gespeichert wird und nicht zur Erwärmung der Raumluft dient. Diese gespeicherte Wärme macht sich während der Abkühlungszeit insofern wieder günstig bemerkbar, als sie das Zementhaus von der letzten Stelle in der Reihe, an die es seiner großen Wärmedurchgangszahl wegen gehörte, in die vorletzte versetzt. Wahrscheinlich würde im Verhältnis zum Wärmedurchgang erheblich mehr Wärme gespeichert und dementsprechend dann das Verhalten des Hauses bei der Abkühlung ein noch günstigeres sein, wenn der Übergang der Wärme von der Raumluft auf die als Wärmespeicher hauptsächlich in Betracht kommende Zementschicht, bzw. umgekehrt, nicht durch die davor liegende Luft- und Bretterschicht erschwert wäre. Dies zeigt sehr deutlich das Verhalten der beiden Holzhäuser. Ihre Wandkonstruktionen unterscheiden sich nur dadurch untereinander, daß bei Haus 4 das Fachwerk mit der Koksaschefüllung durch 5 cm starke Hohlsteine von der Innenluft getrennt ist, während die Trennung bei Haus 5 nur durch 2 cm starke Verschalung erfolgt. Die von uns errechnete Wärmedurchgangszahl ist in beiden Fällen gleich. Haus 4 erwärmt sich ganz erheblich schneller als Haus 5, während es sich umgekehrt auch bedeutend schneller abkühlt. Das kann nur darauf zurückzuführen sein, daß die Hohlsteine, ohne selbst erheblich zu speichern, da ihre Masse verhältnismäßig gering ist, den Koksaschen-Wärmespeicher besser von der Raumluft isolieren als die Holzverschalung von Haus 5. Daher wird bei 4 wenig Wärme zur Speicherung verbraucht. Dementsprechend ist dann aber auch nur ein geringer Wärmeverrat vorhanden, um die Abkühlung zu verlangsamen. — Das Verhalten des Steinhauses ist einigermaßen schwierig zu erklären. Sein Verhalten in der Abkühlungsperiode zeigt, daß verhältnismäßig viel Wärme gespeichert wird, was auch nicht merkwürdig ist. Dagegen ist es auffällig, daß das Haus sich trotz seines hohen Wärmedurchgangs und seiner großen Wärmekapazität so gut anheizen läßt. Das kann offenbar nur daran liegen, daß es sich in der Heizpause weniger abkühlt, die Mauern dementsprechend weniger Wärme zum Durchheizen verbrauchen wie die der anderen Häuser. Dies ist deutlich zu erkennen, wenn man einen Blick auf die Originalkurven wirft (Abb. 2). Es zeigt sich darin, daß die Kurve für das Steinhaus einen um mehrere Grad ( $2^{\circ}$  bis  $4^{\circ}$ ) höheren Ausgangspunkt hat als die der beiden Holzhäuser und des Zementhauses. Die Originalkurven zeigen übrigens in ihrem aufsteigenden Aste bei den beiden Holzhäusern noch eine Merkwürdigkeit, die zunächst unseren soeben gemachten Ausführungen zu widersprechen scheinen. Holzhaus 5 erwärmt sich nämlich anfangs schneller als Holzhaus 4, und erst im weiteren Verlauf der Anheizperiode ändert sich dieses Verhalten. Das erklärt sich aber dadurch, daß nach Beendigung des Lüftens, das jedesmal dem Anheizen vorausging, die ein-

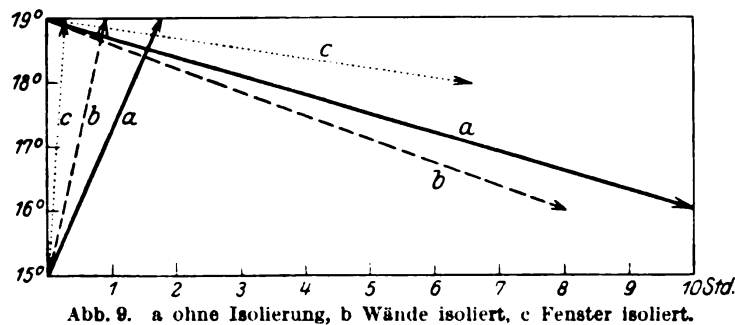
gedrungene kühle Außenluft bei Haus 5 z. T. durch die in den Wänden zurückgebliebene Wärmemenge erwärmt wird, während die bei dem weniger speichernden Haus 4 zurückbleibende Wärmemenge hierzu nicht ausreicht, da sich hier offenbar die Wände auf eine zu niedrige Temperatur abkühlen und der Wärmeübergang auf die Innenluft erschwert ist. Im weiteren Verlauf der Kurven werden dann die oben dargelegten Verhältnisse deutlich.

Wir müssen zugeben, daß die im vorausgehenden aufgestellten Behauptungen sich vorläufig nur auf Vermutungen stützen.

Diese Vermutungen finden aber eine Stütze in den schon kurz erwähnten Versuchen über die Isolierung der Wände durch Decken.

Das Verhalten des Thermoshauses vor und nach der Isolierung zeigt Abb. 9.

Wie zu erwarten, ergab sich bei der Isolierung eine ganz erhebliche Abkürzung der Anheizperiode. Der Wärmedurchgang war eben ein



wesentlich geringerer, außerdem verlangsamten die Schutzdecken den Übergang der Wärme auf die speichernde Betonschicht. Trotz des kleineren Wärmedurchgangs durch die Mauern verläuft aber in diesem Falle die Abkühlung schneller, und zwar beträgt die Differenz zwischen der Zeit mit und ohne Isolierung annähernd 2 Stunden für eine Abkühlung von 19° auf 16°. Die Isolierung hat fast jede Aufspeicherung in der Schale der Thermossteine verhindert, so daß beim Aussetzen der Heizung nur ein ganz geringer Wärmespeicher vorhanden war, um den Wärmeverlust durch die Wände und Fenster zu ersetzen. Der Wärmeverlust durch die Mauern ist zwar verringert, im Verhältnis dazu aber die Speicherung viel mehr.

In den Tabellen IV und V sind die Ergebnisse zusammengestellt, die wir bei einem Isolierversuch am Zementhaus erhielten. Bei einem Vergleich der Tabelle IV mit der Tabelle I zeigt sich, daß auch in diesem Falle durch die innen angebrachte Isolation der Wärmeverbrauch bei der Anheizperiode verringert wird. Es wird auch beim Zementhaus durch die Isolation sowohl Wärmeleitung wie Wärmespeicherung in den

Wänden stark verkleinert und die zugeführte Wärme kommt in erster Linie einer entsprechenden Temperatursteigerung der Raumluft zugute.

**Tabelle IV.**  
Isolierversuch am Zementhaus.  
2 Außenwände innen isoliert (Anheizperiode).

Versuchstag	Calorienverbrauch um eine Erwärmung der Raumluft zu erzielen		
	von 10 auf 15	von 15 auf 16	von 16 auf 17
8. II. 21.	2580 Cal.	860 Cal.	860 Kal.
9. II. 21.	2580 „	860 „	860 „

**Tabelle V.**  
Isolierversuch am Zementhaus.  
2 Außenwände innen isoliert (Abkühlungsperiode)<sup>1)</sup>.

Versuchstag	Um sich von 17° auf 15° Innentemperatur abzukühlen wurden verbraucht
8. II. 21.	2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> Stunde
9. II. 21.	2 „

Im Gegensatz zum Thermoshaus ist aber beim Zementhaus die Wärmespeicherung verhältnismäßig weniger herabgesetzt als das Wärmeleitvermögen der Wände. Daraus ergibt sich das günstige Verhalten des isolierten Zementhauses während der Abkühlungszeit.

Wir können zur Stütze unserer Behauptungen auch einige Laboratoriumsversuche an einem Modell anführen, bei denen wir die Anordnung der verschiedenen Wandschichten variieren konnten, ohne daß sich die Wärmedurchgangszahlen der Wände änderten.

#### IV. Versuche an einem Laboratoriumsmodell<sup>2)</sup>.

Die Versuchsanordnung bei diesen Laboratoriumsversuchen war folgende:

In einem Zimmer, dessen Temperatur im Verlauf von 24 Stunden um weniger als 1° C schwankte, wurde ein würfelförmiger Kasten aufgestellt, der einen lichten Raum von 1 cbm umschloß. Die Wände bestanden an 2 Seiten sowie unten und oben aus zwei Lagen 2,1 cm dicker gespundeter Bretter, die zwischen sich einen Raum von 6,4 cm frei ließen. Dieser Zwischenraum wurde mit Lagen von Papier und Watte ausgefüllt, so daß diese vier Seiten eine möglichst kleine Wärmeleitzahl hatten. Die beiden übrigen Seiten dienten als Versuchswände. Sie konnten mit und ohne Ausfüllung der Zwischenräume untersucht

<sup>1)</sup> Bei Vergl. d. Tab. V mit den Werten für das Zementhaus in Tab. II ist zu berücksichtigen, daß bei den Isolierungsversuchen die Außentemperatur etwa 2° niedriger war, als bei den Versuchen im Januar.

<sup>2)</sup> Diese Laboratoriumsversuche wurden mit Unterstützung aus der Gräfin Bose-Stiftung durchgeführt.

werden, außerdem konnten die Bretterwände entfernt und durch Metallplatten ersetzt werden. Die obere Seite konnte abgenommen bzw. durch Schrauben fest aufgelegt werden. Der Luftabschluß war praktisch so gut wie vollständig, eine vollkommene Luftdichtigkeit ließ sich freilich nicht herstellen. In diesem Versuchskasten wurde ein elektrischer Ofen aufgestellt, dessen Stromverbrauch durch Vorschalten von Widerständen geregelt und an einem Ampere- und Voltmeter abgelesen werden konnte. Die Temperatur im Innern des Versuchskastens, in den Versuchswänden und im Beobachtungszimmer konnte durch 2 Gruppen von je 9 Thermoelementen, die durch einen Umschalter der Reihe nach mit einem d'Arsonval-Galvanometer der Firma Siemens & Halske verbunden werden konnten, bestimmt werden. Jedes Thermoelement aus Kupfer und Eisen hatte 6 Lötstellen, von denen 3 an den Stellen, deren Temperatur bestimmt werden sollte, angebracht wurden, während die anderen 3 in einem Ölbad lagen, das gegen Wärmeschwankungen möglichst geschützt war, und dessen Temperatur durch empfindliche Thermometer abgelesen werden konnte. Die Drähte der Thermoelemente wurden zunächst ein beträchtliches Stück in der Fläche, deren Temperatur zu bestimmen war, entlang und dann erst aus dem Kasten herausgeführt. Es wurden jedesmal solche Versuche miteinander verglichen, bei denen die Wärmeleitfähigkeit der Versuchswände gleich blieb, während entweder die Anordnung der wärmespeichernden Teile zu den wärmeschützenden oder die Art der Heizung verändert wurde. Die Anheizzeit wurde als beendet angesehen, wenn zwischen Außen- und Innentemperatur eine Differenz von etwa  $14^{\circ}$  erreicht war.

Bei den zunächst in Betracht kommenden Versuchen bestanden die zwei Versuchswände des Kastens aus Blech. Der 6,4 cm breite Zwischenraum war mit Sand ausgefüllt. Die Wände hatten daher ein beträchtliches Wärmespeichervermögen. Im Sande waren je 5 Thermoelemente hintereinander angeordnet. Die anderen Wände aus Holz mit Füllung von Papier und Watte waren mit je einer Decke, bestehend aus mehreren Lagen Zeitungs- und Packpapier mit dazwischengelegter Watte, wie sie auch bei den früher besprochenen Isolierversuchen verwendet wurden, behängt. Bei Versuch 1 wurde die Anheizperiode so gewählt, daß sich verhältnismäßig wenig Wärme in den Wänden speichern konnte, während bei 2 nach Erreichung derselben Innentemperatur wie bei 1 noch eine Zeitlang mit solchen Wärmemengen weitergeheizt wurde, daß nur noch eine geringe Temperaturzunahme der Innenluft eintrat, die Wände aber viel stärker durchwärmt wurden (s. Abb. 10 und 11). Bei Versuch 1 wurden dem Versuchsraume im ganzen 268 kg-Calorien zugeführt, bei Versuch 2 dagegen 456. Die Sandmasse erwärmte sich während der Anheizperiode bei Versuch 1

- Erklärung zu Abb. 10 u. 11.  
 9 Innentemperatur  
 8 Innere Wandoberfläche  
 7—3 Temperatur der Sandschichten  
 2 Äußere Wandoberfläche  
 1 Außentemperatur

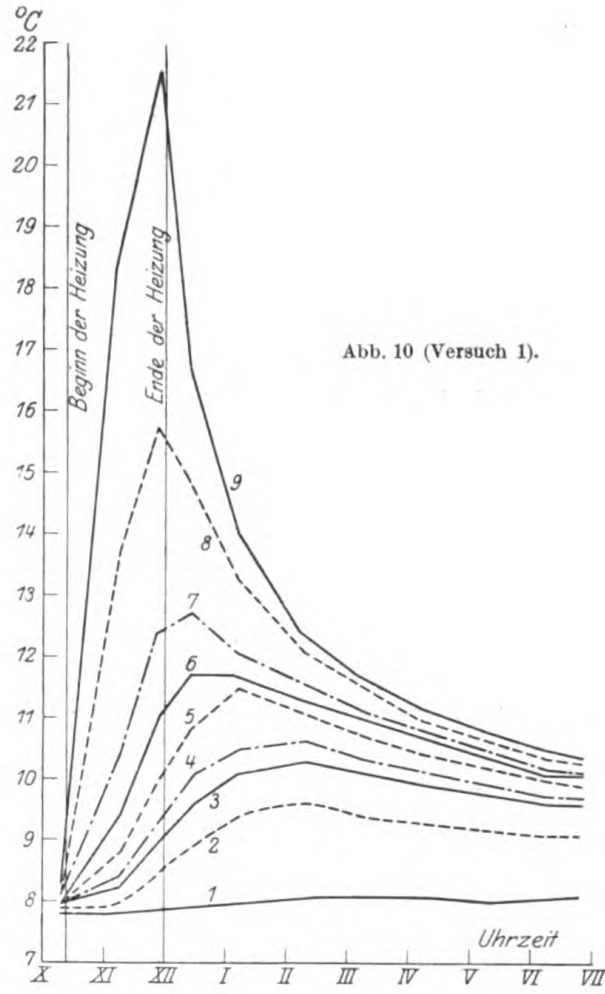


Abb. 10 (Versuch 1).

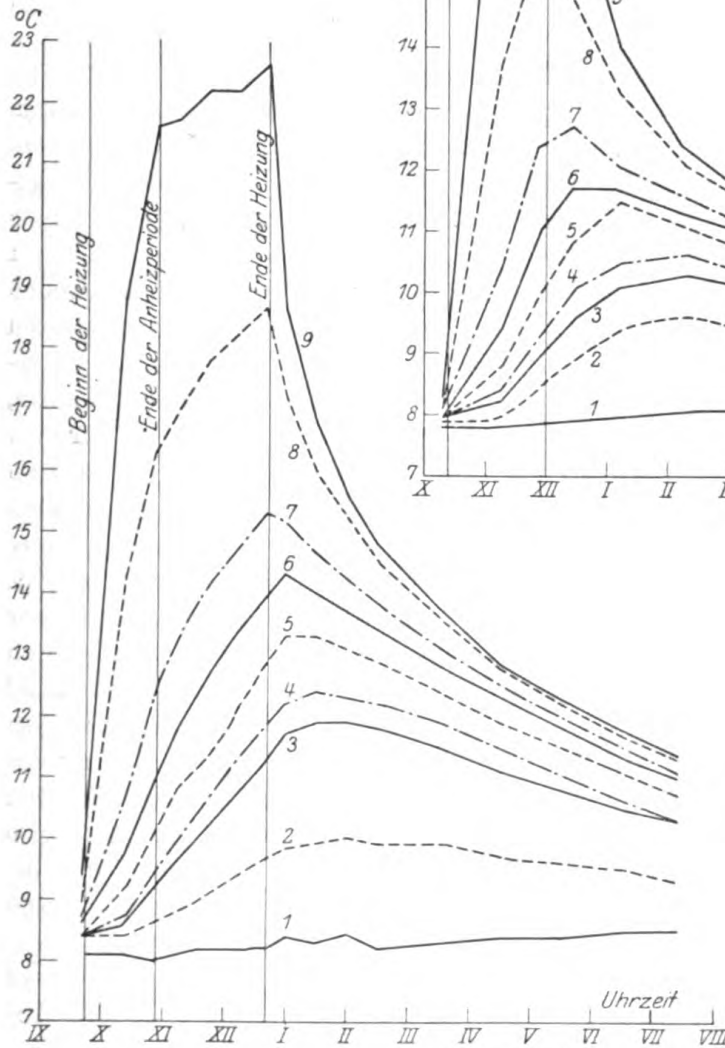


Abb. 11 (Versuch 2).

in ihrer inneren 0,8 cm dicken Schicht um  $4,5^\circ$ , in der äußeren um  $1^\circ$ , während sie bei Versuch 2 um  $6,8^\circ$  bzw.  $2,9^\circ$  wärmer wurde. Von Beginn des Anheizens bis zum Schluß der Heizung wurde in der einen Versuchswand bei Versuch 1 etwa 47 WE, bei Versuch 2 etwa 82 WE gespeichert. Die Berechnung geschah, indem für 6 verschiedene Sandschichten die Zunahme der Temperatur und die zur Hervorbringung dieser Temperatursteigerung nötige Wärmemenge berechnet wurde. Als Temperatur der Sandschicht wurde das Mittel aus den Angaben der beiden in den Grenzflächen der einzelnen Schichten liegenden Thermoelemente genommen. Bei Versuch 2 stieg während der zweiten Periode des Heizens, d. h. von dem Zeitpunkte an, wo die Differenz zwischen Außen- und Innentemperatur  $13,5^\circ$  betrug, bei der dem Innenraume 238 Calorien zugeführt wurden, die Raumtemperatur noch weiter um  $0,9^\circ$ . Nach Abstellen der Heizung sank die Innentemperatur bei Versuch 1 erheblich schneller ab als bei Versuch 2.

Die Differenz zwischen Innen- und Außentemperatur während der Abkühlungsperiode wurde von Stunde zu Stunde aufgeschrieben und in Tabelle 6 eingetragen. Um immer gleiche Verhältnisse zu haben, wurde als Ausgangspunkt der Berechnung nicht der Zeitpunkt genommen, bei welchem die Heizung aussetzte, sondern der, bei welchem  $t_i - t_a = 13,5^\circ$  war. Es betrug nach 1 Stunde  $t_i - t_a$  bei Versuch 1 =  $6,6^\circ$ , bei 2 =  $7,8^\circ$ , nach 3 Stunden  $4,8$  bzw.  $6,4^\circ$  und nach 6 Stunden  $3,2$  bzw.  $4,4^\circ$ . Es ergab sich hier also ein erheblicher Vorteil zugunsten des Raumes mit großer Wärmespeicherung. Dies Ergebnis war zu erwarten und ist nicht weiter bemerkenswert. Wir führen diese Versuche, die eigentlich zu anderen, in einer zweiten Mitteilung zu erörternden Zwecken angestellt wurden, hier nur an, um ihre Ergebnisse zum Vergleich mit denen der folgenden Versuche heranziehen zu können. Bei diesen Versuchen, 4 und 6, waren die Versuchswände mit je einer Decke behangen, und zwar war bei 4 die Decke außen angebracht, während sie sich bei 6 innen befand. Die Wärmedurchgangszahl war also bei 4 und 6 untereinander gleich, aber erheblich kleiner als bei den Versuchen 1 und 2. Zum Anheizen bis zu einer Differenz von  $13,5^\circ$  wurden daher auch bei vier 57 Calorien und bei sechs sogar 133 Calorien weniger gebraucht als bei 1 (s. Abb. 12 und 13). Die Abkühlung der Innenluft verläuft dagegen bei den Versuchen 4 und 6 trotz des erhöhten Wärmeschutzes ganz erheblich rascher als bei 2 und sogar teilweise noch schneller als bei 1 (vgl. Tabelle 6). Der Grund liegt darin, daß bei den Versuchen 4 und 6 erheblich weniger Wärme gespeichert wurde als bei 2 und auch bei 1.

Auffällig ist es, daß die Kurve der Abkühlung bei 6 zu Anfang ein wenig günstiger verläuft als bei 4, trotzdem bei 6 während des Anheizens in dem als Wärmespeicher dienenden Sande noch weniger Wärme



gespeichert wird, wie aus der geringen im Inneren der Wand erreichten Temperatur ersichtlich, und die Anheizung dementsprechend mit noch erheblich geringerer Calorienmenge erfolgt als bei 4. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, daß bei Versuch 4 der Wärmeübergang von der Innenluft auf den Sand der Wände ein sehr leichter ist, und infolgedessen hier, wie die Kurve zeigt, auch nach Aussetzen der Heizung eine erhebliche Wärmespeicherung eintritt, wodurch noch ein Teil des Wärmehaltes der Innenluft verbraucht wird, während bei 6 durch die innen angebrachten Decken dieser Übergang erschwert ist, und, wie die Kurve zeigt, eine Wärmespeicherung im Sand fast gar nicht erfolgt. Im weiteren Verlauf verschiebt sich aber der Vorteil zugunsten von 4, da jetzt offenbar doch der größere Wärmevorrat sich günstig bemerkbar macht.

Hier zeigt es sich nun, daß unsere auf S. 424 ff. ausgesprochene Vermutung richtig ist. Ein Vergleich der Versuche 4 und 6 ergibt nämlich, daß durch die Anbringung der schlecht wärmeleitenden Schicht an der Innenseite der Versuchswand der Übergang der im Inneren des Raumes erzeugten Wärme auf die wärmespeichernden Teile der Wand erschwert wird. Zur Erzielung

Tabelle VI.

Versuchs-Nr.	Datum	Kurze Charakteristik der Versuchsanordnung	Heizungsdauer in Minuten		kg-Calorienverbrauch		Erreichte Temperatur-Differenz $t_1-t_0$	$t_1-t_0$ nach Stunden						
			zum Anheizen	zum Weiterheizen	zum Anheizen	zum Weiterheizen		1	2	3	4	6		
1	16. II. 1921	Versuchswände Metallplatten, dazwischen Sand. Auf den Holzwänden innen eine Decke. Wie 1.	95	—	268	—	13,5	6,6	4,8	3,9	3,2	2,5	—	—
2	17. II. 1921	Wie 1.	70	105	218	238	14,4	7,8	6,4	5,3	4,4	3,2	—	—
4	23. II. 1921	Versuchswände wie 1, aber außen mit einer Decke behängt, Nebewände je zwei Decken.	75	—	211	—	13,5	5,4	3,9	3,4	2,9	—	—	—
6	28. II. 1921	Decken der Versuchswände innen, sonst wie 4.	48	—	135	—	14,7	5,7	4,1	3,1	2,8	1,7	—	—

der gleichen Innentemperatur wie bei Versuch 4, wo doch die Wärmedurchgangszahl der Wände die gleiche ist, wird daher bei 6 erheblich weniger Wärme verbraucht, aber die wärmespeichernden Teile der Wand erwärmen sich auch nur sehr wenig. Die Abkühlung in ihrer

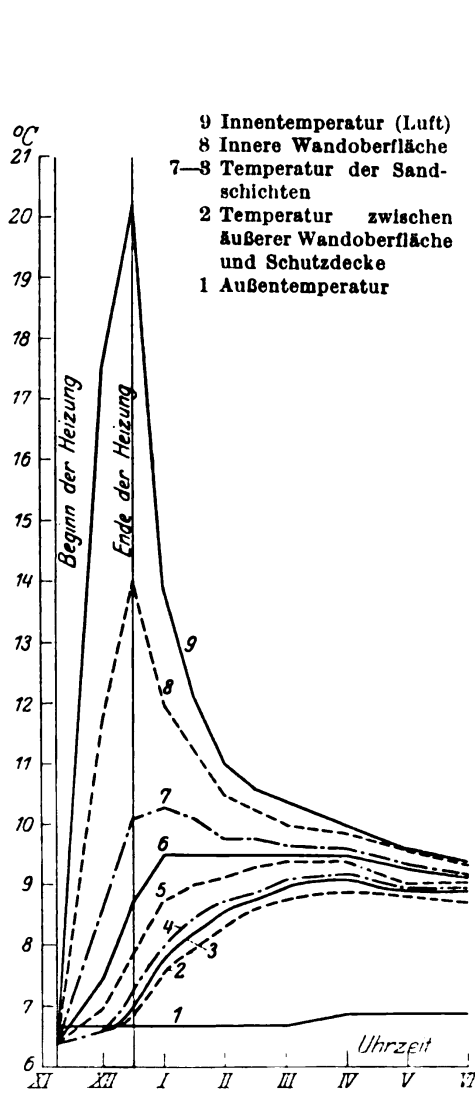


Abb. 12 (Versuch 4).

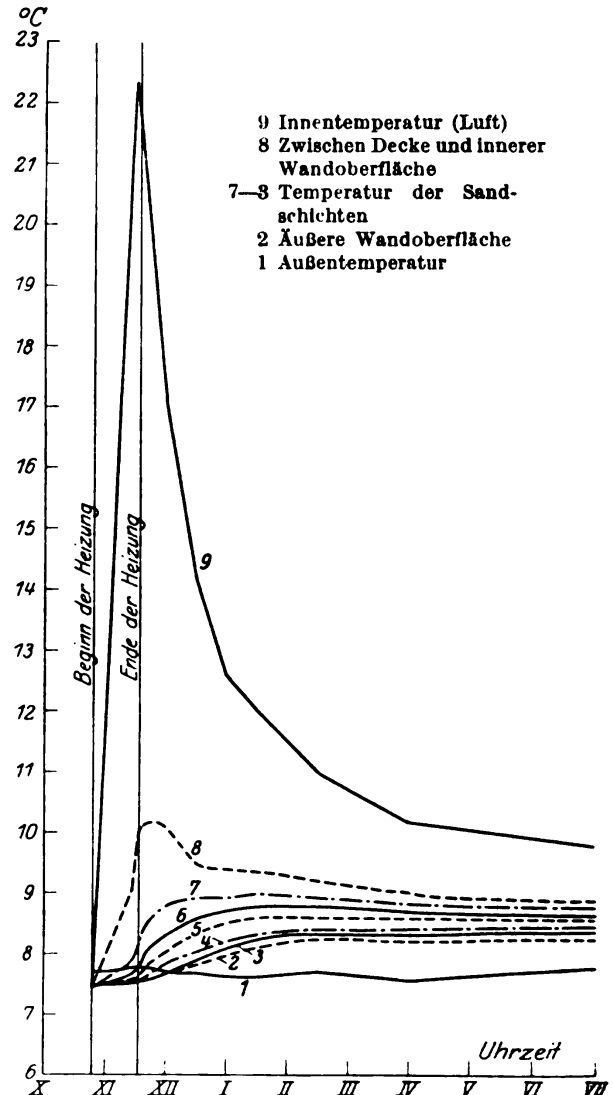


Abb. 18 (Versuch 6).

Gesamtheit ist dagegen jetzt, wo der Raum als Ganzes ein erheblich kleineres Wärmereservoir darstellt als bei Versuch 4, erheblich schneller<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Es ist uns nicht entgangen, daß diese Laboratoriumsversuche insofern etwas anders verlaufen als die Versuche an den fertigen Häusern, als bei ihnen ein Rückstrom der in den Wänden gespeicherten Wärme zur Innenluft nicht stattfinden kann. Wir werden aber in der nächsten Mitteilung zeigen, daß das nur ein äußerlicher, kein grundsätzlicher Unterschied ist.

Sogar bei Versuch 1 und 2, bei denen die Wärmedurchgangszahl der Mauern erheblich größer war, ist die Abkühlung der Innenluft langsamer als bei diesen Versuchen. Die Versuche zeigen somit deutlich, von wie großer Bedeutung die Anordnung der verschiedenen Schichten in den Wänden für das thermische Verhalten des umschlossenen Raumes ist, daß daher die Wärmedurchgangszahl durch andere Angaben ergänzt werden muß, damit man sich ein zutreffendes Bild von der Anwärmung und Abkühlung eines Raumes bei unterbrochener Heizung machen kann.

### V. Praktische Brauchbarkeit des Krellschen „Abkühlungskoeffizienten“.

Es ist auch bereits versucht worden, andere Zahlen zur Charakteristik des thermischen Verhaltens von Gebäuden heranzuziehen.

Krell sen.-Nürnberg beobachtete anlässlich von Empfindlichkeitsbestimmungen an Thermometern, daß ein Thermometer, um sich bei 0° Raumtemperatur von 20° auf 10° abzukühlen, genau dieselbe Zeit braucht, wie für seine Abkühlung von 10 auf 5°, 5 auf 2½° usw., wenn die Raumtemperatur konstant bleibt. Ganz allgemein würde also ein Thermometer, das sich bei gleichbleibender Raumtemperatur während der Zeit  $a$  um  $b$ ° abkühlt, für eine Abkühlung auf  $\frac{b}{2}$ ,  $\frac{b}{4}$ ,  $\frac{b}{8}$  usw. die Zeit  $2a$ ,  $3a$ ,  $4a$  usw. beanspruchen.

Die Abkühlungskurve eines Thermometers müßte also der Gleichung  $y = \frac{b}{2^{\frac{x}{a}}}$  entsprechen.

In dieser Formel bedeutet  $x$  Zeit,  $y$  Temperatur,  $b$  die Temperatur zur Zeit  $x = 0$  und  $a$  die Zeit, zu der  $y = \frac{b}{2}$  ist.

Diese Gleichung ist nichts anderes als das längst bekannte Newtonsche Abkühlungsgesetz.

Die Verhältnisse bei der Abkühlung von Thermometern übertrug Krell in sinngemäßer Abänderung auf Gebäude und versuchte in seinem „Abkühlungskoeffizienten  $\beta$ “, der für jedes Gebäude eine bestimmte unveränderliche Zahl von Stunden sein sollte, ein neues Kriterium für die Abkühlungsverhältnisse von Häusern zu geben.  $\beta$  stellt die Zeit in Stunden dar, die vergehen muß, damit die Differenz zwischen der Temperatur der Innenluft eines Raumes und der Außenluft sich von  $a$ ° auf  $\frac{a}{2}$  verringert.

Durch entsprechende Umformung der Kurvengleichung läßt sich ein Ausdruck von der Form  $\beta = S \cdot \frac{0,693}{\ln \frac{D}{d}}$  herleiten, in dem  $\beta$  der

Abkühlungskoeffizient des Raumes resp. Gebäudes in Stunden,  $D$  die Temperaturdifferenz zwischen Innen- und Außentemperatur zu Beginn, und  $d$  die Temperaturdifferenz nach  $S$  Stunden bedeutet<sup>1)</sup>.

Neben dem Umstand, daß dieser Wert sowohl Wärmedurchgang als Wärmespeicherung berücksichtigt, würde er auch bei fertigen Gebäuden den Vorteil bieten, daß er nur Temperaturunterschiede, die leicht meßbar sind, als Ausgangspunkte der Berechnung verlangt.

Bisher sind erst wenige Versuche von Krell und de Grahl angestellt, um Werte für  $\beta$  bei verschiedenen Gebäuden experimentell zu ermitteln. Die Versuche haben auch keine recht befriedigenden Ergebnisse gehabt. Zum Teil mag das daran liegen, daß nicht immer die günstigsten Versuchsbedingungen bei ihnen vorgelegen haben. Zum anderen liegt es daran, daß die Annahmen Krells nur angenähert den tatsächlichen Verhältnissen entsprechen. Schon beim Thermometer treffen die Annahmen nicht streng zu und, wie de Grahl zeigt, werden sie erst innerhalb bestimmter sehr enger Grenzen völlig erfüllt. Man kann sich nun leicht denken, daß bei Gebäuden die Verhältnisse noch viel komplizierter liegen, da hier, um nur einen Punkt hervorzuheben, die beim Thermometer gestattete Annahme einer Wärme-gleichheit zwischen thermometrischer Substanz (Quecksilber) und Hülle (Glas), d. h. also in allen Schichten, keinesfalls zutrifft.

Die Abkühlung der Innenluft ist zu Beginn der Abkühlung viel stärker als später, der Wert für  $\beta$  nimmt demgemäß mit der Zeit immer mehr zu. De Grahl führt das darauf zurück, daß sich beim Abkühlen die Luft zusammenzieht und also kältere Luft in das Innere nachströmt. Wir möchten glauben, daß die Erscheinung einen weiteren Grund darin hat, daß die Wände noch weiter Wärme speichern, nachdem die Heizung beendet ist. Diese Wärme wird naturgemäß z. T. dem Wärmevorrat der Raumluft entnommen. Daß ein solcher Temperaturanstieg im Innern der Wände auch nach Aussetzen der Heizung tatsächlich stattfindet, zeigen deutlich die Kurven der Wandtemperaturen bei unseren Versuchen 1 und 4. In den der Innenluft zunächst liegenden Wandschichten erhöht sich noch mindestens  $\frac{1}{2}$  Stunde lang die Temperatur um einige Zehntel Grad, während die Temperatur der im Innern der Wand liegenden Schichten erst nach Stunden ihren höchsten Punkt erreicht. Dieser ist zuweilen mehrere Grad höher als beim Aussetzen der Heizung. Das beruht nicht ausschließlich auf bloßer Temperaturverschiebung innerhalb der Mauer, sondern während der Abkühlung der Raumluft nimmt der Wärmevorrat der Mauern tatsächlich zu. So war, wie oben erwähnt, der Wärmevorrat der einen Versuchswand bei Versuch 1 um 47 WE am Schluß der Heizung größer als zu Beginn. Eine Stunde nach Aussetzen der Heizung war er dagegen 57 WE größer. Diese Zu-

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Lüftg. u. Heizg. 1906,07 Nr. 4 u. 6. Ges.-Ing. Bd. 30, S. 11.

nahme von 10 WE stammt selbstverständlich nicht ausschließlich aus dem Wärmeverrat der Luft, denn die Temperatur der Luft nahm nicht entsprechend ab. Vielmehr wird er größtenteils den erhitzten Teilen des Ofens entnommen. Zweifellos wird aber bei größeren Räumen auch der Wärmeinhalt der Innenluft durch diesen Vorgang verringert, so daß er zur Erklärung des starken Temperaturabfalls zu Beginn der Abkühlung mit herangezogen werden muß, wenn dies auch rein experimentell mit den uns zur Verfügung stehenden Mitteln nicht nachgewiesen werden konnte, da es nicht möglich war, eine Heizeinrichtung von so geringer Wärmekapazität anzuwenden, daß die gespeicherte Wärmemenge vernachlässigt werden konnte.

Die Krellschen Annahmen bezüglich der Abkühlung von Gebäuden sind also streng wissenschaftlich nicht richtig. Trotzdem können sie vielleicht doch in irgendeiner Form zur Charakterisierung des thermischen Verhaltens herangezogen werden. Inwieweit das zulässig ist, kann vorläufig nur durch Temperaturmessungen an Gebäuden festgestellt werden.

Daher fordern Krell und de Grahl dazu auf, derartige Untersuchungen in größerer Zahl an möglichst verschiedenartigen Gebäuden durchzuführen, und wir möchten diesen wiederholt in der Literatur ausgesprochenen Aufforderungen, weiteres Versuchsmaterial zu sammeln, stattgeben. Wir glauben auch, daß die Versuchsbedingungen, wie sie bei uns zum größten Teil vorgelegen haben, recht günstige sind, zumal wir, um nur die beiden Hauptbedingungen zu nennen, während der Winterperiode sowohl genügend gleichmäßige Außentemperaturen und günstige Temperaturdifferenzen als auch genügend lange Heizpausen für unsere Berechnungen auswählen konnten.

In der Versuchsnacht vom 21./22. I. erstreckte sich die Heizpause, die wir benutzen konnten, über 10 Std., in der Versuchsnacht vom 23./24. I. über 8 und in der Versuchsnacht vom 26./27. I. sogar über 11 Stunden.

Die auf Grund dieser Beobachtungen von uns errechneten  $\beta$ -Werte zeigt Tabelle VII.

Trotz der verschieden großen Heizpausen hätten, wenn der Satz, daß der Abkühlungskoeffizient eine für jedes Gebäude bestimmte unveränderliche Größe sei, völlig richtig wäre, die  $\beta$ -Werte in unserer Tabelle zahlenmäßig an allen Tagen für dasselbe Haus denselben Wert haben müssen. Das ist jedoch nicht der Fall, und aus der Größe des Betrages, um den die einzelnen Werte voneinander abweichen, läßt sich ungefähr ersehen, wieweit die Krellsche Annahme mit der Wirklichkeit übereinstimmt. Unter Berücksichtigung der vielen bei Versuchen an bewohnten Häusern unvermeidlichen Ungenauigkeiten scheinen uns aber die Abweichungen der Einzelwerte von dem in der

Tabelle VII.  
(Abkühlungskoeffizienten [ $\beta$ -Wert].)

Haus	Versuchsnacht 21./22. I. S = 10 Std.	Versuchsnacht 23./24. I. S = 8 Std.	Versuchsnacht 25./27. I. S = 11 Std.	Mittelwert
1. Steinhaus . .	9,11 $(\frac{D}{d} = 2,14)$	9,43 $(\frac{D}{d} = 1,8)$	8,71 $(\frac{D}{d} = 2,4)$	9,08
2. Thermoshaus	14,18 $(\frac{D}{d} = 1,68)$	21,14 $(\frac{D}{d} = 1,8)$	29,06 $(\frac{D}{d} = 1,8)$	21,46
3. Betonhaus . .	6,73 $(\frac{D}{d} = 2,8)$	6,05 $(\frac{D}{d} = 2,5)$	6,94 $(\frac{D}{d} = 8)$	6,57
4. Holzhaus 4 .	6,98 $(\frac{D}{d} = 2,7)$	5,05 $(\frac{D}{d} = 3)$	6,09 $(\frac{D}{d} = 3,5)$	6,04
5. Holzhaus 5 .	8,32 $(\frac{D}{d} = 2,8)$	10,44 $(\frac{D}{d} = 1,7)$	7,54 $(\frac{D}{d} = 2,75)$	8,78

5. Spalte der Tabelle 7 gebildeten Mittelwerte nicht so groß zu sein, daß man die Krellsche Annahme kurzerhand ablehnen müßte. Anders scheint es nur beim Thermoshaus zu sein, wo die Abweichungen der einzelnen Werte allerdings recht bedeutend sind. Das ist aber erklärlich. Schon Krell weist darauf hin, daß zweckmäßigerweise die Dauer der Heizpause so lang gewählt werden müßte, wie ungefähr die Stundenzahl des  $\beta$ -Wertes ausmacht, weil sonst die einzelnen Temperaturfehler zu sehr ins Gewicht fallen. Diese Bedingung konnten wir bei den übrigen Gebäuden einigermaßen erfüllen; beim Thermoshaus mit seiner langen Abkühlungszeit war das dagegen nicht möglich.

Aus dem  $\beta$ -Wert geht wieder folgende Reihenfolge für die Güte der Häuser während der Abkühlungsperiode hervor:

1. Thermoshaus, 2. Steinhaus, 3. Holzhaus 5, 4. Zementhaus, 5. Holzhaus 4.

Da sich also nach unseren Versuchen der  $\beta$ -Wert in der Wirklichkeit verhältnismäßig gut bewährt hat, möchten wir zur Erörterung stellen, ob man nicht mehr als bisher diesen Ausdruck zur Bewertung von Gebäuden in thermischer Hinsicht mit heranziehen sollte. Es müßte aber ein Übereinkommen getroffen werden, unter welchen Verhältnissen die  $\beta$ -Werte festgestellt werden sollen; denn sie werden zweifellos wesentlich anders ausfallen, wenn sie einmal zu Beginn der Heizperiode, wo die Wände noch wenig durchwärmt sind, und einmal später nach weitgehender Durchwärmung festgestellt werden. Ebenso werden die meteorologischen Zustände von größtem Einfluß sein.

Freilich sagt  $\beta$  nur etwas aus über die Abkühlungsperiode. Um einen Überblick über die Güte des gesamten thermischen Verhaltens zu haben, müssen wir auch irgendwie eine zahlenmäßige Angabe über die Anheizperiode zu erhalten suchen. Wie öfters in der Literatur hervorgehoben ist, kann ein Gebäude, das sich nach Aussetzen der Heizung zwar langsamer abkühlt, während der Anheizperiode aber sehr viel Wärme verbraucht, wärmewirtschaftlich ungünstiger sein als eins, das sich zwar schnell abkühlt, aber auch schnell erwärmt. Erst das Verhältnis des Wärmeverbrauchs bei der Anheizung zum Wärmeverlust bei der Abkühlung wird uns in den Stand setzen, die wärmewirtschaftliche Güte eines Hauses zahlenmäßig darzustellen.

Krell hat zu diesem Zwecke einen Ausdruck vorgeschlagen, den er „Wärmehaltungsvermögen“ nennt. Dieser Ausdruck ist charakterisiert durch den Bruch

$$\frac{\gamma}{w}$$

wo  $w$  die bei  $1^\circ$  Temperaturdifferenz zwischen Innen- und Außentemperatur von dem Gebäude pro Stunde abgegebene Wärmemenge und  $\gamma$  den „Wärmestapelungskoeffizient“, d. h. die zur Erwärmung um  $1^\circ$  für das Gebäude nötige Wärmemenge bedeutet.

Während man  $\gamma$  direkt aus den Thermographenkurven ermitteln kann, wenn man die pro Stunde von dem Ofen abgegebene Wärmemenge kennt, müssen die Werte von  $w$  mit Hilfe des  $\beta$ -Wertes nach einer ebenfalls von Krell angegebenen Formel

$$w = \frac{\gamma}{1,442 \beta}$$

errechnet werden.

Diese Gleichung gilt jedoch nur, wenn die Temperatur in allen Teilen des Gebäudes gleich ist. Da das aber nie der Fall ist, wird man vorläufig auf diese Weise nicht recht zum Ziel kommen. Man wird nach anderen Beziehungen zwischen der durch Transmission an die Außenluft verlorengehenden Wärme und der in den Mauern gespeicherten suchen müssen.

Vielleicht ergeben unsere noch nicht ganz abgeschlossenen Laboratoriumsversuche Anhaltspunkte zur Aufstellung neuer Beziehungen. Jedenfalls hoffen wir — was zunächst von praktischer Bedeutung ist — nach ihrem Abschluß Vorschläge machen zu können, wie die Anordnung der schlecht wärmeleitenden zu den wärmespeichernden Schichten sein muß, um in hygienischer und wirtschaftlicher Beziehung möglichst gute Ergebnisse zu erzielen.

(Aus dem hygienischen Institut der Universität Kiel.)

## Die Sterblichkeit im 18. Jahrhundert.

Von  
**Karl Kisskalt.**

Mit 4 Textabbildungen.

Von der Sterblichkeit im Mittelalter wird nur bei Gelegenheit schwerer Seuchen berichtet. Über den schwarzen Tod z. B. erfährt man aus Chronisten, ärztlichen und anderen Schriftstellern, daß in Neapel 60 000 in Florenz 100 000, in Avignon 170 000 daran starben. Diese Zahlen sind Schätzungen, und wir sind ihnen gegenüber sehr vorsichtig geworden, besonders seitdem sich herausgestellt hat, wie gewaltig z. B. die Berichte über die Zahl der Kämpfenden und Gefallenen in Schlachten übertrieben waren<sup>1)</sup>.

Etwas zuverlässiger sind die Zahlen, wenn Anhaltspunkte für die Richtigkeit vorliegen. So wird z. B. berichtet<sup>2)</sup>, daß während der Epidemie des englischen Schweißes in Hamburg im Jahre 1529: 1100 Särge angefertigt worden sind. Die Bevölkerung Hamburgs in der damaligen Zeit wird (nach freundlicher Mitteilung des statistischen Amtes) von Laurent auf 12000, von Stuhlmann auf 18000 Einwohner geschätzt; rechnet man von den 1100 die normalen Todesfälle ab, so ergibt sich, daß dieser merkwürdigsten und rätselhaftesten Seuche des Mittelalters 6—9% der gesamten Bevölkerung einer Stadt im Laufe von 22 Tagen erlegen sind. Auch die enorme Sterblichkeit auf dem Schiffe, durch das die Einschleppung erfolgte, spricht dafür.

Ziffern wie diese sind uns nur zufällig überliefert. Die Ärzte begnügten sich mit den Begriffen „viel“ und „wenig“ Gestorbene. Ihr quantitatives Denken war so schlecht ausgeprägt, ihr Bedürfnis nach der Zahl war so gering, wie auch heutzutage noch meist. In keiner Wissenschaft findet das Wort Galileis: „Messe, was zu messen ist, und mache das Unmeßbare meßbar“ so langsam Eingang wie in der Medizin.

Der erste der nach einer Seuche zahlenmäßige Untersuchungen anstellte, war der Basler Arzt Felix Platter. Es ist von großer Wichtigkeit für das Denken des Mannes, wenn man in seiner Selbstbiographie<sup>3)</sup> liest, wie er auf der Reise zur Universität die Wegstrecken angibt, sie addiert, die Länge der Rhonebrücke mit seinen Schritten ausmißt. — Nach der



Pest, die in den Jahren 1609—1611 Basel befiel, ging er von Haus zu Haus, zählte die Kranken, verglich mit den Kirchenbüchern und stellte fest, daß in dem 15—16 monatigen Zeitraum 6408 Personen erkrankt und 3968 gestorben waren, davon gehen sicher 6040 bzw. 3600 auf das Konto der Pest<sup>4)</sup>. Da die damalige Einwohnerzahl Basels auf 14 890 geschätzt werden kann, wäre dies eine Morbidität von 387 und eine Mortalität von 230 promille; die Letalität betrug 59%.

Untersuchungen über die allgemeine Sterblichkeit wurden erst wesentlich später<sup>5) 6)</sup>, und zwar an Hand der Kirchenbücher vorgenommen, die in den verschiedensten Ländern vom 16. Jahrhundert an geführt wurden<sup>7)</sup>. Die ersten sind die von Graunt und Petty<sup>8)</sup>; bis in die neueste Zeit stammen Arbeiten, die ihr Material aus diesen Quellen entnehmen. Sie ergeben brauchbare Resultate, wenn es sich darum handelt, die Gewalt der Seuchen im 16. und 17. Jahrhundert festzustellen; eine Steigerung um das 6fache und mehr ist etwas, was wir uns für die heutige Zeit auch nicht annähernd vorstellen können. Diese gewaltigen Zacken sind das Characteristicum für die Sterblichkeit im 17. Jahrhundert und früher. Zahlen darüber sind veröffentlicht für London<sup>9)</sup>, Breslau<sup>10) 11)</sup>, Frankfurt<sup>12)</sup>, Leipzig<sup>13)</sup>, Straßburg<sup>14)</sup>, Augsburg<sup>15)</sup> (I, Tab. XIII), Basel<sup>4)</sup>.

Ob aber die Sterblichkeit in normalen Zeiten größer, geringer oder gleich wie jetzt gewesen ist, läßt sich daraus nicht ersehen. Erst seit Einführung der Volkszählungen wird hier Klarheit geschaffen. Die erste, bei der genaue Zahlen überliefert sind, fand 1697 in Straßburg statt. Krieger<sup>14)</sup> (S. 65) hält sie für gut. Sie ergab 26,481 Einwohner. Leider fehlen für die umliegenden Jahre die Angaben der Sterbefälle. Die Schätzung von Krieger (S. 93) für den Zeitraum von 1577—1633, für den er im Mittel 30 000 Einwohner annimmt, beträgt 55,17; für 1684—1691: 41,06<sup>0/00</sup>. Für Basel hat Burckhardt<sup>4)</sup> versucht, die Einwohnerzahl für das 17. Jahrhundert zu berechnen, indem er von der Zählung von 1779 rückwärts ging und als Bevölkerungsbewegung nur Geburten und Todesfälle, nicht Wanderungen annahm, was allerdings nicht genau ist. Immerhin läßt sich aus der Zahl der Geburten keine schwerwiegende Einwendung gegen das Ergebnis der Berechnung machen. Er erhält für das 17. Jahrhundert eine Sterblichkeit von 30,49; in den seuchenfreien Zeiten ist sie niedriger als im folgenden Jahrhundert, so daß man an eine Auslesewirkung der schweren Pestseuchen denken könnte, wenn die Unterlagen zuverlässiger wären. — Für Frankfurt hat Dietz<sup>12)</sup> die Mortalität von 1533—1700 auf 45—48<sup>0/00</sup> geschätzt, doch ist diese Zahl natürlich ebenfalls sehr ungenau. Die Zahlen für Breslau sind berühmt geworden, da Halley aus ihnen seine Sterbetafel berechnete und die schönen Arbeiten Grätzers haben vieles Interessante darüber gebracht<sup>10) 11)</sup>. Doch sind sie in unserem heutigen Sinne nicht mehr

genau. Die Stadt hatte ihre erste Einwohnerzählung 1756; ferner Ermittlungen der Bewohner männlichen Geschlechts 1618 und 1675<sup>10)</sup> (S. 9). Grätzer selbst hat sich in der Berechnung von Relativzahlen für das 17. Jahrhundert zurückgehalten; Hanauer<sup>12)</sup> (S. 663) hat aus seinen Zahlen 41 und  $37\frac{0}{100}$  berechnet. Für Genf gibt Mallet [nach Prinzing<sup>6)</sup>] (S. 529)] 1551—1600: 39,7; 1601—1650: 37,0; 1651—1700:  $35,9\frac{0}{100}$  an, auffallend niedrige Zahlen; doch könnte nach den Zahlen für Basel und den später zu erwähnenden Zahlen von Neufchâtel die Sterblichkeit in der Schweiz überhaupt niedrig gewesen sein. Für London hat Hart<sup>6)</sup> von 1620—1643:  $70,0\frac{0}{100}$ . Im ganzen sind die geschätzten Zahlen für das 17. Jahrhundert so enorm verschieden, daß sich schon daraus die stärksten Zweifel an ihrer Richtigkeit ergeben.

#### 18. Jahrhundert. Erste Hälfte.

Das gleiche Dunkel lagert über der ersten Hälfte des 18. Jahrhunderts. Für die Gesamtmortalität sind nur Schätzungen möglich. Das Ergebnis ist denn auch entsprechend verschieden: für Breslau 1705—1714: 31; 1746—1755: 28; für Berlin 1721—30: 40,6; 1731—40: 44,7; 1741—50: 37,9 [nach Prinzing<sup>6)</sup> S. 59; Zahlen für die einzelnen Jahre sind aus dem statistischen Jahrbuch, 26. Jahrgang S. 44 zu errechnen<sup>47)</sup>]; für Straßburg 1728—1738: 44,61; 1739—1749: 42,76; für Basel 1701—1750: 21,4; für Schweden 1701—1750: 30,40; für Genf 1701—1750: 33,5; für London 1728—1757: 52,0. Die Ungenauigkeit der Sonnenkalbschen Zahlen für Leipzig soll später besprochen werden. Für Königsberg wird die Gesamtsterblichkeit in der Pestzeit, 3. Sept. bis 31. Dez. 1709 auf rund 200, bis zum 23. April auf  $250\frac{0}{100}$  einigermaßen zuverlässig geschätzt [Sahm<sup>16)</sup> S. 71]. Diese Periode ist vor allem dadurch ausgezeichnet, daß nun an verschiedenen Orten Ärzte und andere Forscher eingehender sich mit den Fragen befassen, Material sammeln und vergleichen, teils zum Zwecke der Lebensversicherungen und Rentenberechnung, teils aus anderen nationalökonomischen sowie aus medizinischen Gründen. Besonders das epochemachende Werk Süßmilchs<sup>15)</sup> ragt daraus hervor.

Süßmilchs Schätzungen der Gesamtsterblichkeit beruhen teils auf den Zahlen seiner Vorgänger Graunt, King, Short, teils auf durch ihn selbst veranlaßten Ermittlungen. Da er die Größe der Sterblichkeit von Natur aus am besten unter dem Landvolk zu ermitteln hoffte, untersuchte er sie an 1056 Dörfern, deren Einwohnerzahl ihm bekannt war, für die Jahre 1739—1748. Er fand sie im Durchschnitt mit 26,0, in seuchenfreien Jahren mit  $23,5\frac{0}{100}$ . — In kleinen Städten sei sie 31,3; in größeren wie Berlin 35,7; in noch größeren wie Rom und London wird sie auf 40,0—41,7 geschätzt. In ganzen Ländern sei sie mit 27,8 bis 28,6 anzunehmen, und mit Hilfe dieser Zahlen dürfe man aus den Totenlisten die Einwohnerzahlen berechnen.

Dieser letztere Ersatz erscheint uns heute gänzlich ungenügend und daher die meisten Relativzahlen für Städte ungenau, die absoluten Zahlen nicht vergleichbar.

Eine Ausnahme bietet Berlin. Hier hatte 1722 eine Volkszählung stattgefunden, die zwar nicht die erste war, aber von einer ununterbrochenen Reihe gefolgt wurde, die als „historische Tabelle“ zusammengefaßt wird. Nach den Angaben von Behre<sup>17)</sup> und dem Berliner statistischen Amt<sup>18)</sup> dürfen wir annehmen, daß die Genauigkeit groß genug war, um von da an die Berechnung von Relativzahlen zuzulassen. Die Auszählung geschah durch die Stadtwachtmeister<sup>18)</sup>; eine Kontrolle durch eine zweite Zählung in einem der Jahre ergab ein sehr günstiges Resultat. Erschwert wird das Arbeiten mit den Zahlen dadurch, daß anfangs die Zahl der Militärpersonen bzw. ihrer Frauen und Kinder stellenweise unbekannt ist.

Die Seelenkonskriptionen unter Maria Theresia, die 1754 begannen und von Peller seiner Mortalitätsstatistik Wiens zugrunde gelegt wurden, sind nach van der Borcht<sup>19)</sup> nicht so günstig zu beurteilen.

Schweden führte schon 1686 Bevölkerungslisten ein<sup>19)</sup> 20), seit 1749 wurden sie veröffentlicht. Sie gelten für sehr gut. Dann folgte Oldenburg, Dänemark und Norwegen mit ähnlichen Maßnahmen.

Die Bedeutung der Volkszählungen für die Sterblichkeitsstatistik kann gar nicht hoch genug eingeschätzt werden. Wie erwähnt, läßt sich allerdings schon aus den absoluten Zahlen der Verstorbenen ersehen, wie gewaltige Erhöhung gegenüber dem Normalen einzelne Pestjahre zur Folge hatten. Für einen allgemeinen Eindruck genügt auch eine ungenau geschätzte Bevölkerungszahl; ob in einer Epidemie 20 oder 30% der Bevölkerung dahingerafft wurden, wird gleich erschütternd sein. Anders aber für normale Zeiten; hier sind Sterblichkeitsziffern von 20 und 30<sup>0/00</sup> gewaltig verschieden.

Auch Angaben über die Sterblichkeit nach Jahreszeiten und Ursachen finden sich nun häufiger. Neben den Zahlen für London haben die für Berlin von Gohl<sup>2)</sup> 22) 11) und die von Breslau von Kundmann<sup>23)</sup> 11) besonderes Interesse. Auch bei Süßmilch<sup>15)</sup> finden sich aus diesem Zeitraum Angaben. Dazu kommen später aus Kirchenbüchern zusammengestellte Zahlen für Frankfurt<sup>12)</sup>, Königsberg<sup>24)</sup>, Straßburg u. a.

Aus diesen Angaben ist, selbst wenn sie nur einige Jahre umfassen, manches Wichtige zu ersehen; sie sollen später bei dem Vergleiche mit Königsberg besprochen werden. Die lateinischen Krankheitsbezeichnungen lassen sich mit den deutschen gut nach den Originalangaben Gohls bzw. Kundmanns identifizieren. Die Sterblichkeit nach Kalendermonaten und Krankheiten kann untereinander verglichen werden.

## 18. Jahrhundert. Zweite Hälfte.

Das vorhandene Material für die Beurteilung der Sterblichkeit in dieser Periode ist ziemlich dasselbe wie vorher. Durch die Bearbeitung des im Königsberger Staatsarchiv vorhandenen Materials ist es mir gelungen, es noch wesentlich zu vermehren<sup>25)</sup>; diese Untersuchungen sollen im folgenden der gesamten Beurteilung der Sterblichkeit dieser Zeit zugrunde gelegt werden.

## Königsberg—Eutin.

Die Herkunft des Königsberg betreffenden Materials wurde an anderer Stelle<sup>24)</sup> besprochen. Es ist das genaueste und umfangreichste, das für irgendeine Stadt vorliegt.

Königsberg war bereits damals eine Großstadt und nahm unter den preußischen Städten an Einwohnerzahl die zweite Stelle ein. Es verdankte dies vor allem seinem Handel, der sich über ein großes Hinterland bis weit nach Polen hinein erstreckte<sup>26)</sup>. Allerdings konnte sich besonders der äußerst wichtige Getreidehandel von 1723—1803 infolge Taxe, Marktpreisen und Monopolen nicht zu der Blüte entwickeln, die der Lage der Stadt angemessen wäre. Ferner wirkten die Teilungen Polens nachteilig, da die beiden anderen neuen Herren, Rußland und Österreich, sich mit Erfolg bemühten, den Handel über ihre Städte abzuziehen. Eine ähnliche Wirkung hatte die Erbauung des Bromberger Kanals. Die Wirkung dieser und anderer Krisenursachen kommt in der zu besprechenden Einwohner- und Sterblichkeitszahl zum Ausdruck. — Die Industrie war infolge staatlicher Unterstützung nicht unbedeutend. — Folgeschwere Ereignisse waren die Brände, die öfters große Teile der Stadt verwüsteten. Von politischen Ereignissen sei erwähnt, daß die Stadt 1758—1762 während des Siebenjährigen Krieges, also direkt vor dem zu besprechenden Zeitraum, von den Russen besetzt war; ferner sei an die polnischen Wirren und die Unstimmigkeiten mit Rußland erinnert. — Die wichtigsten Ereignisse werden im folgenden kurz erwähnt; auch sei auf die Einzelbearbeitungen in den Dissertationen<sup>25)</sup> verwiesen.

Glücklicherweise liegen mehrere eingehende gleichzeitige Darstellungen über alle für die Stadt und die Provinz wichtigen Verhältnisse vor. Von Bock<sup>27)</sup> wurde eine ausführliche Darstellung für die Provinz gegeben; wichtig für unsere Zwecke sind die für jedes Jahr mitgeteilten meteorologischen Daten. Sehr eingehend sind die gesamten Verhältnisse der Stadt unter Beifügung von Zahlenmaterial von Baczko<sup>28)</sup> geschildert. Äußerst zahlreiche kurze Angaben bringt die Königsberger Jubelchronik von Flögel<sup>29)</sup>. Das Wichtigste aus diesen Schriften ist ebenfalls in den Dissertationen wiedergegeben.

Der Charakter Königsbergs als Universitätsstadt macht, daß für die Berichtszeit auch wichtiges Material über die dort vorgekommenen Krankheiten vorliegt. Besonders Prof. Metzger hat mehrere Schriften

darüber hinterlassen<sup>30-33</sup>), u. a. eine „medizinische Topographie“, wie sie damals häufig geschrieben wurden, Vorläufer der Festschriften zu medizinischen Kongressen. — Auch einige Arbeiten seines Kollegen Elsner beschäftigen sich mit den Gesundheitsverhältnissen Königsbergs. Wichtig ist u. a. dessen Gesundheitsbericht für Ostpreußen<sup>34) 25)</sup>, der leider nur für ein Jahr (1800) gedruckt ist; die übrigen sind sicher noch handschriftlich in den Berliner oder Königsberger Archiven vorhanden, doch ist es noch nicht gelungen, sie aufzufinden.

Da Zahlen über die Sterblichkeit in einem Städtchen Neues ergeben konnten, habe ich auch die in Eutin untersuchen lassen, das nördlich von Lübeck liegt, gerade damals seine Blütezeit durch Joh. Heinr. Voss, Stolberg, Tischbein usw. hatte und sich einer hohen Kultur erfreute. Die Sterberegister der Pfarrgemeinde sind ziemlich vollständig erhalten. Leider ist es mir aber nicht gelungen, die Zahlen der damals vorgenommenen Einwohnerzählung (Pfarrinventar) zu erhalten, die zweifellos noch in Eutin oder in Oldenburg vorhanden sind; mit den Zahlen für die Stadt allein, die gedruckt sind, ist nichts anzufangen. Trotzdem bieten eine Anzahl der absoluten Ziffern Interesse und werden im folgenden verwendet werden.

#### Einwohnerzahl.

Die Einwohnerzahl wurde entnommen aus dem in der Königsberger Stadtbibliothek unter Nr. 663 aufbewahrten Finanztaschenbuch. Die für frühere Zeit von Süßmilch<sup>24)</sup> angegebenen Zahlen sind höchst ungenau, da sie aus der Zahl der Verstorbenen unter der Annahme einer Mortalität von 35,7<sup>0</sup>/<sub>00</sub> errechnet sind. Im Finanztaschenbuch sind die Zahlen für 1756, 1763 (diese im Finanztaschenbuch 1800/1801 enthalten), 1765, 1766, 1770, 1771 und von 1779—1806 mit wenigen Ausnahmen zu finden; das Fehlende wurde geradlinig interpoliert. Sie sind teils vollständig handschriftlich teils in Vordrucke eingetragen. Die Ermittlung geschah durch Volkszählungen, die jährlich stattfanden<sup>17)</sup>, und zwar zum Schlusse des Kirchenjahres, Ende November. Frauen, Kinder und Bedienstete des Militärs sind bis 1766 inkl. nicht mitgezählt, dagegen von 1767 an [Finanztaschenbuch 1782, 22. Febr., sowie Döhning<sup>25a)</sup>]; von 1804 an gemäß dem allerhöchsten Erlaß von 6. Juni 1804 nur die Bediensteten, die Beurlaubten, die Pensionierten, dagegen nicht die Frauen des aktiven Militärs. Frauen, Kinder und Bedienstete sind von Baczkos<sup>28)</sup> für 1802 mit 3737 Köpfen angegeben, bei 7753 Soldaten. Da in den Jahren 1765—1770 die Kopfstärke des Militärs mit den Beurlaubten 9445 betrug, wären für ihre Frauen und Kinder der Einwohnerzahl 4540 hinzuzurechnen. Die Baczkosche Zahl 3737 habe ich von 1804 ab den Einwohnern hinzugezählt\*). Das Militär wird für 1770

\*) Eine klassische Schilderung des damaligen Soldatenlebens gibt der frühere Student Lanckhardt<sup>35)</sup>. Die Ehen sind nach ihm meist kinderlos gewesen.

genau angegeben [Döhning<sup>25a</sup>]); der Bestand veränderte sich lange Zeit nicht, abgesehen von 1794 und 1795, wo die Truppen an der russischen Grenze lagen. Später wurde die Zahl vermindert; nach Baczkodarf man diesen Zeitpunkt zwischen 1795 und 1797 annehmen. Sie betrug dann 7753 aktive Soldaten. Von diesen wäre, da immer ein Teil beurlaubt und wohl auswärts war, entsprechend der Berechnung von Döhning für die frühere Periode 7007 dauernd in Rechnung zu setzen.

Die bei der Volkszählung ermittelten Ziffern dürfen wir als ziemlich genau ansehen; ein bei Stutzmann<sup>251</sup>) abgedrucktes Beispiel zeigt, daß die Regierung bei einigermaßen auffallenden Abweichungen sofort Rückfragen ergehen ließ [Weiteres vgl. Behre<sup>17</sup>]). Die Schule des genialen Verwaltungsmannes Friedrich Wilhelm I. trug noch lange nach seinem Tode ihre Früchte. Nach diesen Angaben ist die Tabelle I zusammengestellt.

Eine Differenzierung nach dem Alter wurde bei den Zählungen nicht vorgenommen; dagegen ist angegeben die Zahl der Wirte (Haushaltungsvorstände) männlichen und weiblichen Geschlechts; oft der verheirateten und unverheirateten Männer und Frauen, der Ehemänner, Ehefrauen, Witwer, Witwen, Söhne, Töchter, stets der Lehrlinge, Knechte, Bedienten, Mägde, Hospitaliten; in den letzten Jahren auch der Franzosen oder Wallonen, Juden, Salzburger.

Nach dem Geschlechte wäre eine Auszählung möglich. Auch nach dem Alter gelang sie bis zum 10. Lebensjahre, da die Zahl der Geborenen und Verstorbenen jeden Alters bekannt ist. Die Zahlen sind anderweitig<sup>36</sup>) angeführt. Für spätere Lebensjahre wurde auf ihre Berechnung wegen der Zu- und Abwanderung verzichtet.

#### Eheschließungen.

Die Kenntnis der Zahlen der Eheschließungen ist wichtig, da sie bekanntlich ein Indicator für wirtschaftlich günstige und ungünstige Jahre sind, die ihrerseits wieder einen bedeutenden Einfluß auf die Sterblichkeit haben. Sie finden sich im Staatsarchiv, Abt. 4 I, Oberpräsidialakten Nr. 109; die Jahre 1780 und 1781 bei Metzger<sup>30</sup>); und sind in Tabelle II auf die mittlere Einwohnerzahl des im gleichen Jahre Lebenden berechnet.

Was zunächst auffällt, ist die hohe Zahl der eheschließenden Paare. In den Jahren 1904—1913 waren es in Königsberg auf 1000 der mittleren Jahresbevölkerung 8,20; 8,21; 8,05; 8,29; 8,13; 7,47; 7,55; 7,67; 8,12; 7,97 Paare. Dabei klagt Metzger<sup>31</sup>)<sup>251</sup>) über die Zunahme der Ehelosigkeit, eine Erscheinung, die allerdings in allen Städten vorhanden sei. Von anderen gleichzeitigen Zahlen ist aus Süßmilch<sup>11</sup>) (I, S. 125; III S. 85) berechnet: Brandenburgische Dörfer 9,25; ebenso Finnland; Schweden 7,9; holländische Dörfer 17,2; englische Dörfer 9,3; Berlin 9,1.

Tabelle I.

	Zivil	Militär		Einwohnerzahl bei der Volks- zählung Ende d. Kirchenjahres (etwa 30. Nov.) zusammen	mittlere Einwohner- zahl (1. Juli)
		Frauen, Kinder, Bedienstete	Soldaten		
1754	—	—	—	—	—
1756	43 293	—	—	—	—
1763	41 765	—	—	—	—
1765	44 948	—	—	—	—
1766	46 521	—	—	—	—
1767	—	4540 *)	8536	59 880 *)	59 762
1768	—	4540 *)	8536	60 164 *)	60 046
1769	—	4540 *)	8536	60 448 *)	60 330
1770	—	52 196	8536	60 732	60 614
1771	—	52 230	8536	60 766	60 752
1772	—	—	8536	60 850 *)	60 815
1773	—	—	8536	60 935 *)	60 900
1774	—	—	8536	61 019 *)	60 984
1775	—	—	8536	61 104 *)	61 069
1776	—	—	8536	61 188 *)	61 153
1777	—	—	8536	61 273 *)	61 238
1778	—	—	8536	61 357	61 322
1779	—	52 905	8536	61 441	61 406
1780	—	53 681	8536	62 217	61 893
1781	—	54 368	8536	62 904	62 618
1782	—	54 148	8536	62 684	62 776
1783	—	54 261	8536	62 797	62 750
1784	—	54 970	8536	63 506	63 211
1785	—	55 517	8536	64 053	63 825
1786	—	55 663	8536	64 199	64 043
1787	—	55 914	8536	64 450	64 345
1788	—	55 689	8536	64 225	64 319
1789	—	55 529	8536	64 065	64 132
1790	—	54 545	8536	63 081	63 491
1791	—	—	8536	63 851 *)	63 530
1792	—	55 086 **)	8536	64 357 *)	64 146
1793	—	56 331	8536	64 867	64 654
1794	—	—	(8536)	55 643 (64 179)	59 483 (64 465)
1795	—	—	(8536)	54 954 (63 490)	55 241 (63 777)
1796	—	—	7007	61 373	62 254
1797	—	53 577	7007	62 584	62 079
1798	—	55 759	7007	62 766	62 690
1799	—	55 849	7007	62 856	62 893
1800	—	55 700	7007	62 707	62 769
1801	—	55 542	7007	62 549	62 615

\*) Berechnet.

\*\*) de Korff (ohne Hospitaliten).

Tabelle I (Fortsetzung).

	Zivil	Militär		Einwohnerzahl bei der Volkszählung Ende d. Kirchenjahres (etwa 30. Nov.) zusammen	mittlere Einwohnerzahl (1. Juli)
		Frauen, Kinder, Bedienstete	Soldaten		
1802	54 535 (3737)		7007	61 542	61 961
1803	56 492		7007	63 499	62 684
1804	51 223 (3737)		7007	61 967	62 606
1805	50 589 (3737)		7007	61 333	61 597
1806	50 057 (3737)		—	—	—
1809	53 495		—	—	—
	Zus.	2 418 996			
	1804 u. 05	— 124 203			
		2 294 793			
	ab 1767—1772	— 362 319			
		1 932 474 : 31 = 62 339.			

Tabelle II.  
Eheschließungen.

Jahr	Gebraute Paare		Jahr	Gebraute Paare	
	absolut	auf 1000 Einwohner		absolut	auf 1000 Einwohner
1767	708	11,8	1786	—	—
1768	653	10,9	1787	641	10,2
1769	689	11,4	1788	532	8,3
1770	719	11,8	1789	518	8,1
1771	650	10,7	1790	479	7,6
1772	593	9,7	1791	692	10,9
1773	702	11,5	1792	803	12,5
1774	740	12,1	1793	626	9,7
1775	675	11,0	1794	570	9,6
1776	619	10,1	1795	651	11,8
1777	725	11,8	1796	650	10,4
1778	545	8,9	1797	856	13,7
1779	689	11,2	1798	591	9,4
1780	760	12,3	1799	673	10,7
1781	604	9,6	1800	572	9,1
1782	629	10,0	1801	541	8,6
1783	655	10,4	1802	637	10,3
1784	686	10,8	1803	—	—
1785	571	8,9			

Für die meisten seiner Zahlen ist die Einwohnerzahl als Unterlage zu unzuverlässig. — Schweden hatte nach Sundbärg<sup>20)</sup> von 1751—1800: 8,471; Finnland<sup>37)</sup> (II) in der gleichen Zeit 8,6. Aus Behre könnten für Preußen noch viele Zahlen berechnet werden.

Die Erscheinung, daß wirtschaftliche Notlage die Zahl der Eheschließungen vermindert, bestätigt sich auch hier. So nimmt vor 1791



die Zahl stark ab, etwa gleichzeitig mit der Bevölkerungsziffer (aber viel stärker als diese und ihr etwas nachfolgend, so daß der Rückgang der letzteren nicht direkt die Ursache des Abfalles der ersteren sein kann. Die Ursache sind die polnischen Wirren, die schließlich fast zu einem Kriege mit Rußland geführt hätten und jedenfalls Handel und Gewerbe der Stadt stark schädigten und manchen zur Abwanderung veranlaßten (Flögel). Auch dem Rückgang im Jahre 1801 entspricht ein Sinken der Einwohnerzahl. Für das Notjahr 1803, bedingt durch die Mißernte von 1802 [Schüte<sup>25</sup>], die Notjahre 1794 und 1795 infolge der Mißernte im ersteren ist eine genaue Berechnung nicht möglich, da das Militär an der Grenze lag; für 1772—1778 konnten die Einwohnerzahlen nur durch Interpolation berechnet werden und sind daher für diese Zwecke zu ungenau.

#### Geburten.

Das Material stammt aus den Akten sowie für einige Jahre aus Metzger. Es kann als genau gelten, da jedes Kind am Tage nach der Geburt bei Geld- oder Prügel-(Postronken-) Strafe für den Vater getauft werden mußte<sup>25\*</sup>) und wohl auch bei den Nichtchristen die Registrierung sorgfältig gehandhabt wurde.

Die Zahl der Geburten insgesamt beträgt in den Jahren 1767—1802 (ohne 1786) 72,458, im Mittel 33,5 auf 1000 Einwohner; die der Lebendgeburten (von 1769) an 32,0. Sie ist durchaus nicht hoch und bleibt z. B. wesentlich unter der Geburtenziffer von Deutschland bis zum Ende des 19. Jahrhunderts. Für die erste Hälfte des Jahrhunderts rechnet Süßmilch an Geburten insgesamt: in 29 holländischen Dörfern 42,6; in 15 Dörfern bei Paris 44,0; in 20 brandenburgischen Städten 41,0; in Schweden 34,5 (vgl. unten); in England nach King bzw. Short 34,5 bzw. 33,3; in 1056 brandenburgischen Dörfern 33,3; in Rom 31,8; in Berlin 35,7 auf 1000 Einwohner. Für die preußischen Provinzen lassen sich die Zahlen aus Behre<sup>17</sup>) und der folgenden Tabelle errechnen.

In Schweden kamen nach Sundbärg auf 1000 Einwohner Lebendgeborene 1701—50: 34,25; 1751—1800: 33,56, mit Schwankungen von 38,68—25,52; 1801—1850: 32,25; 1851—1900: 29,98. Für Göteborg hat Almqvist<sup>39</sup>) von 1776—1800: 38,8% (vermutlich Lebendgeborene) ermittelt. In Finnland waren es 1751—1800: 41,0 Lebendgeborene. Auffallend ist die hohe Zahl in Berlin und den brandenburgischen Städten im Gegensatz zu den Dörfern. Vielleicht ist eine ungenaue Ermittlung in letzteren daran schuld; jedenfalls können aber eine Reihe von Zahlen mit denen für Königsberg verglichen werden, und auch hinter diesen bleibt Königsberg zurück.

Möglicherweise sind einige wirtschaftlich ungünstige Jahre allein die Ursache. Wenigstens zeigt sich auch hier wie bei den Eheschließungen

Tabelle III.  
Geburten.

	Kirchenjahr (Oberpräsidialakten)										Kalender- jahr (eig. Zählung) Tot- geburten
	Insgesamt inkl. Totgeburten				Eheliche absolut	Uneheliche absolut	Totgeburten		Lebendgeburten		
	Knaben	Mädchen	Summe	auf 1000 Ein- wohner			absolut	auf 100 Geburten	absolut	auf 1000 Einwohn.	
A	B	C	D	E	F	G	H	I	K	L	
1767	1135	1062	2197	36,7	2033	164	—	—	—	—	—
1768	1099	1053	2152	35,8	2040	112	—	—	—	—	—
1769	1062	1106	2168	36,0	2065	103	82	3,8	2086	34,6	—
1770	1051	1093	2144	35,4	1997	147	85	4,0	2059	33,9	—
1771	1219	1237	2456	40,4	2312	144	92	3,7	2364	38,3	—
1772	1082	1025	2107	34,7	1869	238	87	4,1	2020	33,2	—
1773	1179	1071	2250	36,9	1975	275	—	2,5L <sup>1)</sup>	2194L	36,0	56
1774	1093	1076	2169	35,6	2058	111	—	4,0L	2083L	34,1	86
1775	1073	1013	2086	34,1	1834	252	—	4,3L	1996L	32,7	90
1776	937	901	1838	30,1	1651	187	—	4,1L	1762L	28,8	76
1777	993	958	1951	31,9	1613	238	—	4,3L	1867L	30,5	84
1778	1106	1085	2191	35,7	1986	205	—	2,8L	2130L	34,7	61
1779	877	819	1696	27,6	1514	182	—	3,9L	1631L	26,6	65
1780	1231	1189	2420	39,1	2199	221	—	3,6L	2334L	37,8	86
1781	1148	1033	2181	34,9	1951	230	—	4,0L	2102L	33,6	79
1782	997	995	1992	31,7	1801	191	—	4,1L	1911L	30,5	81
1783	1055	1057	2112	33,6	1913	199	—	3,8L	2032L	32,3	80
1784	1050	1058	2108	33,4	1911	197	—	4,2L	2020L	32,0	88
1785	1041	989	2030	31,8	1781	249	—	4,3L	1941L	30,5	89
1786	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	79
1787	958	975	1933	30,1	1665	268	—	5,1L	1835L	28,5	98
1788	1037	1053	2090	32,5	1831	259	—	3,4L	2018L	31,4	72
1789	924	864	1788	27,9	1559	229	—	4,0L	1723L	26,9	65
1790	973	841	1814	28,6	1566	248	100	5,5	1714	27,0	62
1791	845	862	1707	26,8	1466	241	69	4,0	1638	25,8	54
1792	1203	1081	2284	35,7	1878	406	84	3,7	2200	34,3	71
1793	1062	1093	2155	33,4	1819	336	80	3,7	2075	32,6	52
1794	1098	1021	2119	35,7	1784	335	69	3,3	2050	34,5	43
1795	875	826	1701	(32,9) (26,7)	1456	245	59	3,5	1642	(31,8) 29,7	39
1796	895	818	1713	27,5	1468	245	56	3,3	1657	26,6	43
1797	1143	1073	2216	35,7	1860	356	93	4,2	2123	34,2	81
1798	1159	1044	2203	35,2	1804	399	67	3,0	2136	34,1	101
1799	1082	1091	2173	34,6	1740	433	107	4,9	2066	32,9	108
1800	1089	962	2051	32,7	1692	359	93	4,5	1958	31,2	84
1801	988	955	1943	31,1	1607	336	80	4,1	1863	29,7	83
1802	1178	1142	2323	37,5	2033	287	111	4,8	2209	35,7	120
1803	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	127

1) L = berechnet unter Benutzung von Spalte L.

eine Abnahme besonders in den Jahren vor 1791. Die Geburtenkurve folgt genau den Schwankungen der anderen ein Jahr später. Ihr Absinken ist also stark durch die Verminderung der Trauungen bedingt und der Einfluß von Geburtenbeschränkungen in bestehenden Ehen nicht nachweisbar.

Die Betrachtung der Geburten nach dem Geschlecht ergibt die Tatsache, daß mehr Knaben als Mädchen geboren werden; das Verhältnis ist hier 36937 : 35521 oder 104 : 100. Schon Süßmilch<sup>15</sup>) (II, S. 246) war der Knabenüberschuß bei der Geburt bekannt; er berechnet ihn auf 105; Prinzing hat für das 19. Jahrhundert durchweg über 105, wenn man von den Zahlen für die unehelichen Geburten allein abieht; auch in den Städten allein sind es mehr.

Auch Mehrlingsgeburten werden angegeben. Die Anzahl der Zwillingsgeburten beträgt von 1767—1802 (ohne 1786) 777 bei 72,458 Geburten insgesamt; also 1,072 auf 100. Die Zahl ist geringer als die meisten bei Prinzing angegebenen (Preußen 1891—1900: 1,29 usw.); dies wird um so auffallender, wenn man annimmt, daß die Ehen damals kinderreicher gewesen sind als heute, denn bekanntlich sind bei Mehrgebärenden Mehrgeburten häufiger. Nach demselben Autor haben in Preußen im 19. Jahrhundert die Mehrgeburten zugenommen. Süßmilch<sup>17</sup>) (I, S. 195) schätzt 1,48. In Schweden kamen auf 100 Geburten Zwillingsgeburten: 1751—1800: 1,615; 1801—1850: 1,455; 1851—1900: 1,42; also eine Abnahme.

Drillingsgeburten werden in Königsberg 11 angeführt = 0,015%. In Schweden waren es in den gleichen Zeiträumen wie oben 0,028, 0,022, 0,018, also ebenfalls eine Abnahme. Neefe hat 0,0156%, Prinzing 0,0143%.

Vierlingsgeburten waren es eine, in Schweden waren es 0,000628, 0,000505, 0,000242%, also ebenfalls eine Abnahme. Neefe hat 0,00018, Prinzing 0,00013 als Durchschnittszahl aus großem Material.

Die ehelichen Geburten wurden auf die in den Tabellen des Finanztaschenbuchs angegebenen Zahlen für Ehefrauen berechnet; als unverehelicht wurden also angenommen „unverehelichte Weibspersonen, Witwen, Töchter, Mägde, Hospitalitinnen“. Bei den Mägden kann man im Zweifel sein, ob sie sämtlich unverheiratet waren, doch ist eine Trennung nicht möglich; von den Hospitaliten wurde die Hälfte dem weiblichen Geschlecht zugerechnet; es dürften wohl ganz überwiegend Witwen gewesen sein. Darauf läßt sich folgende Tabelle IV aufstellen:

Die Zahlen sind sehr niedrig, wenn man sie mit den üblichen Angaben über die eheliche Fruchtbarkeit vergleicht; die Ursache dürfte darin liegen, daß die Frauen über 45 bzw. 50 Jahren in unserer Berechnung nicht ausgeschaltet werden konnten.

Tabelle IV.  
Eheliche Geburten.

Jahr	Frauen	Geborene	auf 100
1784	10 453	1911	18,3
1785	10 508	1781	16,9
1787	10 549	1665	15,8
1788	10 402	1831	17,6
1789	10 334	1559	15,1
1790	10 292	1566	15,2
1793	10 482	1819	17,3
1797	9 594	1860	19,4
1798	9 942	1804	18,1
zusammen	92 556	15 797	17,05

#### Totgeburten.

Die Totgeburten sind in den Oberpräsidialakten von 1769—1772 und von 1790—1802 für die Kirchenjahre angegeben; ferner für sämtliche Kalenderjahre aus den Meldebogen ausgezählt. Für die folgenden Betrachtungen sind die Zahlen für die Kirchenjahre und erst, soweit diese fehlen, die für die Kalenderjahre zugrunde gelegt (letztere in der Tabelle mit L bezeichnet).

Nach Tabelle III trafen im Durchschnitt der Jahre 1769—1802 (ohne 1786) auf 100 Geborene 3,95 Totgeborene. In der ersten Hälfte (bis 1785) waren es 3,85, in der zweiten 4,06. Das um diese Zeit errichtete Hebammeninstitut konnte selbstverständlich keinen Einfluß ausüben.

In Schweden kamen auf 100 Geborene Totgeborene in den Jahren 1751—1800: 2,67; 1800—1850: 2,76; 1851—1900: 2,98. Die Zahlen sind niedrig, und es scheint ein Anstieg zu vermerken zu sein, doch ist ungewiß, inwieweit er auf frühere ungenaue Meldungen zurückzuführen ist.

Eine Zusammenstellung der „Totgeburten seit 200 Jahren“ hat Gottstein<sup>41)</sup> vorgenommen. Folgende Zahlen daraus seien des Vergleiches halber angeführt: In Breslau waren es 1687—1689: 5,2; 1717 bis 1727: 5,7; in Berlin 1746: 4,2; 1750: 4,2; 1752—1755: 3,4; 1758 bis 1763: 4,2; 1764—1769: 4,95; 1770—1774: 5,65; 1785—1792: 5,37; 1793—1800: 5,0. Einzelheiten vgl. Casper<sup>42)</sup>. Auch die übrigen hier nach Süßmilch angegebenen Zahlen für Dresden (5,7) und Leipzig (6,3 bzw. 6,7) sind höher, so daß Königsberg im Hinblick auf die Totgeburten sehr günstig dastand, um so mehr, als hier keine Veranlassung vorlag, wie in katholischen Gegenden, totgeborene Kinder als lebendgeborene anzugeben. Doch sind die Zahlen höher als die für Schweden und die für kleine Städte und für das Land von Süßmilch verzeichneten.

Selbstverständlich sind die heutigen Zahlen besser. So kamen in Königsberg auf 100 Geborene Totgeborene: 1908: 2,9 (2,63); 1909: 3,1 (2,85); 1910: 2,93 (2,76); 1911: 3,15 (2,75); 1912: 2,86 (2,50); 1913:

3,03 (2,77). Im Mittel ergeben sich 3%. Noch günstiger wird die Zahl, wenn man die Geburten Auswärtiger in den Kliniken nicht berücksichtigt (Zahlen in Klammern beigefügt); man erhält dann im Mittel 2,72%. Die Zahl hat sich also seit dem 18. Jahrhundert sehr beträchtlich verringert. — Das Mittel für Deutschland und für Preußen betrug nach Prinzing 1891—1900: 3,3; also auch hier eine beträchtliche Abnahme gegen früher. Nach Gottstein setzt diese etwa im Jahre 1870 ein.

Beim Vergleich mit den Trauungen und den Geburten findet man, daß die Zahl der Totgeburten in den Jahren, in denen jene sinken, einen Anstieg zeigen; nämlich in den Jahren 1790 und 1799—1802. Es ist möglich, daß es sich nicht um einen Zufall handelt, sondern daß wirtschaftliche Notlage die Ursache für das eine wie für das andere war.

Von Zerlegungen konnten nur solche nach dem Geschlecht und den Kalendermonaten vorgenommen werden. Nach dem Geschlecht wurden die Jahre 1782 und 1783 ausgezählt. Es ergab sich, daß in diesen beiden Jahren 80 Knaben und 69 Mädchen (und zwei Kinder unbekanntes Geschlechts) totgeboren wurden; also auch hier das bekannte Überwiegen des männlichen Geschlechts.

#### Geburtenüberschuß. — Zu- und Abwanderung.

Zur Berechnung dieser beiden Elemente des Bevölkerungswechsels wurden die Einwohnerzahlen zu Beginn des Kirchenjahres genommen, die Geburtenzahl addiert, die Sterbeziffer (allerdings des Kalenderjahres, wodurch sich ein kleiner Fehler ergibt) abgezogen und mit der Einwohnerzahl der nächsten Ermittlung verglichen. Das Ergebnis ist auf Tabelle V wiedergegeben.

Tabelle V.

Kirchen-jahre	Geburten-überschuß	Wan-derungs-gewinn	Bevölke-rungs-zunahme	Kirchen-jahre	Geburten-überschuß	Wan-derungs-gewinn	Bevöl-kerungs-zunahme
1770/71	+ 311	— 277	+ 34	1789/90	— 122	— 862	— 984
1771/78	— 2677	+ 3268	+ 591	1791/93	+ 288	+ 1502	+ 1786
1778/79	— 71	+ 155	+ 84	1793/94	— 79	— 9145	— 9224
1779/80	+ 681	+ 95	+ 776	1794/95	— 806	+ 117	— 689
1780/81	— 178	+ 865	+ 687	1795/96	— 41	+ 6460	+ 6419
1781/82	+ 35	— 255	— 220	1796/97	+ 380	+ 831	+ 1211
1782/83	+ 267	— 154	+ 113	1797/98	— 97	— 279	+ 182
1783/84	+ 172	+ 537	+ 709	1798/99	— 289	+ 379	+ 90
1784/85	— 94	+ 641	+ 547	1799/1800	— 290	+ 141	— 149
1785/86	?	?	+ 146	1800/01	— 71	— 87	— 158
1786/87	— 191	+ 442	+ 251	1801/02	+ 564	— 557	— 7
1787/88	— 124	— 101	— 225	1802/03	?	?	+ 957
				Total	— 2980	+ 4650	+ 2767
1788/89	— 546	+ 386	— 160	1803/04	?	?	— 1532
				1804/05	?	?	— 634

Man sieht daraus, daß in dem ganzen Zeitraum die Zahl der Todesfälle die der Geburten um 2986 übertraf. Nur in 8 der (manchmal mehrere Jahre dauernden) Perioden war ein Geburtenüberschuß vorhanden, in 15 ein Fehlbetrag. Dies entspricht dem, was schon den gleichzeitigen Statistikern bekannt war, daß sich nämlich die Städte aus sich selbst nicht erhalten konnten, sondern Zustrom vom Lande nötig hatten.

Dieser Wanderungsgewinn betrug insgesamt 4650. 14 Perioden hatten Gewinn, 9 Verlust. Die stärksten Schwankungen sind durch den Abzug und die Rückkehr des Militärs bedingt.

Die Zunahme der Bevölkerung betrug (einschließlich 1785/86 und 1802/03) 2767. Die Verschiedenheiten im ganzen und der Zusammenhang zwischen wirtschaftlicher Lage, Geburtenzahl, Wanderungen und Sterblichkeit wird an anderer Stelle nach diesen Grundzahlen betrachtet.

#### Sterblichkeit.

Die Sterbeziffern für die Kirchenjahre 1767—1785 und 1787—1802 (und für die späteren) sind zusammengestellt in den Oberpräsidialakten; Metzger, Baczko und Flögel haben das gesamte bei ihnen angeführte Material anscheinend aus dieser Quelle entnommen. Viel besser verwertbar ist das Material, über das ich früher<sup>24)</sup> berichtet habe; das auf Anordnung der Regierung vom Magistrat angefertigte Verzeichnis sämtlicher Verstorbenen einschließlich der Totgeborenen nach Namen, Alter und Todesursache, Die Veranlassung zu ihrer definitiven Einführung im ganzen Lande gab, wie damals erwähnt, die schwere Seuche, die den größten Teil des Preußischen Staates i. J. 1772 betroffen hatte.

Für eine Reihe von Jahren liegt das Material aus beiden Quellen vor. Von 1790—1802 sind Verstorbene angegeben in den Oberpräsidialakten (Kirchenjahre): 26658; nach eigener Zählung (Kalenderjahre) waren es 25912, also 746 oder 3,88% weniger. Der Unterschied ist also nicht bedeutend. Auch in Berlin ergab sich bei den Nachuntersuchungen ein ähnlicher Unterschied gegenüber gleichzeitigen Schriftstellern (18, Jahrgang 26).

Eine Berechnung des Mittels ergibt, daß die Mortalität betrug:

- a) in den gesamten 34 Jahren von 1769—1803 . . . . . 32,8
- b) in den genau bearbeiteten 31 Jahren 1773—1803 . . . . . 32,5
- c) in der ersten Hälfte (18 Jahre 1769—1786) . . . . . 33,6
- d) in der zweiten Hälfte (17 Jahre 1787—1803). . . . . 31,9

Rechnet man für die Jahre 1794 und 95 das Militär, das damals an der russischen Grenze stand, von der Einwohnerzahl ab, so erhält man für a) 32,5, für b) 32,2, für d) 31,4.

Die Abweichung zwischen der ersten und zweiten Hälfte der untersuchten Periode ist nicht sehr groß und zumeist dadurch bedingt, daß in der ersten drei Jahre mit abnorm hoher Sterblichkeit (über 40%)

Tabelle VI.  
Todesfälle.

Jahr	Kirchenjahr (Oberpräsidialakten)			Kalenderjahr (eigene Zählung)	
	mit Totgeb.	Totgeb.	ohne Totgeb.	ohne Totgeb.	auf 1000 Einw.
1767	2101	—	—	—	§ 33,6
1768	1763	—	—	—	§ 27,8
1769	2044	82	1962	—	32,5
1770	1796	85	1711	—	28,2
1771	2145	92	2053	—	33,1
1772	2914	87	2827	—	46,5
1773	1902	—	—	1685	27,7
1774	2098	—	—	2004	32,8
1775	3179	—	—	3059	50,0
1776	2900	—	—	2818	46,0
1777	2369	—	—	2197	35,9
1778	2233	—	—	1923	31,4
1779	1823	—	—	1702	27,7
1780	2420 <sup>1)</sup>	—	—	1653	26,7
1781	2181 <sup>1)</sup>	—	—	2380	38,0
1782	2182	—	—	1876	29,9
1783	1955	—	—	1765	28,1
1784	1918	—	—	1760	27,9
1785	2252	—	—	1946	30,5
1786	—	—	—	1940	30,3
1787	2207	—	—	1928	30,0
1788	2160	—	—	2028	31,5
1789	2462	—	—	2233	34,8
1790	2246	100	2146	1836	28,9
1791	1742	69	1673	1680	26,4
1792	1960	84	1876	1952	30,5
1793	2086	80	2006	2001	30,9
1794	2170	69	2101	2139	36,0 (33,2)
1795	2754	59	2695	2448	44,3 (38,4)
1796	1790	56	1734	1698	27,3
1797	2087	93	1994	1743	28,1
1798	2134	67	2067	2132	34,1
1799	2451	107	2444	2247	35,7
1800	2315	93	2222	2248	35,8
1801	2104	80	2024	1934	30,9
1802	1787	111	1676	1645	26,6
1803	—	—	—	2041	32,6

vorhanden waren, in der letzten nur eines. Viel größer sind die Abweichungen vom Mittel in den einzelnen Jahren. Die starken Zacken der Abb. 1 sind geradezu charakteristisch für die damalige Sterblichkeit, sie sind nicht mehr so enorm wie im 17. Jahrhundert, aber noch stark. Im 19. Jahrhundert sind sie zunächst eben-

<sup>1)</sup> Nach Metzger.

falls noch vorhanden, verschwinden aber gegen das Ende vollständig.

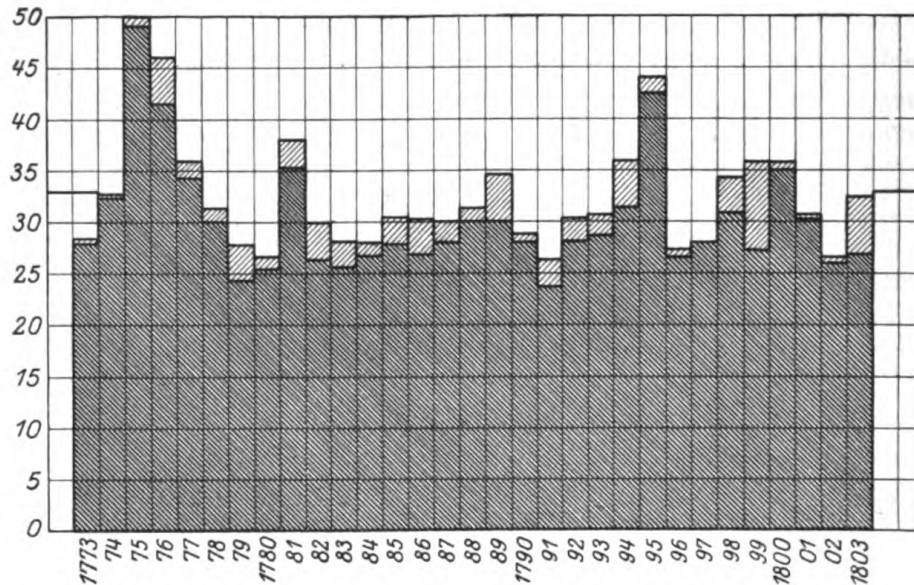


Abb. 1. Todesfälle auf 1000 Einwohner. Weite Schraffierung: Pocken allein.

Die Abweichungen vom Mittel werden durch folgende Zahlen charakterisiert: Es kamen in den Jahren 1773—1803 Jahre vor mit einer Sterblichkeit von:

über 25—30‰	. . . . .	12
„ 30—35‰	. . . . .	11
„ 35—40‰	. . . . .	5
„ 40—45‰	. . . . .	1
„ 45—50‰	. . . . .	2

Die höchsten Zahlen haben die Jahre 1775 und 1776.

Leider konnten gerade über sie Beschreibungen in der alten ärztlichen und sonstigen Literatur nicht aufgefunden werden. Doch ist aus unseren Zählungen zu ersehen, daß in beiden „Fieber“ (Typhen) als Todesursache der Erwachsenen und ferner 1775 Masern, 1776 Pocken unter den Kindern eine wichtige Rolle spielten. Vielleicht wurden die Seuchen begünstigt durch den 1775 stattgefundenen großen Brand, der 796 Wohnhäuser und 192 Speicher vernichtete (Flügel) und zu einer engen Zusammendrängung der Bevölkerung Anlaß gegeben haben dürfte. Was speziell die Typhen anbelangt, so dürften sie Ausläufer der schweren Epidemien gewesen sein, die um 1772 in Zusammenhang mit der Hungersnot einen großen Teil von Europa heimgesucht haben<sup>2)43)44)</sup> In Ostpreußen herrschte 1772 keine Mißernte<sup>25a)</sup>, doch vielleicht Teuerung, da viel Getreide exportiert wurde, und auch eine starke erhöhte Sterblichkeit, diese sicher infolge von Pocken (Masern). —



Auch im Jahre 1795 ist die Sterblichkeit an „Fieber“ sehr hoch; ebenso die an Auszehrung und Wassersucht. Es handelte sich um ein schweres Hungerjahr [vgl. später bei Wassersucht und Literatur<sup>25m</sup>], in welchem offenbar auch die notleidende Bevölkerung wanderte und die Seuchen verschleppte; in solchen spielt, wie ich früher<sup>45</sup>) nachgewiesen habe, die Sterblichkeit an Tuberkulose und ähnlichen Krankheiten eine größere Rolle als der „Hungertyphus“. — Das Jahr mit der vierthöchsten Sterblichkeit, 1781, hebt Metzger<sup>30</sup>) als besonders traurig hervor. Diesmal spielte die Ruhr auf ihrem pandemischen Seuchenzug durch Europa<sup>44</sup>)<sup>25'</sup>) die Hauptrolle, außerdem die Pocken. 1777 herrschten wieder viele „Fieber“. Die nächstschlimmsten Jahre 1789, 1794, 1798, 1799, 1803 haben ihren hohen Gipfel fast ausschließlich durch die Pocken. Auch die Masern verursachen gelegentlich eine beträchtliche Erhöhung der Sterblichkeit.

Vergleicht man diese Zahlen mit denen der letztverflossenen 100 Jahre, besonders mit den letzten Jahren der Vorkriegszeit, so ergibt sich für Königsberg folgende Gesamtsterblichkeit auf 1000 Einwohner<sup>46</sup>)

1825. . . . .	26,89	1900. . . . .	28,43
1834. . . . .	35,79	1905. . . . .	23,14
1843. . . . .	23,97	1906. . . . .	20,23
1858. . . . .	29,37	1907. . . . .	20,96
1867. . . . .	32,46	1908. . . . .	19,59
1871*) . . . . .	55,45	1909. . . . .	19,85
1875. . . . .	28,63	1910. . . . .	18,67
1880. . . . .	30,25	1911. . . . .	18,93
1885. . . . .	34,76	1912. . . . .	18,48
1890. . . . .	29,60	1913. . . . .	17,75
1895. . . . .	26,46		

Die erste Reihe sind gewissermaßen Stichproben, indem im statistischen Jahrbuche für Königsberg nur in den Jahren, in denen Volkszählungen stattfanden, die Sterblichkeit berechnet ist. Es fehlen also die hohen Gipfel der Cholerajahre, dagegen ist der Gipfel des Pockenjahres 1871 mitgeteilt. Eingehendere Untersuchungen sind im Gange<sup>25b,u,v</sup>) — Die zweite Reihe umfaßt die 9 letzten Jahre der Vorkriegszeit. Die mittlere Sterblichkeit in ihnen beträgt nur 19,73 gegen 33,2 der Jahre 1773—1803, und die weitere bemerkenswerte Erscheinung ist das Fehlen von einzelnen hohen Gipfeln in der Kurve, die die günstigsten Jahre um mehr als 100% überragt hatten.

Von besonderem Interesse ist ein Vergleich mit anderen Städten und Ländern im 18. Jahrhundert, wobei ich nur Städte und Länder verwertet habe, deren Einwohnerzahl genügend genau bekannt ist.

\*) Ohne Militär.

Tabelle VII.

Jahr	Berlin	Leipzig	Basel	Göte- borg	Jahr	Berlin	Leipzig	Basel	Göte- borg
1768	31,8	—	—	—	1787	32,9	—	25,5	43
1769	29,2	—	—	—	1788	31,6	—	22,4	47
1770	38,5	—	—	—	1789	38,4	—	26,5	112
1771	43,7	—	—	—	1790	36,5	—	21,9	49
1772	66,0	—	—	—	1791	28,3	—	29,3	38
1773	38,7	—	—	—	1792	32,0	39,6	28,6	38
1774	32,5	—	—	—	1793	31,9	39,0	25,8	30
1775	32,6	—	—	—	1794	32,7	37,1	21,2	45
1776	32,8	—	—	29	1795	49,2	37,5	28,7	40
1777	32,2	—	—	28	1796	35,4	43,3	27,1	37
1778	35,3	—	—	42	1797	31,7	41,9	22,9	31
1779	35,9	—	26,2	33	1798*)	29,1	38,3	20,2	29
1780	32,1	—	21,2	30	1799	31,5	40,4	26,0	51
1781	30,6	—	23,0	46	1800	31,2	52,7	39,8	47
1782	31,2	—	29,0	47	1801	42,8	43,0	25,0	35
1783	34,3	—	21,5	46	1802	32,4	38,3	21,3	33
1784	32,5	—	23,4	62	1803	32,7	39,5	28,6	35
1785	33,1	—	28,9	59	1804	30,0	40,3	27,9	45
1786	39,7	—	25,9	52	1805	40,2	44,7	27,9	39

Die Zahlen für Berlin sind dem Berliner statistischen Jahrbuch für das Jahr 1899 (XXVI, gedruckt 1902) entnommen, wo das gesamte bei Gohl, Süßmilch, Möhsen, Formey enthaltene Material zusammengestellt und mit den Gesamtzahlen der noch vorhandenen Register der Todesfallmeldungen verglichen ist. Die Volkszählungen in dieser Zeit wurden auch hier am Schlusse des Kirchenjahres vorgenommen; die Zahl der Verstorbenen bezieht sich bis 1798 auf das Kirchenjahr, von da an auf das Kalenderjahr<sup>47)</sup> (Bd. 26, S. 46). Als Einwohnerzahl habe ich die zu Beginn des Jahres in der Tabelle stehende angenommen, obwohl sie sich teilweise auf den November des vergangenen Jahres bezieht. Der Fehler dadurch ist nicht groß. Die Totgeborenen wurden von den Verstorbenen abgezogen. Zu beachten ist bezüglich der Lebenden die hohe Zahl des Militärs, die bis fast ein Viertel der Gesamtbevölkerung umfaßt, allerdings nicht nur als „junge kräftige Männer“ aufzufassen ist, sondern auch die Frauen und Kinder der Soldaten einbegreift.

Bemerkenswert ist die hohe Sterblichkeit in den früher von mir<sup>45)</sup> bearbeiteten Hungersnotjahren 1771 und 1772. Im Jahre 1795 zeigt sie wie Königsberg einen bedeutenden Anstieg, der zum geringsten Teile durch die geringere Einwohnerzahl infolge des Auszuges des Militärs,

\*) Hier sind noch die Verstorbenen vom Schluß des Kirchenjahres bis zum Schluß des bürgerlichen Jahres angeführt.

zum weitaus größten Teile durch Vermehrung der Todesfälle verursacht ist.

Die durchschnittliche Mortalität von 1764—1805 war im Mittel  $34,8\text{‰}$ . Zum Vergleich mit Königsberg diene, daß sie in Berlin in den Jahren 1769—1803:  $35,2\text{‰}$  bzw. mit einer kleinen Korrektur für die Totgeborenen\*) dreier Jahre  $35,0$  betrug. In den Hauptvergleichsjahren 1773—1803 waren es  $34,0$  bzw. ohne jene Totgeborenen  $33,8\%$ ; in der ersten Hälfte (1769—1786)  $36,2$  bzw.  $35,8$ , in der zweiten Hälfte (1786 bis 1803)  $34,2$ . — Das Maximum war (1772)  $66,0$ ; das zweite Maximum (1795)  $49,2$ ; das Minimum  $28,3$ . Von 1750—1755 starben  $34,1\text{‰}$ .

Die Sterblichkeit war also durchweg etwas höher als in Königsberg. In der Vergleichsperiode 1773—1803 kamen vor Jahre mit einer Sterblichkeit von:

über $25\text{—}30\text{‰}$	. . . . .	2
„ $30\text{—}35\text{‰}$	. . . . .	20
„ $35\text{—}40\text{‰}$	. . . . .	7
„ $40\text{—}45\text{‰}$	. . . . .	1
„ $45\text{—}50\text{‰}$	. . . . .	1

Auch hier fällt der Vergleich zugunsten Königsbergs aus; und dies trotz der geringeren Zahl von Militär.

Die Sterblichkeit für die Zeit um 1730 wurde früher erwähnt.

Für Leipzig existiert eine Tabelle von Sonnenkalb<sup>13)</sup>. Sie kann anfangs nicht für zuverlässig genug gelten, um daraus die Mortalitätsberechnung zu ermöglichen. Erst ab 1792 sind verbürgte Einwohnerzahlen vorhanden. Nach freundlicher Mitteilung des dortigen statistischen Amtes beruhen sie auf sogenannten „Konsumentenzählungen“, umfassen bis 1832 auch die Militärbevölkerung (dann nur die Zivilbevölkerung) und sind leider voll von Rechenfehlern. Über das Religionsbekenntnis (Juden) ist nichts zu ermitteln. Die Angaben sind noch ausführlicher in den „Mitteilungen“ des statistischen Bureau der Stadt Leipzig 1872 abgedruckt. — Unter diesem Vorbehalt sind in Tab. VII die daraus berechneten Zahlen wiedergegeben. Die Zahlen sind so hoch, daß irgendwo ein wesentlicher Fehler stecken könnte, vielleicht bei der Ermittlung der Volkszahl; doch könnten sie auch richtig und die Sterblichkeit, z. B. die der Säuglinge hier abnorm gewesen sein. Eine Untersuchung der Totenregister könnte hier Aufschluß geben.

In Stuttgart ergab eine Zählung Ende 1812: 24,159 Einwohner. Cless und Schübler<sup>18)</sup> (S. 49) berechneten aus der Zahl der Geborenen

\*) Würde man die Totgeborenen, die sich oft nicht ausschalten lassen, zu den Verstorbenen mitrechnen, so bekäme man z. B. für die Jahre 1790—1799: =  $35,72$  statt  $33,82\%$ . Ich habe daher für die Jahre, bei denen die Totgeborenen mitgerechnet werden mußten, von der Mortalitätsziffer rund  $2,0$  abgezogen.

und Verstorbenen (ohne Wanderungen) die Einwohnerzahl bis 1770 rückwärts. Sie berechnen daraus eine Sterblichkeit von  $33,30/_{\infty}$ . Für Wien hat Peller<sup>49)</sup> (S. 237) für die Zeit um die erste Volkszählung 1752—1755:  $33,20/_{\infty}$  berechnet.

Für andere Städte, deren Sterbelisten vorliegen, ist die Einwohnerzahl ebenfalls ungenügend bekannt; in Nürnberg fand z. B. die erste Volkszählung 1806, in Frankfurt a. M. 1811 statt. Von Augsburg war leider nichts Näheres zu erfahren. Für Würzburg liegt Material bei Horsch<sup>50)</sup> vor. Es sind Einwohnerzahlen und Todesfälle gesammelt, doch nur in einigen wenigen Fällen für die gleichen Jahre. Die einzelnen Tabellen stimmen nicht überein; gelegentlich sind so niedere Zahlen für die gesamte Bevölkerung bzw. das Kindesalter verzeichnet, daß sicher große Ungenauigkeiten vorliegen. Dazu kommen abnorme Jahre durch Krieg und zweifellos Flucht der Bevölkerung in die Stadt.

Straßburg hatte in dieser Periode eine nach Krieger<sup>44)</sup> (Bd. 2) „gute“ Volkszählung im Jahre 1789; sie ergab 49948 Einwohner. Eine Berechnung der Mortalität ist also für dieses Jahr möglich; da 1751 Sterbefälle angegeben werden, betrug sie  $35,10/_{\infty}$ . Im Jahre 1788 wären es bei 1760 Sterbefällen etwa die gleiche gewesen. Für 1790 fehlt die Zahl; die folgenden sind durch die Kriegsereignisse so sehr gestört, daß eine annähernde Berechnung nicht möglich ist.

In Basel fand die erste Volkszählung 1779 statt, weiter 1795 und 1815. Die in der Tabelle verzeichneten Zahlen sind Burckhardt<sup>4)</sup> entnommen. — Die Zahlen sind niedriger als die der bisher erwähnten Städte.

Von Schweden scheint als einzige Stadt Göteborg für diesen Zeitraum bearbeitet zu sein<sup>39)</sup> (S. 24). Die Sterblichkeit ist sehr hoch; besonders fällt das schwere Typhusjahr 1789 auf.

Über einige andere Städte führt Süßmilch Zahlen für einzelne Jahre an; doch erscheinen sie nicht sicher genug.

Länder. Preußen. Systematische Volkszählungen sind in Preußen fast zuerst von allen Ländern eingeführt worden und lange Zeit vorbildlich gewesen. Die Zahlen sind, besonders für die Städte hinreichend genau; sie wurden wie erwähnt<sup>17)</sup><sup>25)</sup> von der Regierung sorgfältig verfolgt. Die bei Behre<sup>17)</sup> angeführten Zahlen der Lebenden betreffen nur die Zivilbevölkerung, während die Sterbeziffern auch das Militär umfassen. Die Zahlen für die letzteren können der Rang- und Stammliste der preußischen Armee für 1790<sup>51)</sup> entnommen werden; die für 1795 sind in dem Werke von Mirabeau-Mauvillon<sup>52)</sup> enthalten, von dem der gleichzeitige Übersetzer (v. Blankenburg) bemerkt: Die Liste von der Stärke und Verteilung des Heeres ist bis auf eine Kleinigkeit völlig richtig. — Die Zahlen sind in untenstehender Tabelle angegeben; sie sind zu den Behreschen Zahlen der Lebenden zu addieren.

Tabelle VIII.

	vor 1768	1768	1771	1772	1778	1774	1784	1787 bis nach 1790	nach Mi- rabeau- Maurillon 1795
Preußen und Litauen	20 100	20 100	23250	21 013	24 592	24 592	24 592	27 822	28 687
Westpreußen . . . . .	—	—	—	5 628	12 107	12 107	12 207	14 145	12 201
Pommern-Camin-Lau- enburg-Bütow . . . . .	15 754	17 329	17 429	17 429	17 429	19 980	19 980	19 980	16 404
Neumark . . . . .	7 097	7 097	7 097	7 097	7 097	7 097	7 097	7 097	3 945
Kurmark . . . . .	47 733	47 732	47 732	49 781	49 781	49 781	49 781	50 427	54 895
Magdeburg-Mansfeld .	9 329	9 329	9 329	9 329	9 329	9 329	9 329	12 559	9 748
Halberstadt-Hohen- stein-Wernigerode .	2 237	2 237	2 237	2 237	2 237	2 237	2 237	2 237	2 837
Minden-Ravensberg- Tecklenburg-Lingen	4 888	4 888	4 888	4 888	4 888	4 888	4 888	4 888	13 316
Kleve-Mark-Mörs- Geldern . . . . .	10 073	10 073	10 073	10 073	10 073	10 073	10 073	10 073	
Schlesien . . . . .	43 503	43 503	43 503	45 740	45 740	45 740	45 740	49 616	52 049
Ostfriesland . . . . .	1 035	1 035	1 035	1 035	1 035	1 035	1 035	1 035	—
Neuchâtel . . . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ansbach-Bayreuth . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Staat . . . . .	159 511	161 086	164 336	168 622	184 308	186 859	186 959	199 879	194 082

Leider fehlen für die weitere Berechnung in dem ersten Jahre die Zahlen für die Frauen und Kinder des Militärs, die erst von 1778 an ermittelt wurden (Behre, S. 193). Auch die Totgeborenen wären abzurechnen. Immerhin dürfte die folgende Tabelle IX für den Preußischen Staat und seine Provinzen einigermaßen genau sein.

Hieraus ergibt sich: Die Sterblichkeit in den Provinzen und in dem ganzen Staate war wesentlich höher als heutzutage, aber niedriger als in Königsberg und Berlin. Schon Süßmilch war bekannt, daß die Sterblichkeit in den Städten höher war als auf dem Lande. Fast nur Schlesien hat eine höhere Mortalität als diese Städte, da es wohl öfters durch die Nähe Polens und Galiziens (wie 1848) ver-seucht war. Auch Ostpreußen dürfte aus diesem Grunde über dem Durchschnitt liegen. Umgekehrt ist sie in Neuchâtel (Schweiz) be-sonders niedrig. — Die Zahlen in den einzelnen Jahren erreichen oft eine beträchtliche Höhe. Zunächst ist das Hunger- und Seuchenzjahr 1772 zu erwähnen<sup>2)45)</sup>, bei dem die Mortalität bis 70,2<sup>0</sup>/<sub>00</sub> steigt und das Zentrum des Landes viel stärker befallen ist als Ostpreußen und Neuchâtel; ersteres hatte keine Mißernte<sup>25a)</sup> letzteres vielleicht auch nicht; und ferner lagen sie wohl von dem Seuchenzentrum zu weit weg. — In den Jahren 1780 und 1781 macht sich die Ruhr geltend, zuerst im Westen; was bei Hirsch<sup>44)</sup> über diesen Seuchenzug be-richtet wird, bestätigen unsere Zahlen. Die Influenzapandemie von

Tabelle IX.

	Ostfriesland	Cleve	Minden	Halberstadt	Magdeburg	Kurmark	Schlesien	Neumark	Pommern	Preußen u. Li- tauen ab 1774 auch West-Pr.	Neuchâtel	Staat	Schweden	Finnland
1748	35,1	32,2	33,3	35,2	37,3	28,5	43,3	27,0	28,8	25,7	25,1	34,0	—	—
1749	35,2	28,4	29,9	29,8	41,9	32,7	—	27,1	27,2	29,2	23,7	—	28,14	—
1750	39,4	37,2	34,8	46,7	44,8	36,2	—	32,8	24,7	30,3	24,3	—	26,87	—
1751	30,7	29,9	31,5	37,6	40,8	36,4	—	36,5	33,3	30,1	26,0	—	26,18	24,6
1752	28,1	34,0	34,9	34,7	37,9	31,5	—	28,8	34,1	31,5	27,7	—	27,34	26,3
1753	36,2	27,7	29,5	29,9	33,5	28,5	—	23,3	27,1	29,5	27,4	—	24,03	26,1
1754	32,5	27,8	28,5	36,0	31,4	30,5	35,6	22,7	23,2	29,5	25,7	—	26,33	35,1
1755	29,1	25,4	27,2	39,6	34,3	30,1	37,0	26,6	25,3	29,2	23,0	—	27,38	30,7
1756	—	—	—	—	37,7	35,5	34,3	26,5	26,8	—	—	—	27,66	36,3
1757	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	29,96	26,2
1758	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	32,37	29,5
1759	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	26,27	28,1
1760	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	24,78	27,9
1761	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	25,80	28,3
1762	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	31,22	29,6
1763	—	—	—	—	—	46,2	53,8	—	—	—	—	—	32,90	41,0
1764	31,4	—	—	—	—	28,3	38,9	—	21,3	24,7	27,7	—	27,24	33,1
1765	25,7	28,1	28,1	32,6	29,9	27,7	36,4	23,1	20,0	26,7	26,6	29,5	27,68	29,7
1766	22,7	25,8	27,1	33,6	31,5	29,4	36,0	24,7	22,3	32,9	28,1	30,1	25,06	28,6
1767	24,7	25,8	29,9	36,5	36,4	35,0	38,9	28,8	28,3	33,5	33,2	34,1	25,63	29,1
1768	25,0	30,5	33,8	38,5	35,0	29,5	36,3	22,8	29,4	24,3	26,8	31,0	27,17	25,8
1769	23,5	22,3	34,5	35,7	26,9	25,9	30,3	20,1	25,0	23,6	22,1	26,8	27,15	28,3
1770	25,5	21,8	27,0	32,7	23,9	25,8	33,0	24,4	21,9	27,8	18,8	27,8	26,06	30,2
1771	33,5	27,7	29,9	34,9	30,5	30,1	34,4	26,3	24,7	30,3	24,8	30,8	27,77	26,1
1772	29,3	30,5	36,2	70,5	57,8	51,1	45,6	37,3	34,9	33,7	26,7	42,3	37,41	23,9
1773	25,7	31,7	37,6	43,9	43,1	33,6	36,3	26,3	27,8	—	22,1	38,5	52,45	21,5
1774	23,4	29,6	28,7	32,1	29,4	26,6	31,8	24,7	24,3	28,1	21,0	28,5	22,36	21,5
1775	26,5	28,9	29,9	34,4	31,5	31,7	33,5	26,3	24,5	35,3	17,8	31,9	24,84	25,6
1776	32,3	28,4	27,4	29,2	27,0	26,6	35,2	25,4	22,6	35,4	19,5	31,1	22,50	30,5
1777	29,4	27,5	31,1	36,1	27,6	27,1	37,9	24,7	25,7	40,4	28,9	33,7	24,93	32,0
1778	28,0	28,6	32,2	32,8	29,8	28,0	42,0	31,5	30,5	42,9	24,4	36,5	26,65	25,0
1779	27,5	34,1	46,3	29,0	28,6	27,6	39,7	29,3	27,7	27,6	18,9	32,1	28,50	21,9
1780	40,0	29,4	31,6	25,5	24,2	24,6	32,3	23,5	22,9	26,9	20,0	27,9	21,74	21,1
1781	29,4	30,9	30,7	29,7	32,8	30,2	40,2	31,2	35,7	39,5	22,7	36,0	25,55	26,5
1782	27,9	25,9	29,3	33,1	28,8	25,2	39,7	27,5	24,7	35,3	21,9	32,5	27,26	25,1
1783	27,7	35,7	32,2	31,1	28,4	25,3	35,7	22,6	26,5	30,2	25,1	30,5	28,11	31,2
1784	30,7	29,7	34,0	28,4	27,1	24,9	32,2	23,8	27,0	26,7	25,1	28,3	29,75	25,3
1785	27,1	27,7	35,1	35,7	32,1	26,3	33,2	23,6	23,2	28,4	21,8	29,1	28,30	30,3
1786	22,6	28,5	33,8	30,9	26,9	27,7	34,9	22,6	21,6	30,2	20,2	29,6	25,94	26,3
1787	26,9	29,5	27,6	34,4	29,6	25,4	29,5	24,3	21,4	32,7	21,7	28,7	23,95	23,7
1788	26,7	29,7	27,8	24,1	31,0	24,1	31,7	29,5	22,8	31,8	23,9	29,3	26,68	33,3
1789	25,2	29,4	26,8	26,7	26,5	27,0	27,2	27,2	25,4	31,4	20,6	28,3	33,13	37,7
1790	21,4	25,1	32,3	25,7	22,8	29,2	30,7	23,0	25,0	29,0	18,1	28,2	30,43	38,1
1791	23,4	29,6	33,2	33,0	28,8	25,8	32,9	25,3	28,5	30,3	23,4	30,0	25,49	40,9
1792	21,7	28,3	27,7	26,1	26,3	22,8	31,6	25,5	23,0	31,2	20,2	28,4	23,90	25,0

Tabelle IX (Fortsetzung).

	Ostfriesland	Cleve	Minden	Halberstadt	Magdeburg	Kurmark	Schlesien	Neumark	Pommern	Preußen und Litauen ab 1774 auch West-Pr.	Neuchâtel	Staat	Schweden	Finnland
1793	21,4	27,3	25,7	23,7	24,6	24,0	31,7	21,8	22,0	29,9	20,7	27,7	24,27	25,6
1794	23,5	—	29,3	24,8	21,6	27,5	32,2	24,1	21,9	33,2	24,7	—	23,60	32,0
1795	34,9	—	37,5	25,2	27,8	32,4	34,7	30,9	27,5	35,9	27,5	—	27,94	23,6
1796	25,3	—	34,4	35,6	31,5	29,7	36,5	29,5	32,5	34,5	23,4	—	24,65	23,4
1797	25,3	—	33,5	30,2	27,2	26,3	32,3	22,6	24,4	28,6	25,2	—	23,81	20,2
1798	21,2	—	25,5	23,8	24,6	23,6	30,2	23,2	22,7	28,3	17,9	—	23,08	22,0
1799	23,2	—	29,0	23,7	24,8	23,7	35,3	23,0	25,5	—	19,3	—	25,18	27,6
1800	23,8	—	40,7	34,7	33,4	30,2	36,9	29,9	25,6	—	30,5	—	31,43	25,5
1801	22,3	—	28,2	30,4	32,4	31,9	33,3	31,4	26,3	—	25,6	—	26,08	21,8
1802	23,6	—	26,8	26,7	27,7	26,4	32,9	24,9	24,9	—	21,3	—	23,71	22,3
1803	24,2	—	26,1	24,6	28,5	27,2	31,6	23,6	23,9	—	20,6	—	27,77	33,1
1804	22,7	—	26,5	26,5	26,1	26,3	33,1	22,7	23,4	—	21,3	—	24,87	25,0
1805	23,7	—	29,8	27,4	27,3	30,0	36,3	25,8	25,1	—	22,1	—	23,48	21,2
1748—1756	33,3 <sup>1)</sup>	30,3 <sup>1)</sup>	31,2 <sup>1)</sup>	36,2 <sup>1)</sup>	37,7 <sup>1)</sup>	32,2	37,6	27,9	27,8	29,4 <sup>1)</sup>	25,4 <sup>1)</sup>	—		
1764—1768	25,9	27,6 <sup>2)</sup>	29,7 <sup>2)</sup>	35,3 <sup>2)</sup>	33,2 <sup>2)</sup>	30,0	37,3	24,9 <sup>2)</sup>	24,3	28,4	28,5	31,2 <sup>2)</sup>		
1769—1786	28,3	28,8	32,6	34,8	29,8	28,8	36,0	26,2	26,2	31,9 <sup>3)</sup>	22,3	31,9		
1787—1803	24,2	28,4 <sup>5)</sup>	29,9	27,8	27,5	27,0	32,7	25,7	24,8	31,4 <sup>5)</sup>	22,5	28,7 <sup>4)</sup>		
1769—1803	26,3 <sup>2)</sup>	28,7 <sup>6)</sup>	31,2	31,2	28,6	27,9	34,3	25,9	25,5	31,7 <sup>3)</sup>	22,4	31,0 <sup>4)</sup>		

1) Bis 1755. 2) Ab 1765. 3) Bis 1798. 4) Bis 1793. 5) Ohne 1773. 6) Ohne 1749—1753.

1782 macht sich in der Gesamtsterblichkeit nicht bemerkbar. Die Jahre 1795 und 96 zeigen fast überall eine Erhebung; die Hungersnot, die später für Königsberg erwähnt werden wird (vgl. Abschnitt „Wassersucht“) wird wohl weite Strecken ergriffen haben. Auch das Jahr 1800 zeigt eine starke Steigerung der Sterblichkeit, die diesmal sogar Neuchâtel ergreift.

Ein Vergleich von Ostpreußen und Königsberg ergibt, daß ein Anstieg in Stadt und Land nicht immer zusammenfällt. In dem Ruhrjahre 1781 und dem Hungerjahre 1795 ist es zwar der Fall; dagegen breitet sich die Epidemie von 1775—1778 in Königsberg viel schneller aus und sinkt viel früher ab als auf dem Lande.

Die Zahlen für Schweden in der Tabelle sind aus Sundbärg<sup>20)</sup> entnommen; sie werden von ihm in folgender Weise zusammengefaßt: 1751—1800: 27,39; 1751—60: 27,40; 1761—70: 27,71; 1771—80: 28,91; 1781—90: 27,70; 1791—1800: 25,43; 1801—10: 27,92. Einige preußische Provinzen stehen günstiger, doch im allgemeinen war die Sterblichkeit Schwedens niedriger als in Preußen, wobei die geringere Möglichkeit der Verschleppung von Seuchen in dem dünn bevölkerten Lande eine Rolle spielte.

Finnland<sup>87)</sup> hat von 1751—1800: 28,0; 1751—60: 29,1; 1761—70: 30,0; 1771—80: 24,9; 1781—90: 29,8; 1791—1800: 26,4; 1801—10: 31,9. Es steht zwischen Preußen und Schweden.

#### Säuglingssterblichkeit.

Die Säuglingssterblichkeit, berechnet auf 100 im gleichen Jahre Lebendgeborene, betrug 22,05%. Im Maximum waren es 31,6, im Minimum 17,0%.

Die Zahl ist für das 18. Jahrhundert auffallend niedrig; es muß daher ausdrücklich hervorgehoben werden, daß es die längste in einer damaligen Stadt untersuchte Periode ist.

Zum Vergleich seien folgende Zahlen nach Prinzing<sup>6)</sup>, Peller<sup>49)</sup>, Hansen<sup>53)</sup> und anderen angeführt:

Wien 1728—1729 . . . . .	55,4
Wien 1752—1755 . . . . .	40,9
Leipzig 1751—1800 . . . . .	34,8
Berlin 1745 . . . . .	28,0
Eibesthal 1701—1750 . . . . .	24,3
Eibesthal 1751—1800 . . . . .	28,8
Schweden 1751—1800 . . . . .	20,35
Göteborg 1776—1800 . . . . .	28,0
Genf 1701—1800 . . . . .	21,7
Breslau 1687—1691 . . . . .	25,0
Breslau 1722 . . . . .	43,0
Segeberg (Holstein) 1742—1753 . . . . .	16,43
Segeberg (Holstein) 1754—1766 . . . . .	19,27
Münsterdorf (Holstein) 1767—1799 . . . . .	14,6

In Eutin<sup>94)</sup> schwankten von 1788—1795 die Zahlen zwischen 10,5 und 15,0 und betragen im Mittel 13,3. Zum Vergleich mit der neuesten Zeit sei angeführt, daß sie in Königsberg 1894—1903: 25,8%; 1904 bis 1913: 18,6% betrug.

Für eine Anzahl von Jahren wurde die Zerlegung nach dem Geschlecht durchgeführt. Die Geschlechtsverteilung bei den Geborenen einschließlich Totgeborenen war gegeben, dagegen nicht bei den Lebendgeborenen ohne die Totgeborenen. Daher wurde für die Totgeborenen das Verhältnis von 120 Knaben zu 100 Mädchen angenommen und dementsprechende Zahlen von den geborenen Knaben und Mädchen abgezogen.

Das Ergebnis findet sich auf Tabelle X. In den untersuchten Jahren starben demnach auf 100 Knaben 23,5; auf 100 Mädchen 20,8. Das Verhältnis war also wie 113:100, demnach für die Knaben günstiger, als es heutzutage (nach Prinzing) gefunden wird. Auch in den Jahren mit besonders hoher Sterblichkeit läßt sich nicht nachweisen, daß die Knaben stärker bedroht waren. Das Gesamtergebnis bestätigt aber



**Tabelle X.**  
**Säuglingssterblichkeit.**  
**Gestorbene im ersten Lebensjahre im entspr. Kalenderjahr.**

Jahr	Mit (ohne) Kind und Kindlein					
	Knaben		Mädchen		Zusammen	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%
1773	200	17,4	173	16,6	373 (326)	17,0 (14,8)
1774	231	22,0	202	19,5	433 (414)	20,8 (19,5)
1775	—	—	—	—	630 (610)	31,6 (30,5)
1776	—	—	—	—	479 (470)	27,2 (26,7)
1777	—	—	—	—	449 (445)	24,0 (23,8)
1778	—	—	—	—	439 (437)	20,6 (20,5)
1779	—	—	—	—	348	213
1780	—	—	—	—	435	18,6
1781	355	32,1	277	27,8	632	30,0
1782	204	21,4	188	19,6	392	20,5
1783	200	19,8	230	22,6	430	21,2
1784	—	—	—	—	408	20,3
1785	—	—	—	—	463	23,9
1786	—	—	—	—	407	—
1787	—	—	—	—	367	20,0
1788	234	23,9	212	20,8	446	22,1
1789	223	25,1	215	25,8	438	25,5
1790	—	—	—	—	338 (336)	19,7
1791	—	—	—	—	355 (354)	21,7
1792	—	—	—	—	454 (452)	20,6
1793	—	—	—	—	454 (448)	21,9
1794	257	24,3	214 (213)	21,6	472 (471)	23,0
1795	224	26,6	173	21,7	398	24,2
1796	—	—	—	—	302	18,2
1797	—	—	—	—	403	19,0
1798	274	24,4	214	21,1	488	22,9
1799	266	26,0	215	20,6	481	23,3
1800	238	22,9	161	17,5	399	20,4
1801	221	23,4	185	20,1	406	21,8
1802	223	20,0	170	15,6	395	17,9
1803	273	—	—	—	498	—
		392,3 : 14 = 28,5		290,9 : 14 = 20,8		639,2 : 29 = 22,05

jedenfalls wieder die von Süßmilch zuerst gefundene Tatsache, daß mehr Knaben als Mädchen starben; allerdings vergleicht Süßmilch<sup>15)</sup> (Bd. II S. 317) nur die absoluten Zahlen der Verstorbenen miteinander.

Zwecks Zerlegung der Säuglingssterblichkeit nach dem Alter sollen nur die Jahre herangezogen werden, in denen die Auszählung nach Alterswochen erfolgte, nämlich in den 15 Jahren 1781—1789 (ohne 1786) und 1796—1802. Getrennt wurden bei diesen folgende Alter:

0, 1, 2, 3 Wochen; 4, 5, 6, 7 Wochen; 8, 9, 10, 11 Wochen; 12 Wochen; 2. Lebensvierteljahr; desgl. 3.; desgl. 4. — Außerdem wurden in den 8 Jahren 1781—1787 (ohne 1786) und 1796/97 noch die Todesfälle in der ersten Lebenswoche gesondert. Für die Berechnung müssen 1786 und 1803 ausscheiden, da die Geburtenzahl nicht bekannt ist.

Die Zahl der Lebendgeburten in den 15 Jahren betrug 29594, in den 8 Jahren 15621. Von diesen letzteren starben in der ersten Lebenswoche 216, d. h. 1,38%. Diese Zahl ist sehr gering; die enorme Säuglingssterblichkeit Wiens im 18. Jahrhundert war nach Peller zum großen Teile durch die Sterblichkeit in den ersten Lebenswochen bedingt; in der ersten Woche starben 7,525% der Lebendgeborenen. Zum Vergleich mit der neueren Zeit sei Budapest nach Prinzing angeführt, wo die Zahl 1896—1900 2,44% betrug, und besonders Königsberg. Hier waren es 1894—1903 2,18 und 1904—1913 2,73% der Lebendgeborenen.

Die Verteilung auf die einzelnen Jahre und die Zahlen für das weitere Alter gibt die folgende Tabelle der Verstorbenen:

Tabelle XI.

	Alter in Wochen					Alter in Vierteljahren			
	1.Woche	0, 1, 2, 3	4, 5, 6, 7	8, 9, 10, 11	12	1	2	3	4
1781	34	151	85	58	8	302	98	118	116
1782	23	101	46	51	7	205	80	59	50
1783	35	114	56	49	8	227	74	63	64
1784	22	115	59	—	—	223	80	51	54
1785	33	113	59	—	—	232	80	84	67
1786	27	75	51	—	—	185	54	64	64
1788	—	104	52	47	6	209	86	80	71
1789	—	94	64	48	2	208	76	74	80
1796	18	46	51	23	0	120	56	48	38
1797	24	89	73	47	6	215	78	58	51
1798	—	96	84	52	2	234	92	91	67
1799	—	91	73	49	2	215	97	85	84
1800	—	86	70	59	2	217	68	57	54
1801	—	85	64	45	3	197	75	77	57
1802	—	99	57	32	7	195	88	70	42
Summe	216	1459	944	—	—	3184	1182	1079	959

Hieraus wurde das prozentuelle Verhältnis der 8 bzw. 15 Jahre errechnet und in folgender Tabelle aufgezeichnet; daneben die Zahlen für die beiden letzten Jahrzehnte der Vorkriegszeit in Königsberg und die Umrechnung der von Süßmilch<sup>15)</sup> (Bd. II S. 317) angegebenen Zahlen für Berlin im Jahre 1746 sowie eine Neuberechnung der Wiener Zahlen Pellers.

Es starben auf 100 zu Beginn der betreffenden Altersperiode Lebende:

Tabelle XII.

	18. Jahrh.		19—20. Jahrh.		Berlin	Wien
	8 Jahre	15 Jahre	1894 bis 1908	1904 bis 1918	1746	1752 bis 1754
In der ersten Woche . . . . .	1,38	—	2,18	2,73	2,89	7,54
1, 2, 3 Wochen alt bzw. über 1 Woche bis 1 Monat. . . . .	3,82	—	4,52	3,15	4,08	9,57
0, 1, 2, 3 Wochen bzw. bis 1 Mo- nat alt . . . . .	5,14	5,00	6,61	5,68	6,95	16,38
Über 4 Wochen (bzw. über 1 Monat) bis 6 Monate . . . . .	10,15	10,33	13,26	9,19	9,5	20,75
0—6 Monate . . . . .	14,78	14,75	18,92	14,35	15,80	33,7
Im 7.—12. Monat . . . . .	7,9	8,07	8,45	4,90	8,2	10,8
Im ersten Lebensjahre . . . . .	21,8	21,7	25,8	18,6	22,55	40,9

Bemerkt sei, daß die Vergleichsperioden des 19. Jahrhunderts teilweise um 10% länger sind, da sie sich auf Monate beziehen.

Aus der Tabelle ergibt sich: Die Gesamtsterblichkeit in den genau untersuchten Perioden weicht nur sehr gering von der in der Gesamtperiode 1773—1802 ab. Die Zahlen stehen in der Mitte derer von 1894—1903 und 1904—1913. In der letzten dieser beiden hat, wohl in Zusammenhang mit dem Rückgang der Geburtenziffer, ein starker Rückgang der Sterblichkeit stattgefunden.

Die Sterblichkeit in der ersten Lebenswoche ist geringer als in der Jetztzeit (für Budapest 1896—1900 hat Prinzing nach Körösy 2,44%, in Preußen waren es 1900—1902 2,7%<sup>54</sup>) (S. 33). Von da an bleibt die Sterblichkeit unter den Zahlen des Schlusses des 19. Jahrhunderts, übertrifft aber die des Beginns des 20. — In der ersten Hälfte des ersten Lebensjahres steht sie letzteren nahe, in der zweiten Hälfte aber ist sie fast so ungünstig wie erstere.

Besonders günstig erschienen die alten Königsberger Zahlen im Vergleich mit den einzigen ähnlichen Auszählungen des 18. Jahrhunderts, den angeführten Wiener Zahlen. Bei diesen mußten allerdings die Todesfälle erst auf die zu Beginn der betreffenden Periode Lebenden umgerechnet werden. Die Zahl der Lebendgeborenen der Jahre 1752—54 betrug 6497, doch sind von Peller nur 5736 nach dem Alter ausgezählt und zwar fehlen die mit den letzten Buchstaben des Alphabets beginnenden Namen. Als Geburtenzahl habe ich dementsprechend statt 15887 nur 14026 für die 3 Jahre genommen. Als Sterbeziffer wurden die auf der Pellerschen Tabelle<sup>49</sup>) (S. 240) angegebenen absoluten Zahlen genommen. Daraus ergeben sich die in Tabelle XII mitgeteilten Ziffern. Zum Vergleich mit Pellers Tabelle mögen noch folgende Ziffern dienen:

Es starben auf 100 zu Beginn der betreffenden Altersperiode Lebende im Alter von 8—14 Tagen 4,84; 15—21 Tagen 3,28; 22—28 Tagen 1,74; 29 Tagen bis 8 Wochen 5,57; 9 Wochen bis 3 Monaten: 6,01; über 3 Monaten bis 6 Monaten: 10,7; über 6 Monaten bis 9 Monaten: 7,41; über 9 Monaten bis 11 Monaten: 3,66. Diese Zahlen sind anders als die Peller's, da dieser auf die sämtlichen in den betr. Kalenderjahren Geborenen berechnet. — Insgesamt erscheint die damalige Wiener Säuglingssterblichkeit außerordentlich hoch, besonders in der ersten Hälfte des Lebensjahres. Die andere Verrechnung der Totgeburten kann nicht die Ursache sein, da sie nicht nur in der ersten Woche zu bemerken ist. Die von Peller mitgeteilten Zahlen sind von größtem Interesse, da sie zeigen, daß im 18. Jahrhundert eine Säuglingssterblichkeit vorkam, die die schlimmsten Zahlen des 19. Jahrhunderts übertrifft. Interessant wäre es, wenn den Ursachen nachgegangen werden könnte; daß ein besonders hoher Sommergipfel nicht die Schuld trägt, wird später nachgewiesen werden.

Auffallend erscheint noch, daß in Königsberg die Sterblichkeit in der ersten Hälfte des ersten Lebensjahres wesentlich, in der zweiten Hälfte unwesentlich niedriger ist als 1894—1903. Die Ursache dafür ist die größere Sterblichkeit in dem letzteren Alter an Pocken.

Für die sonstige größere Säuglingssterblichkeit gegen Ende des 19. Jahrhunderts könnte man als Ursache die schlechtere Verbreitung des Stillens annehmen; immerhin wurden nach Selter<sup>55)</sup> in der Vorkriegszeit mindestens die Hälfte aller Kinder bis zu 4 Monaten gestillt; vielleicht waren es jedoch im 18. Jahrhundert wesentlich mehr. Außerdem kann die andere Gestaltung des Wohnungswesens eine Erklärung geben. Darauf soll später eingegangen werden.

Für die Jahre 1788—1789 und 1789—1801 wurde nach Geschlecht und Alter zerlegt. Es ergaben sich folgende Zahlen:

Tabelle XIII.

A = Lebende zu Beginn der Altersperiode. B = Verstorbene absolut. C = desgl. prozentisch. D = auf gleiche Zahl Lebender berechnet kommen also auf 100 gestorbene Mädchen . . . . verstorbene Knaben.

	Knaben			Mädchen			
	A	B	C	A	B	C	D
0—3 Wochen . . . .	6035	289	4,79	5749	267	4,65	103
4—7 Wochen . . . .	5746	226	3,93	5482	181	3,30	119
1. Vierteljahr . . . .	6035	673	11,17	5749	611	10,62	105
2. Vierteljahr . . . .	5392	295	5,50	5138	199	3,88	142
3. Vierteljahr . . . .	5067	255	5,03	4939	209	4,23	119
4. Vierteljahr . . . .	4812	213	4,79	4730	181	3,85	124
Unbekannt . . . . .	—	4	—	—	2	—	—
Zusammen	6035	1456	24,15	5749	1202	20,86	116

Bestimmte Schlußfolgerungen, etwa derart, daß die Übersterblichkeit der Knaben mit dem Alter abnimmt, lassen sich aus den Zahlen nicht ziehen. Eher scheint sie zuzunehmen, vielleicht wegen der Infektionskrankheiten. Doch sind die absoluten Zahlen zu klein, um sichere Schlußfolgerungen ziehen lassen zu können.

**Sterblichkeit nach Jahreszeiten.** Während das neuzeitliche Vergleichsmaterial die Sterblichkeit nach Kalendermonaten gibt, können für das 18. Jahrhundert, da die Meldungen wochenweise erfolgten, nur vierwöchige Perioden zum Vergleich herangezogen werden, die auch selten am 1. Januar, sondern meist Ende Dezember oder Anfang Januar beginnen. Daß sie nicht genau mit den Kalendermonaten übereinstimmen, beeinträchtigt die Verwendbarkeit letzterer beim Vergleich nicht sehr; wichtiger ist, daß wegen der geringeren Länge der Perioden rund 10% zu den Zahlen für diese zu addieren sind.

Aus den in den Einzelarbeiten befindlichen Zahlen konnte für die 27 Jahre 1773—1802 (ohne 1779, 1780 und 1786) folgende Tabelle zusammengestellt und mit der der Wende des 19. und 20. Jahrhunderts verglichen werden:

Tabelle XIV.

Kalendermonat bzw. vierwöchige Periode.

18. Jahrhundert (27 Jahre)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	18
Absolut . . . . .	845	802	901	999	1026	969	937	1101	1091	850	691	761	773
Auf 100 Lebendgeborene . .	1,59	1,51	1,70	1,88	1,93	1,82	1,77	2,08	2,06	1,60	1,30	1,43	1,46
Von 100 Säuglings-Todesfällen des Jahres trafen auf den betr. Zeitraum . . . . .	7,20	6,82	7,66	8,50	8,73	8,24	7,96	9,38	9,29	7,23	5,89	6,47	6,58
1894—1903 absolut . . . . .	886	743	914	848	1065	1279	2134	2572	1493	929	834	849	—
Auf 100 Lebendgeborene . .	1,57	1,32	1,62	1,51	1,89	2,27	3,79	4,57	2,65	1,65	1,48	1,51	—
Von 100 Todesfällen des Jahres	6,09	5,11	6,29	5,84	7,32	8,79	14,69	17,65	10,28	6,38	5,74	5,84	—
1904—1913 absolut . . . . .	881	809	810	817	960	955	1345	1726	1155	1069	879	919	—
Auf 100 Lebendgeborene . .	1,33	1,22	1,22	1,23	1,45	1,44	2,03	2,60	1,74	1,61	1,32	1,38	—
Von 100 Todesfällen des Jahres	7,15	6,56	6,57	6,63	7,79	7,75	10,91	14,02	9,37	8,66	7,13	7,46	—
Breslau 1687—91 auf 100 Todes- fälle des Jahres . . . . .	6,9	6,7	7,2	7,4	6,3	6,3	9,5	15,2	8,6	8,6	8,9	8,4	—
Wien 1728, 29, 52, 54, 55, auf 100 Todesfälle des Jahres .	—	9,0	—	—	7,7	—	—	10,3	—	—	7,5	—	—

Man sieht aus dieser Tabelle: Das Ende des 19. Jahrhunderts hat in Königsberg (bei einer Gesamtsterblichkeit von 25,8%) eine ziemlich gleichmäßige Sterblichkeit vom Oktober bis April und einen ausgesprochenen Sommergipfel. Der Anfang des 20. Jahrhunderts hat (bei 18,6% Sterblichkeit) vom November bis Mai eine Sterblichkeit, die ziemlich gleichmäßig und noch etwas höher ist und ebenfalls einen ausgesprochenen Sommergipfel, allerdings nicht so stark wie vorher, wohl in

Zusammenhang mit den Veränderungen, die die Säuglingssterblichkeit in Deutschland in dieser Zeit überhaupt betroffen haben.

Im 18. Jahrhundert ist die Sterblichkeit am niedrigsten von etwa September bis März; dann steigt sie an und ist in den Frühjahrsmonaten deutlich erhöht. Im Sommer ist sie noch etwas höher, doch nur wenig; der Sommergipfel ist nur sehr schwach ausgesprochen. Diese Erscheinung ist die Ursache dafür, daß damals in Königsberg die Säuglingssterblichkeit überhaupt relativ niedrig war.

Die erhöhte Sterblichkeit im Frühjahr ist eine Teilerscheinung der Erhöhung der Sterblichkeit aller Altersklassen; sie findet sich auch heute noch vielerorts und läßt sich dann auf Vermehrung der Erkrankungen der Atmungsorgane zurückführen. In Königsberg ist sie im 18. Jahrhundert geringer, als man erwarten sollte.

Der Sommergipfel im 18. Jahrhundert hat in neuerer Zeit mehrfach Interesse erregt. Grätzer<sup>10)</sup> hat gefunden, daß er in Breslau Ende des 17. Jahrhunderts vorhanden war; er ist sogar beträchtlicher (Tab. XIV) als in Königsberg. Dadurch ist auch die Gesamtsterblichkeit höher (24,6%). Schon 1650 erwähnt Harris<sup>56)</sup> [zitiert nach Rietschel<sup>57)</sup>] (S. 375) eine Steigerung der Kindersterblichkeit im Juli bis September durch Darmkoliken um das 3—4fache. 1789 wurde von Rush und anderen Amerikanern die Krankheit genau beschrieben. In Deutschland wird sie noch anfangs des 19. Jahrhunderts für selten gehalten. Was das ziffernmäßige Material anbelangt, so hat Hanssen<sup>53)</sup> in dem kleinen Orte Lägerdorf im 18. Jahrhundert keine Steigerung im Sommer gefunden. Auch in Wien (5 Jahre) war nach den Zahlen Pellers<sup>49)</sup> die Säuglingssterblichkeit nur um die Hälfte höher als in den übrigen Monaten; der Sommergipfel war also lange nicht so ausgesprochen wie in Königsberg im 19. Jahrhundert oder in anderen in der Medizinalstatistik gewöhnlich zitierten Beispielen [Weinberg<sup>58)</sup> S. 681, Prinz<sup>6)</sup> S. 298], denn in diesen Fällen übersteigt er das Doppelte der günstigen Monate.

Nebenstehende Abb. 2 wird dies klarer machen.

Ein ausgeprägter Sommergipfel der Säuglingssterblichkeit ist also in Deutschland ein Charakteristicum des späteren 19. Jahrhunderts. In Hamburg z. B. tritt er nach Hansen<sup>59)</sup> erst von 1852 an auf.

Man hat diese Tatsache in zweierlei Weise zu erklären gesucht. Die unnatürliche Ernährung und die Wohnungsverhältnisse wurden verantwortlich gemacht. — Wenn die Brusternährung zu zwei verschiedenen Zeiten gleich war, so blieb (neben anderen Unbekannten) die Sommerhitze in Mietskasernen als zunächst plausibelster Grund. Überhitzte Mietskasernen hatte nun das alte Königsberg nicht; die Häuser waren klein. Zahlreiche Wohnungen waren allerdings schlecht; viele waren im Keller<sup>30)</sup> (Bd. III S. 18).

Über die Säuglingsernährung in Königsberg im 18. Jahrhundert liegen Angaben von Metzger<sup>30)</sup> (Bd. III S. 1711) vor. Er berichtet, wohl offenbar unter beträchtlicher Übertreibung: „Das Nichtstillen und Ammenhalten ist eine der wirksamsten Ursachen der Kindersterblichkeit.“ „Die Mütter, mehrenteils uneheliche, welche sich zu Ammen vermieten, sind gezwungen, ihre eigenen Kinder in Kost zu geben, das heißt, sie Aftermietlingen anzuvertrauen, unter deren Händen von hunderten neunundneunzig in Zeit von einigen Wochen sterben.“ Zweidrittel der

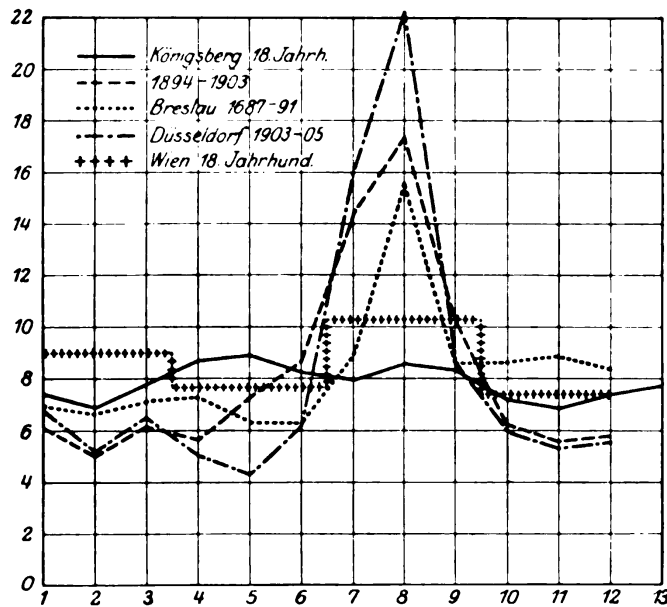


Abb. 2.

Ammen sollen venerisch infiziert sein und das Gift ihren Säuglingen mit der Nahrung beibringen.

Die Klagen sind so allgemein gehalten und offenbar so sehr auf das Publikum berechnet, daß sich daraus keine Schlüsse ziehen lassen, wie viele Kinder nun in verschiedenen Ständen und Lebensaltern gestillt wurden. Für die Wende des 19. und 20. Jahrhunderts schätzt Selter wie erwähnt, daß die Hälfte bis zu 4 Monaten gestillt wurde. Nach Jester<sup>60)</sup> (S. 23) bekommen alle oder doch die allermeisten Kinder in den ersten 8—10 Tagen Brustnahrung. Wenn tatsächlich in der früheren Zeit wesentlich mehr gestillt wurde als jetzt, würde dies zur Erklärung der Unterschiede der Sommersterblichkeit beitragen. War dies nicht der Fall, so könnte man die moderne Mietskaserne (neben anderem?) verantwortlich machen. — Leider liegt hier eine Gleichung mit mindestens zwei Unbekannten vor, die sich nicht glatt lösen läßt; doch sprechen die später zu erwähnenden Verhältnisse bei den Kindern im 2. Lebens-

jahre dafür, daß tatsächlich das Stillen wichtig gewesen ist; denn diese haben einen Sommergipfel.

In den einzelnen Jahren ist übrigens die jahreszeitliche Verteilung durchaus nicht gleich. Weitaus am größten ist der Sommergipfel 1775 und 1781. Da es sich 1781 (neben abnormer Sommerhitze) sicher, und wohl auch 1775 um eine eingeschleppte Ruhrepidemie<sup>25f</sup>) handelte, die auch viele Erwachsene dahinraffte, ist man wohl berechtigt, diese Jahre aus der Berechnung fortzulassen. Dadurch ergeben sich folgende Zahlen: Es trafen von 100 Säuglingstodesfällen der übrigen 25 Jahre auf die einzelnen vierwöchigen Perioden: 7,43; 6,90; 7,84; 8,73; 8,89; 8,34; 7,95; 8,70; 8,56; 7,16; 5,95; 6,65; 6,93. — Diese Zahlen sind der Kurve der Tafel 2 zugrunde gelegt. Man sieht, daß beim Weglassen der Jahre mit Ruhrepidemien der Sommergipfel völlig verschwindet.

Daß heiße Jahre ohne eingeschleppte Ruhr keinen Sommergipfel machten, beweist das in einer späteren Arbeit zu erwähnende Jahr 1805.

Erwähnt sei noch eine Tatsache, die nicht bei unseren, aber bei weniger umfangreichen Untersuchungen in Betracht kommen könnte. Nimmt man das ganze erste Lebensjahr, so kann manchmal eine erhöhte Sterblichkeit an Pocken vorkommen; und diejenigen Monate, die davon betroffen sind, werden dann einen Gipfel aufzuweisen haben. Besonders bei Untersuchungen, die sich nur auf ein Jahr erstrecken, ist dies zu beachten.

Da die Sterblichkeit in den ersten Lebenswochen bzw. Monaten am höchsten ist, wurde auch diese für die einzelnen Kalendermonate berechnet. Ausgezählt wurde für die erste Lebenswoche 8 Jahre (1781—85, 86, 96, 97), für die ersten 4 Wochen, das erste Vierteljahr und das erste Halbjahr 15 Jahre (1781—89, ohne 86), 1796—1802.

Folgende Tabelle ergab sich:

Tabelle XV.  
Vierwöchige Perioden.

Verstorbene	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Summe
Erste Lebenswoche absolut	16	12	21	12	21	12	13	27	20	13	15	11	25	218
Von 100 Todesfäll. d. Jahres trafen auf die betr. Periode	7,3	5,5	9,6	5,5	9,6	5,5	6,0	12,4	9,2	6,0	6,9	5,0	11,5	—
Erste 4 Wochen absolut	100	115	116	116	117	105	111	141	160	100	106	100	110	1497
Von 100 Todesfällen . . .	6,67	7,67	7,75	7,75	7,80	7,01	7,42	9,41	10,69	6,67	7,08	6,67	7,35	—
Erstes Vierteljahr absolut	225	224	254	272	280	244	259	293	298	222	214	210	232	2827
Von 100 Todesfällen . . .	7,96	7,93	8,99	9,63	9,91	8,64	9,16	10,38	10,54	7,85	7,57	7,43	8,21	—
Erstes Halbjahr absolut	310	306	356	390	387	364	344	405	397	300	265	278	306	4408
Von 100 Todesfällen . . .	7,03	6,94	8,08	8,85	8,78	8,26	7,81	9,20	9,01	6,81	6,01	6,31	6,94	—
Desgl. ohne Ruhrjahr 1781 absolut . . . . .	279	289	323	361	360	339	322	353	333	276	247	254	262	3998
Von 100 Todesfällen . . .	6,98	7,23	8,08	9,04	9,00	8,48	8,05	8,83	8,34	6,91	6,17	6,35	6,55	—



Bei dieser Untersuchung findet man Ähnliches wie vorher. Eine Erhebung zeigt sich in jedem Lebensalter im „Frühjahr“, eine weitere im Sommer, doch ist sie bei weitem nicht so bedeutend wie der Sommergipfel im 19. Jahrhundert zu sein pflegt. Rechnet man auch hier wieder das Ruhrjahr ab, so verschwindet der Sommergipfel des ersten Lebenshalbjahres vollständig. Dieses Fehlen ist um so bemerkenswerter, als die erwähnte Fehlerquelle durch Pocken hier wegfällt, da Todesfälle daran in diesem Lebensalter selten sind.

Auch in Wien betraf im 18. Jahrhundert die sommerliche Steigerung der Säuglingssterblichkeit alle Altersklassen außer der jüngsten.

Von aufgezeichneten Todesursachen seien die am häufigsten vermerkten: an den Zähnen, Epilepsie (= Krämpfe) u. a. weggelassen. Die Bedeutung der Ruhr wurde schon hervorgehoben; es sei bemerkt, daß auch in anderen Jahren als den erwähnten mit bedeutenderer Ruhrsterblichkeit der Erwachsenen die Säuglingssterblichkeit auffallend erhöht war, z. B. 1788. An Pocken starben 1773—1802: 827 Säuglinge; im Mittel 1,4 auf 100 Lebendgeborene. Die Verteilung auf die einzelnen Lebenswochen und Monate ist an anderer Stelle ausgeführt<sup>36)</sup> wo nachgewiesen ist, daß im ersten Lebensjahr die Sterblichkeit dauernd zunimmt, teils infolge Verlorengehens der ererbten Immunität, teils wegen geringerer Beaufsichtigung der Kinder.

An Masern starben 1773—1803: 210 Säuglinge (ohne 1786 und 1803: 209); die Sterblichkeit im 1. Lebenshalbjahr verhielt sich zu der im zweiten wie 100 : 159.

An Scharlach finden sich 9 Säuglingstodesfälle verzeichnet, an Frieseln 52.

#### Kleinkinder.

Die Sterblichkeit der Kinder vom 2.—10. Lebensjahre läßt sich ziemlich genau angeben. Die Zahl der Lebenden ist von mir und Stoppenbrink<sup>36)</sup> ermittelt durch Abzug der Verstorbenen von den Geborenen, wobei der Fehler durch Wanderungen sehr gering sein dürfte; die Todesfälle sind von Büttner<sup>25s)</sup> ausgezählt. Tab. XVI wurde aus diesen Angaben errechnet.

Diese Zahlen sind auffallend hoch. Nach Prinzing starben in Preußen 1900—1901: im 2. Lebensjahre 5,3; im dritten 2,0; im vierten 1,3; im fünften 0,9; in den folgenden 0,7—0,3. Auch in Schweden war damals die Kleinkindersterblichkeit groß<sup>20)</sup> (S. 131) auf 100 Kinder, die 1—3 Jahre alt waren, starben 1751—1800: 5,309; von 3—5 Jahren 2,763. 1851—1900 waren es nur 3,211 bzw. 1,686.

Eine Hauptursache ist die viel höhere Sterblichkeit an Infektionskrankheiten, namentlich an Pocken, ferner auch an Masern; doch spielen auch andere Faktoren eine wesentliche Rolle. In der Arbeit von Büttner sind für die sämtlichen Jahre die Todesfälle an Pocken, Masern, Schar-

Tabelle XVI.  
Von 100 zu Beginn des betr. Lebensjahres Lebenden starben:

Jahr	insgesamt				ohne Infektionskrankheiten
	im 2. Lebensjahre	im 3. Lebensjahre	im 4. u. 5. Lebensjahre	im 6.—10. Lebensjahre	im 2. Lebensjahre
1774	10,2	—	—	—	9,2
1775	15,6	9,5	—	—	9,5
1776	15,9	7,9	—	—	9,2
1777	10,5	7,3	4,8	—	7,7
1778	8,9	5,6	3,6	—	7,1
1779	11,5	7,1	5,4	—	7,1
1780	7,2	4,4	4,2	—	5,9
1781	18,9	8,6	6,8	—	9,6
1782	9,1	7,8	4,3	2,0	5,9
1783	9,4	4,4	3,8	1,9	6,6
1784	9,3	4,8	3,9	1,9	7,5
1785	11,7	7,6	4,8	2,1	7,9
1786	12,9	7,6	5,0	1,8	9,2
1787	—	8,5	4,6	2,0	—
1788	10,2	—	3,9	1,8	8,1
1789	10,8	8,4	—	2,3	6,9
1790	10,6	6,2	—	1,7	8,9
1791	9,9	5,7	2,8	—	5,6
1792	10,1	7,7	5,2	—	5,9
1793	13,8	7,5	5,2	—	7,1
1794	11,5	10,2	4,7	—	6,5
1795	9,5	5,3	4,8	—	6,9
1796	6,9	4,1	2,7	1,3	5,2
1797	6,6	3,7	3,0	1,4	5,7
1798	11,9	7,5	5,5	2,6	6,7
1799	11,3	11,9	6,5	2,9	4,9
1800	6,4	4,3	4,5	1,5	5,4
1801	9,3	5,9	3,6	0,9	6,5
1802	6,8	2,5	2,5	1,0	6,2
1803	10,4	7,6	5,2	1,9	5,9
Mittel	10,6	6,8	5,4	1,8	7,1

lach, Friesel, schlimmem Hals, Dysenterie, Ruhr, Diarrhöe, Durchfall ausgezählt und von der Gesamtheit abgezogen; die prozentuelle Berechnung des Restes ist für das zweite Lebensjahr auf vorstehender Tabelle XVI wiedergegeben und ergibt, daß an den anderen Krankheiten 7,1% starben, also auch noch mehr als heutzutage insgesamt.

Eine Aufklärung gibt die Untersuchung der jahreszeitlichen Sterblichkeit. Stellt man die Sterblichkeit nach vierwöchigen Perioden zusammen, so findet man, daß sie weitaus am höchsten ist vom Juli bis September. Noch deutlicher tritt dies hervor, wenn man die Todesfälle an Pocken, Masern, Scharlach, Friesel und schlimmem Hals wegläßt. Man erhält dann folgende Tabelle:

Tabelle XVII.

Sterbefälle nach vierwöchigen Perioden ohne akute Exantheme (absolut).

	im 2. Lebensjahr	im 3. Lebensjahr	im 4. u. 5. Lebensjahr	im 6.—10. Lebensjahr	desgl. u. ohne die Ruhrjahre	
					im 2. Lebensjahr (absolut)	im 2. Lebensj. %
1. vierwöchig. Periode	224	117	154	124	215	6,9
2. „	249	141	144	138	233	7,5
3. „	246	147	154	155	232	7,5
4. „	250	149	157	204	236	7,6
5. „	301	152	152	191	269	8,7
6. „	237	116	163	189	218	7,0
7. „	278	111	144	161	247	7,9
8. „	323	121	135	207	271	8,7
9. „	397	166	139	183	306	9,8
10. „	331	141	169	151	284	9,1
11. „	235	144	158	155	214	6,9
12. „	215	115	147	136	202	6,5
13. „	193	124	157	145	183	5,9

Im zweiten Lebensjahr steigt also die Sterblichkeit an bis zur 9. Periode (August) und fällt dann wieder ab. Allerdings spielen die schweren Ruhrjahre 1775 und 1781 eine wichtige Rolle dabei; aber auch wenn man sie abrechnet, wie es in den letzten beiden Spalten der Tabelle geschehen ist, findet man, daß ein Sommergipfel vorhanden ist. — Ich habe schon früher<sup>61)</sup> darauf aufmerksam gemacht, daß die Sterblichkeit der Kinder im 2. Lebensjahre an Magendarmkrankheiten derjenigen der Säuglinge in den einzelnen Jahren parallel geht. Im 18. Jahrhundert ist der Sommergipfel im 2. Lebensjahre viel ausgesprochener als im 1., wo er ganz fehlt, wenn man die Ruhrjahre abrechnet. Dies läßt sich nur so erklären, daß damals genau wie zu Ende des 19. Jahrhunderts Schädlichkeiten vorhanden waren, die deletär wirken konnten, aber bei den Säuglingen durch einen günstigen Umstand paralysiert wurden, vermutlich durch die allgemeinere Verbreitung des Stillens.

Abgesehen von den erwähnten Krankheiten sind die Angaben der Todesursachen zu unsicher, um daraus Schlüsse ziehen zu können; Zahnen und Epilepsie spielen z. B. eine große Rolle, wie aus den Dissertationen<sup>25)</sup> ersehen werden kann.

Nur die tödlichen Unfälle kommen in Betracht; Gottstein<sup>62)</sup> hat sie aus einigen meiner Dissertationen für 14 Jahre zusammengestellt und gefunden, daß die Beteiligung der Kinder an den tödlichen Unfällen bedeutend geringer war als heutzutage.

Die Auszählung nach dem Geschlechte ergibt, daß auf 100 Todesfälle bei Mädchen solche bei Knaben kommen: im 2. Lebensjahre 124,9; im dritten: 106,4; im vierten und fünften: 109,9; im sechsten bis zehnten: 112,2. Das Verhältnis ist für die Knaben viel ungünstiger als jetzt.

#### Jugendliche und Erwachsene.

Die Verstorbenen jeder Altersklasse sind ausgezählt<sup>25</sup>); dagegen ist die Zahl der Lebenden leider nicht bekannt. Daher können im folgenden nur einige einen allgemeinen Überblick gestattende Zahlen wiedergegeben werden, während für Schweden <sup>20</sup>) (S. 131) sehr gute Zahlen vorliegen. — In Königsberg starben:

Tabelle XVIII.

Lebensjahr	Mitte	Maximum	Minimum	Mittel pro Lebensjahr
<1.	429,0	632 (81)	302 (96)	429,0
1.	367,0	584 (81)	213 (02)	91,8
5.	107,0	176 (99)	58 (01)	21,4
10.	30,4	59 (81)	15 (97)	6,1
15.	29,9	53 (81)	18 (74)	6,0
20.	106,8	194 (75)	78 (86 u. 93)	10,7
30.	137,4	216 (76)	93 (93)	13,7
40.	158,3	246 (75)	116 (02 u. 03)	15,8
50.	181,0	302 (76)	136 (73)	18,1
60.	211,0	357 (00)	147 (73)	21,1
70.	164,0	268 (00)	112 (80)	16,4
80. u. mehr	78,0	123 (00)	39 (79)	—

Das betreffende Kalenderjahr ist in Klammern beige setzt. Die Abweichungen vom Mittel sind sehr beträchtlich, viel größer als man sie heutzutage zu finden pflegt. — Die größte Sterblichkeit im Kindesalter ist in dem Ruhr- und Pockenjahre 1781 und dem Pockenjahre 1799; im Mannesalter in den Ruhr- und Typhusjahren 1775 und 1776; im Greisenalter 1800, vielleicht durch die damalige Influenzaepidemie bedingt.

Betrachtet man die Zahlen überschlägig, so hat man den Eindruck beim Vergleich mit der Sterblichkeit in Preußen 1900—1901, daß die Sterblichkeit vom 10. bis 15. Lebensjahre am niedrigsten war, aber doch beträchtlich höher als heutzutage; vom 15. bis 20. stieg sie kaum merklich an, von da an wesentlich stärker. In jeder Altersklasse, mindestens bis zum 60. Lebensjahre, war sie wesentlich größer als heutzutage. Die Berechnung einer Sterbetafel soll an anderer Stelle versucht werden.

#### Juden.

Die Zahl der Juden wurde (wie die der Mennoniten, Wallonen, Salzburger, Franzosen, teils wegen des Gewerbes, teils wohl auch wegen der

Militärdienstpflicht und der Steuern) bei den Volkszählungen gesondert ermittelt und findet sich für die späteren in den Tabellen des Stadtarchives angegeben. Genaue Angaben über die Lebensverhältnisse finden sich bei Gehrman n<sup>63</sup>). Die Zahlen über Einwohnerzahl und Todesfälle gibt folgende Tabelle wieder.

Jahr	Lebende	Verstorbene	Promille
1795	843	11	13,0
1796	837	15	17,9
1797	831	15	18,1
1798	824	15	18,2
1799	827	13	15,7
1800	830	9	10,8
1801	833	10	12,0
1802	854	21	24,6
1803	911	11	12,1
Mittel	—	—	15,8

Hieraus ergibt sich, daß die Sterblichkeit auffallend niedrig war. In Frankfurt dagegen<sup>12</sup>) war sie wesentlich höher, sogar höher als die der nichtjüdischen Bevölkerung. Ich möchte annehmen, daß in Königsberg die Meldungen unregelmäßig erfolgt sind.

Leider ist über das Alter der Lebenden nichts zu ermitteln; auch die Zahl der Geborenen ist nicht bekannt, da das Aktenmaterial der Gemeinde durch den Brand des Jahres 1811 vernichtet wurde. An Pocken starben in den Berichtsjahren 12, davon in den Jahren 1798 und 1799: 10; also auf 1000 im Mittel 6,06. In der Gesamtbevölkerung waren es 6,02<sup>0</sup>/<sub>100</sub>. In der schweren Epidemie 1803 dagegen kam unter den Juden kein Todesfall vor; vielleicht hatte die Impfung unter ihnen schnelleren Eingang gefunden als unter den übrigen.

#### Todesursachen.

Von den Todesursachen, die in den Dissertationen<sup>25</sup>) sämtlich ausgezählt sind, wurden nur die bearbeitet, bei denen die Bezeichnung Aussicht auf Erfolg bei weiterer Untersuchung versprach. Dies waren vor allem eine Anzahl Infektionskrankheiten, nämlich Pocken, Masern, Scharlach, Halskrankheiten. Die Fieber werden nur kurz abgehandelt werden; dagegen haben sich bei Ruhr, pandemischer Influenza, weniger bei Tuberkulose, dagegen auffallenderweise bei Wassersucht, ferner bei der Wochenbettsterblichkeit und den gewaltsamen Todesfällen interessante Resultate ergeben.

Die absoluten Zahlen sind auf Tab. XIX, die auf 1000 Einwohner berechneten auf Tab. XX wiedergegeben.

Tabelle XIX.

Jahr	Pocken	Masern	Scharlach	Friesel	Schlimmer Hals	Ruhr	Ruhr etc. scht. Durchfall, Dysenterie usw.	Fieber	Wassersucht und Brandwässersucht (nur Br.	Bräune (Alter	Wochenbett
1767	324	—	—	—	—	—	—	162	103	—	—
1768	100	—	—	—	—	—	—	178	85	—	—
1769	363	—	—	—	—	—	—	171	129	—	—
1770	137	—	—	—	—	—	—	136	109	—	32
1771	86	—	—	—	—	—	—	201	160	—	19
1772	820	—	—	—	—	—	—	291	210	—	40
1773	22	4	0	10	16	1	45	236	117	2	19
1774	8	47	0	6	19	20	56	286	121	1	17
1775	55	258	0	12	14	43	215	583	159 (7)	1	24
1776	303	75	0	10	20	11	80	580	216 (7)	60—70 1 ( $>80$ )	48 38
1777	105	33	0	12	16	8	62	371	168	0	—
1778	46	53	0	7	11	18	79	295	132	0	33
1779	203	2	2 (11)	14	28 (24)	13	67	165	120	1 (50—)	37 10
1780	77	0	7 (13)	9	34 (28)	0	20	163	123	0	—
1781	165	125	0	18	24	245	342	154	124	0	18
1782	236	6	1	8	16	8	25	208	145 (3)	0	21
1783	160	5	1	8	17	24	53	155	137 (3)	0	24
1784	76	6	2 (43)	29 (8)	36 (16)	4	23	126	144	0	19
1785	174	11	17 (42)	24 (8)	28 (16)	4	45	127	143	0	30
1786	215	3	9	9	14	4	29	89	167	0	20
1787	83	230	1	6	11	1	27	178	137	0	13
1788	105	6	1 (22)	19	27	25	59	204	175	0	17
1789	297	3	3	15	13	6	28	256	171	0	21
1790	62	3	0	10	17	4	13	214	167 (0)	0	14
1791	176	5	0	7	13	2	15	153	138 (1)	0	25
1792	148	9	50 (181)	25	68 (7)	1	14	154	135 (0)	2 (1—; 5—)	11 19
1793	130	136	41 (58)	10	45 (28)	0	9	109	134 (0)	2 ( $<1$ ; (2—)	17
1794	262	0	3	4	53	7	33	120	171	10 (1.5—; 2.40—; 3.50—; 3.60—; 1.70—)	16
1795	124	1	0	6	30	4	44	236	259 (1)	20 (1 $<$ 1; 2.1— 1.5—; 16 $>$ 20)	15
1796	45	6	0	6	18	3	8	191	196	0	13

Tabelle XIX (Fortsetzung).

Jahr	Pocken	Masern	Scharlach	Friesel	Schlimmer Hals	Ruhr	Ruhr einsch. Durchfall, Dysenterie usw.	Fieber	Wassersucht und Brustwassersucht (nur Br.)	Bräune (Alter)	Wochenbett
1797	7	31	1	6	19	4	17	150	159	0	11
1798	217	20	19 (101)	36 (3)	54 (9)	1	12	158	183	0	27
1799	540	5	13 (33)	18 (7)	32 (18)	0	4	118	188	0	11
1800	29	6	9 (39)	16 (6)	29 (13)	0	14	140	232	1	14
1801	7	120	1	7	12	1	12	159	192	0	21
1802	27	3	4	5	18	1	7	114	134	0	21
1803	357	2	3	2	18	1	8	126	134	4	21

Tabelle XX.

Jahr	Pocken	Masern	Scharlach	Friesel	Schlimmer Hals	Ruhr	Ruhr einsch. Durchfall usw. u. Dysenterie	Fieber	Wassersucht	Wochenbett
1767		5,42	—	—	—	—	—	2,71	1,72	—
1768		1,66	—	—	—	—	—	2,96	1,41	—
1769		6,02	—	—	—	—	—	2,83	2,14	1,47
1770		2,26	—	—	—	—	—	2,24	1,80	0,89
1771		1,42	—	—	—	—	—	3,31	2,63	1,63
1772		13,50	—	—	—	—	—	4,78	3,45	0,90
1773	0,36	0,07	0	0,16	0,26	0,02	0,74	3,87	1,92	0,76
1774	0,13	0,77	0	0,10	0,31	0,33	0,92	4,69	1,98	1,14
1775	0,91	4,22	0	0,20	0,23	0,70	3,52	9,55	2,61	2,30
1776	4,95	1,23	0	0,16	0,33	0,18	1,31	9,49	3,53	2,07
1777	1,71	0,53	0	0,20	0,26	0,13	1,01	6,05	2,74	1,69
1778	0,75	0,86	0	0,11	0,18	0,29	1,29	4,81	2,15	1,69
1779	3,31	0,03	0,03 (0,18)	0,23 (0,15)	0,46 (0,39)	0,21	1,09	2,69	1,95	0,59
1780	1,24	0	0,11 (0,21)	0,15	0,54 (0,45)	0	0,32	2,63	1,99	0,74
1781	2,63	2,00	0	0,29	0,38	3,92	5,46	2,46	1,98	0,96
1782	3,76	0,10	0,02	0,13	0,25	0,13	0,40	3,31	2,31	1,20
1783	2,55	0,08	0,02	0,13	0,27	0,38	0,84	2,47	2,08	0,90
1784	1,21	0,09	0,03 (0,66)	0,46 (0,13)	0,57 (0,25)	0,06	0,36	2,00	2,28	1,42
1785	2,69	0,17	0,27 (0,70)	0,37 (0,13)	0,44 (0,25)	0,06	0,70	1,99	2,34	0,99
1786	3,36	0,05	0,14	0,14	0,22	0,06	0,45	1,39	2,61	—
1787	1,29	3,57	0,02	0,09	0,17	0,02	0,42	2,77	2,13	0,88
1788	1,63	0,09	0,02 (0,34)	0,29	0,42	0,39	0,92	3,15	2,72	1,00
1789	4,63	0,05	0,05	0,23	0,20	0,09	0,44	3,99	2,67	0,78
1790	0,98	0,05	0	0,16	0,27	0,06	0,20	3,37	2,63	1,38
1791	2,77	0,08	0	0,11	0,20	0,03	0,24	2,41	2,17	0,64
1792	2,31	0,14	0,78 (2,04)	0,39 (0,08)	1,06 (0,11)	0,02	0,22	2,40	2,11	0,83
1793	2,01	2,10	0,63 (0,90)	0,15 (0,02)	0,70 (0,43)	0	0,14	1,69	2,07	0,79
1794	4,41 [4,07]	0	0,05 [0,05]	0,07 [0,06]	0,89 [0,82]	0,12 [0,11]	0,55 [0,51]	2,02 [1,86]	2,88 [2,65]	0,75
1795	2,25 [1,94]	0,02	0	0,11 [0,09]	0,54 [0,47]	0,07 [0,06]	0,80 [0,69]	4,27 [3,70]	4,50 [4,06]	0,88
1796	0,72	0,10	0	0,10	0,29	0,05	0,19	3,03	3,15	0,76

\*) Auf 100 Geburten einsch. Totgeburten.

Tabelle XX (Fortsetzung).

Jahr	Pocken	Masern	Scharlach	Friesel	Schlimmer Hals	Ruhr	Ruhr einschl. Durchfall usw. u. Dysenterie	Fieber	Wassersucht	Wochenbett
1797	0,11	0,50	0,02	0,10	0,31	0,06	0,27	2,42	2,56	0,50
1798	3,46	0,32	0,30 (1,61)	0,57 (0,05)	0,86 (0,14)	0,02	0,19	2,52	2,92	1,22
1799	8,58	0,08	0,21 (0,52)	0,29 (0,11)	0,51 (0,29)	0	0,06	1,87	2,99	0,51
1800	0,46	0,10	0,14 (0,62)	0,25 (0,02)	0,31 (0,21)	0	0,22	2,23	3,70	0,68
1801	0,11	1,92	0,02	0,11	0,35	0,02	0,19	2,54	3,03	1,08
1802	0,44	0,05	0,06	0,08	0,29	0,02	0,11	1,84	2,16	0,90
1803	5,70	0,03	0,05	0,03	0,29	0,02	0,10	2,01	2,14	—

## Pocken.

Die Meldungen der Todesfälle an Pocken können im großen ganzen als zuverlässig gelten. Die Krankheit ist in der Zeit, in der der Tod am häufigsten eintritt, nicht leicht zu verkennen. Eine Verwechslung mit Masern kam nicht in größerem Maße vor, denn auch während der Höhepunkte der Pockenepidemien nehmen die Meldungen von Maserntodesfällen nicht zu. Fast stets findet sich der Name „Pocken“; nur spät in vereinzelt Fällen „Blattern“. — Ferner waren Unannehmlichkeiten durch Desinfektion nicht zu befürchten; Metzger<sup>31)</sup> 250) klagt noch bei der schweren Epidemie von 1798/9 darüber, daß keine Polizeianstalt gemacht worden wäre, um die Verbreitung der Krankheit zu verhüten.

In den Oberpräsidialakten ist für eine Reihe von Jahren die Zahl der Masern- und Pockentodesfälle gemeinsam später einzeln angegeben. Sie ergänzen unsere Untersuchungen nach rückwärts für 1767—1772. Auch für die Jahre nach 1803 sind die Zahlen angeführt. — Ein Vergleich mit unseren Ausführungen ergibt, daß in den dort angenommenen Kirchenjahren 1790—1802 an beiden Krankheiten 1951 Todesfälle vorkamen, nach unseren Ermittlungen in den gleichen Kalenderjahren 2118. Letzteres dürfte wohl die genauere Zahl sein.

Die Sterblichkeit in den einzelnen Jahren schwankte stark; im Durchschnitt der Jahre 1773—1803 starben auf 1000 Einwohner jährlich 2,32 an Pocken, im Maximum waren es 8,58; im Minimum 0,11. — Auf 100 Todesfälle kamen im Durchschnitt 6,84 Pockentodesfälle, im Maximum 22,93; im Minimum 0,36. — Es waren also in einem Jahre mehr als der fünfte Teil aller Verstorbenen an Pocken erlegen; in 9 von den 31 Jahren mehr als der 10. Teil!

Diese fürchterlichen Zahlen geben einen Begriff davon, was die Pocken waren; nehmen wir dazu die Junckerschen Schilderungen von den Schmerzen der Kinder, den Leiden der Eltern, den Nachkrankheiten und



Tabelle XXI.  
Pockentodesfälle.

Jahr	Oberpräsa.-Akten Kirchenjahr (Pocken u. Masern)	eigene Zählung		Kalenderjahr auf 1000 Todes- fälle
		absolut	auf 1000 Einwohner	
1767	325	—	5,43***)	15,45***)
1768	100	—	1,66***)	5,67***)
1769	363	—	6,02***)	18,50***)
1770	137	—	2,26***)	8,00***)
1771	86	18*)	1,42***)	4,19***)
1772	820	452**)	13,49***)	29,01***)
1773	—	22	0,36	1,31
1774	—	8	0,13	0,40
1775	—	55	0,90	1,80
1776	—	303	4,96	10,76
1777	—	105	1,71	3,73
1778	—	46	0,75	2,32
1779	—	203	3,31	11,92
1780	—	77	1,24	4,66
1781	—	165	2,63	6,93
1782	—	236	3,76	12,58
1783	—	160	2,55	9,07
1784	—	76	1,20	4,11
1785	—	174	2,73	8,55
1786	—	215	3,35	10,41
1787	—	83	1,29	4,10
1788	—	105	1,63	4,90
1789	—	297	4,63	13,09
1790	262	62	0,98	3,38
1791	164	176	2,77	10,47
1792	132	148	2,31	7,58
1793	210†)	129	2,00	6,45
1794	181†)	262	4,78 (4,07)††)	12,25
1795	111†)	124	2,24 (1,94)††)	5,06
1796	42†)	45	0,72	2,65
1797	37†)	7(!)	0,11	0,40
1798	75†)	217	3,46	9,71
1799	522†)	540	8,58	22,93
1800	83†)	29	0,46	1,29
1801	107†)	7	0,11	0,36
1802	25†)	27	0,44	1,64
1803	—	357	5,69	17,50
1804	168†)	—	—	—

\*) 1. Jan.—12. Juli.

\*\*) 8. Mai—18. Dez.

\*\*\*) Einschl. Masern; Oberpräsa.-Akten.

†) Einschl. Rütteln (Rütteln).

††) Ohne bzw. mit Militär.

Tabelle XXI (Fortsetzung).

Oberpräs.-Akten Kirchenjahr			Oberpräs.-Akten Kirchenjahr		
Jahr	(Pocken und Masern)	auf 1000 Einwohner	Jahr	(Pocken und Masern)	auf 1000 Einwohner
1805	9*)	—	1834	73	1,06
1806	128	—	1835	8	0,12
1807	61	—	1836	8	0,12
1808	51*)	—	1837	2	0,03
1809	147*)	—	1838	0	0
1810	10**)	—	1839	6***)	0,09
1811	1**)	—	1840	35	0,49
1812	12**)	—	1841	32	0,45
1813	15**)	—	1842	14	0,19
1814	7	—	1843	6	0,08
1815	fehlt	—	1844	4	0,05
1816	0	0	1845	4	0,05
1817	2	0,03	1846	5	0,07
1818	1	0,02	1847	4***)	0,05
1819	0	0	1848	9	0,12
1820	0	0	1849	2	0,03
1821	9	0,14	1850	3	0,04
1822	0	0	1851	3	0,04
1823	8	0,12	1852	7	0,09
1824	38	0,57	1853	47	0,58
1825	38?	0,57	1854	16	0,19
1826	0	0	1855	6	0,07
1827	0	0	1856	0	0
1828	0	0	1857	7	0,08
1829	0	0	1858	3	0,03
1830	0	0	1859	0	0
1831	0	0	1860	0	0
1832	0	0	1861	4	0,04
1833	24	0,35	1862	32	0,33
			1863	38	0,39

Verstümmelungen, so haben wir das Bild einer Krankheit, wie sie heutzutage bei uns auch nicht mehr annähernd existiert. Man kann andererseits in statistischer Beziehung bei dem ungeheuren Einfluß der Pockensterblichkeit auf die allgemeine Sterblichkeit wohl sagen, daß man keine ältere Statistik, namentlich über wenige Jahre recht deuten kann, wenn darin nicht die Zahlen über die Pocken bekannt sind.

Einzelne Jahre haben eine besondere Höhe; als Epidemiejahre können bezeichnet werden: 1776, 79, 81, 82, 83, 85, 86, 89, 91, 92, 94.

\*) Einschl. Ritteln (Rütteln).

\*\*\*) Nur Pocken.

\*\*\*) Blattern und Windpocken.

98, 99, 1803. Aber auch in den anderen Jahren ist die Sterblichkeit beträchtlich.

Genauer ist der Verlauf der Pockenepidemien zu erkennen, wenn die Todesfälle vierteljährlich aufgezeichnet werden. Dies ist in Tabelle XXII geschehen; das Ergebnis ist auf Abb. 3a und b graphisch dargestellt.

Daraus ergibt sich: Die Pockenepidemien hatten eine beträchtliche Länge. Die erste dauerte 16 Vierteljahre, die zweite 8; die dritte 16; die vierte 12; die fünfte 12; die sechste 11; die siebente 16; die achte 11; die neunte hatte nach 8 Vierteljahren ihren Höhepunkt. — Keine dauerte also kürzer als 2 Jahre. — Ein Unterschied zeigte sich insofern, als bei den letzten das seuchenfreie Intervall länger war, dafür aber in den wenigen Vierteljahren, in denen die Seuche ihren Höhepunkt hatte, die Sterblichkeit viel größer war als bei den früheren.

Gottstein hat in höchst interessanten Arbeiten <sup>64)</sup> <sup>65)</sup> dargelegt, daß und warum Masern und Scharlach einen verschiedenen epidemischen Verlauf haben. Die Disposition für Masern ist groß; 90% der Kinder, die mit Kranken in Berührung kamen, erkrankten daran. Die Disposition für Scharlach ist geringer; nur bei 40% ist das gleiche der Fall. Daraus ergibt sich, daß (falls Bacillenträger keine große Rolle spielen, K.) sich die Masern viel schneller ausbreiten müssen, da viel mehr Infektionsgelegenheit vorhanden ist. Gottsteins Untersuchungen haben demnach diese Annahme bestätigt und die an dem hiesigen Institute gemachten Fortsetzungen <sup>66)</sup> <sup>67)</sup>, die sich auf den Verlauf von Masern und Scharlach in einer Anzahl deutscher Großstädte erstreckten, haben das Ergebnis bestätigt: Masernepidemien flammen mit wesentlich größerer Heftigkeit auf und dauern nur etwa 3 Vierteljahre; Scharlachepidemien erstrecken sich auf eine viel längere Periode.

Man sollte nun erwarten, daß Pockenepidemien sich verhalten wie Masernepidemien; denn die Disposition der Kinder ist so groß wie zu kaum einer anderen Krankheit. Tatsächlich aber findet man für sie eine beträchtliche Länge, etwa wie für Scharlach. Man muß daraus schließen, daß die Disposition nicht allein die Kurve des Verlaufs dieser Seuchen bedingt, sondern noch anderes, z. B. die Inkubationszeit bzw. die Zeit bis zum Erscheinen des Erregers auf der inneren oder äußeren Körperoberfläche. Nimmt man an, daß diese bei Pocken länger ist als bei Masern, oder aus anderen Gründen die Erreger nicht so leicht verbreitet werden, so würde damit die Verschiedenheit des Verlaufes der Kurven ihre Deutung finden.

Das gleiche zeigen auch unsere Ermittlungen über Eutin <sup>94)</sup>. In den Jahren 1788—1795 kamen damals 69 Todesfälle an Blattern vor, die folgendermaßen verteilt waren: 1791: Februar 1; März 5; April 4; Mai 12; Juni 15; Juli 6; August 6; September 3; Oktober 2; November

Tabelle XXII.  
Einige Todesursachen nach Vierteljahren.

		Pocken	Masern	Scharlach	Friesel	Schlimm. Hals*)	Husten		Pocken	Masern	Scharlach	Friesel	Schlimm. Hals*)	Husten	
1773	I.	16	3	0	5	7 <sub>0</sub>	5	1784	I.	36	2	0(14)	8(2)	11 <sub>0</sub> (8)	15
	II.	5	0	0	3	1 <sub>1</sub>	1		II.	5	0	0(4)	2	7 <sub>0</sub> (8)	1
	III.	0	0	0	1	1 <sub>1</sub>	3		III.	10	3	0(6)	5(2)	7 <sub>0</sub> (8)	2
	IV.	1	1	0	1	7 <sub>1</sub>	5		IV.	25	1	2(19)	11(2)	11 <sub>0</sub> (8)	0
1774	I.	3	0	0	1	7 <sub>0</sub>	10	1785	I.	35	5	7(19)	9(2)	8(8)	11
	II.	0	2	0	2	5 <sub>1</sub>	24		II.	29	2	5(18)	6(2)	7(8)	11
	III.	1	1	0	0	2 <sub>0</sub>	14		III.	40	3	3(11)	4(2)	9(8)	5
	IV.	4	44	0	3	5 <sub>0</sub>	21		IV.	70	1	2	5	4	6
1775	I.	11	70	0	3	1	10	1786	I.	53	2	5	3	5 <sub>0</sub>	6
	II.	5	130	0	6	3 <sub>1</sub>	6		II.	44	0	2	1	7 <sub>0</sub>	1
	III.	16	52	0	1	3	0		III.	55	1	1	3	1 <sub>0</sub>	6
	IV.	23	6	0	2	7	3		IV.	63	0	1	2	1 <sub>0</sub>	10
1776	I.	39	16	0	3	3	8	1787	I.	24	0	1	1	3 <sub>0</sub>	6
	II.	63	39	0	3	8	8		II.	13	65	0	0	3 <sub>0</sub>	4
	III.	108	15	0	3	3 <sub>1</sub>	1		III.	19	150	0	3	0 <sub>0</sub>	3
	IV.	93	5	0	1	6	2		IV.	27	15	0	2	5 <sub>0</sub>	0
1777	I.	24	2	0	2	5 <sub>0</sub>	9	1788	I.	29	1	0	4	5	3
	II.	27	0	0	2	2 <sub>0</sub>	10		II.	10	1	0	3	3	2
	III.	15	3	0	2	4 <sub>0</sub>	10		III.	26	1	0(6)	4(2)	7(8)	0
	IV.	39	28	0	6	5 <sub>0</sub>	15		IV.	40	3	1(16)	8(2)	12(8)	3
1778	I.	17	14	0	2	4	5	1789	I.	125	0	0	3	5	4
	II.	4	4	0	3	3	6		II.	74	1	0	4	2	3
	III.	21	20	0	2	2	2		III.	51	0	1	3	2	2
	IV.	4	15	0	0	2	7		IV.	47	2	2	5	4	7
1779	I.	9	2	0	2	9 <sub>1</sub>	8	1790	I.	12	0	0	0	4	21
	II.	34	0	0	1	5	2		II.	12	0	0	3	2	4
	III.	67	0	0	4	5	7		III.	12	0	0	4	6	3
	IV.	93	0	2(11)	7(2)	9(5)	12		IV.	26	3	0	3	5	7
1780	I.	41	0	5(11)	3	11(5)	10	1791	I.	14	2	0	4	8	0
	II.	8	0	1	0	6	2		II.	33	0	0	1	3	0
	III.	9	0	1	2	10	7		III.	51	2	0	2	2	0
	IV.	19	0	0	4	7	16		IV.	78	1	0	0	0	2
1781	I.	16	8	0	2	7	6	1792	I.	40	2	1	0	1	7
	II.	21	65	0	5	4	3		II.	44	3	0	1	0	4
	III.	48	48	0	8	7	3		III.	30	2	2(19)	9(2)	13(8)	5
	IV.	70	4	0	3	6	3		IV.	34	2	47(111)	15(2)	54(8)	3
1782	I.	69	0	0	0	7	2	1793	I.	23	7	31(48)	1	20(8)	10
	II.	45	2	1	4	2	6		II.	30	100	6	4	2	5
	III.	62	1	0	2	0	3		III.	29	25	3	2	3	0
	IV.	60	3	0	2	7	2		IV.	47	4	1	3	20	6
1783	I.	56	0	0	3	4	3	1794	I.	33	0	1	2	24	8
	II.	16	0	0	0	1	3		II.	38	0	2	2	12	1
	III.	44	1	0	2	0	6		III.	104	0	0	0	6	8
	VI.	44	4	1(11)	3(2)	12(3)	4		IV.	87	0	0	0	11	11

\* In der Rubrik „Schlimmer Hals“ bedeuten die kleinen Zahlen die nicht mit eingerechnete „Bräune“; die fettgedruckten eingeklammerten Zahlen sind korrigiert für die Berechnung des Scharlachs.

Tabelle XXII (Fortsetzung).

	Pocken	Masern	Scharlach	Friesel	Schlimm. Hals	Husten		Pocken	Masern	Scharlach	Friesel	Schlimm. Hals	Husten
1795 I.	55	0	0	1	10	2	1799 III.	20	0	1	1	3	6
II.	29	0	0	3	6	5	IV.	11	0	0	0	7	12
III.	16	1	0	2	3	1	1800 I.	12	0	0	0	3	15
IV.	24	0	0	0	11	3	II.	6	0	0	0	0	10
1796 I.	13	1	0	2	5 <sub>0</sub>	3	III.	4	0	9	0	4	0
II.	17	0	0	1	5 <sub>0</sub>	4	IV.	7	0	9(80)	16(1)	12(6)	4
III.	11	2	0	0	5 <sub>0</sub>	5	1801 I.	2	7	1	2	5 <sub>0</sub>	6
IV.	4	3	0	1	3 <sub>0</sub>	4	II.	2	70	0	2	3 <sub>0</sub>	3
1797 I.	2	18	1	2	6	11	III.	1	38	0	1	4 <sub>0</sub>	2
II.	1	12	0	4	5	6	IV.	2	5	0	2	10 <sub>0</sub>	7
III.	4	2	0	0	6	2	1802 I.	2	2	2	1	0 <sub>0</sub>	5
IV.	0	0	0	1	2	5	II.	5	1	1	1	3 <sub>1</sub>	5
1798 I.	1	1	0	1	3 <sub>0</sub>	8	III.	7	0	1	2	10 <sub>1</sub>	4
II.	12	0	1	2	5 <sub>0</sub>	10	IV.	13	0	0	1	5 <sub>0</sub>	6
III.	36	2	3(17)	9(2)	12 <sub>0</sub> (5)	5	1803 I.	18	0	1	1	5	6
IV.	128	17(2)	15(88)	24(1)	34 <sub>0</sub> (4)	12	II.	17	0	2	0	6	6
1799 I.	407	4	9(29)	13(2)	14(5)	6	III.	128	1	0	1	3	4
II.	102	1	3	4	8	4	IV.	193	1	0	0	4	6

3; Dezember 3. — 1792: März 3; April 1; Mai 1; Juni 2; Oktober 1; November 1. Die Krankheit war offenbar mehrere Jahre lang nicht mehr in dem Orte gewesen, sicher hatte sie keine Todesfälle zur Folge gehabt; zu den 60 Todesfällen des Jahres dürften bei der gewöhnlich angenommenen Letalität 500 Erkrankungsfälle in dem Orte von 2—3000 Einwohnern gehören. Trotzdem verlief die Seuche langsam, ganz anders als eine 1790 vorgekommene Masernseuche, die im Oktober 4, November 4, Dezember 7 Todesfälle hatte, nach diesen 3 Monaten keine mehr. Von 1796 bis 1812 kamen 11 Todesfälle an Pocken vor, die sich wieder auf  $2\frac{1}{4}$  Jahre, 1797 bis 1799, verteilen.

Während in diesem kleinen Ort in der Zwischenzeit keine Pockentodesfälle vorkamen, zeigt die Königsberger Kurve, daß von einem Neuausbruch der Epidemien, so wie bei Masernepidemien, nicht gesprochen werden kann. Sie verläuft so, daß sie nicht bis auf 0 sinkt und daß sich an ein Abfallen sofort ein Anstieg anschließt. Nur ganz im Anfang (1773) und ganz am Ende (1797 und 1801) sind kurze Intervalle vorhanden, in denen zeitweise kein Todesfall gemeldet wird; Krankheitsfälle mögen trotzdem vorgekommen sein. — Diese Tatsachen lassen sich schwer mit der gewöhnlichen Annahme vereinigen, daß die Pocken alle paar Jahre ausbrachen, wenn wieder ein „pockenfähiges Geschlecht“ herangewachsen war. Nur solange allein die ganzjährige Zahl der Fälle bekannt war, konnte man an dieser Annahme festhalten.

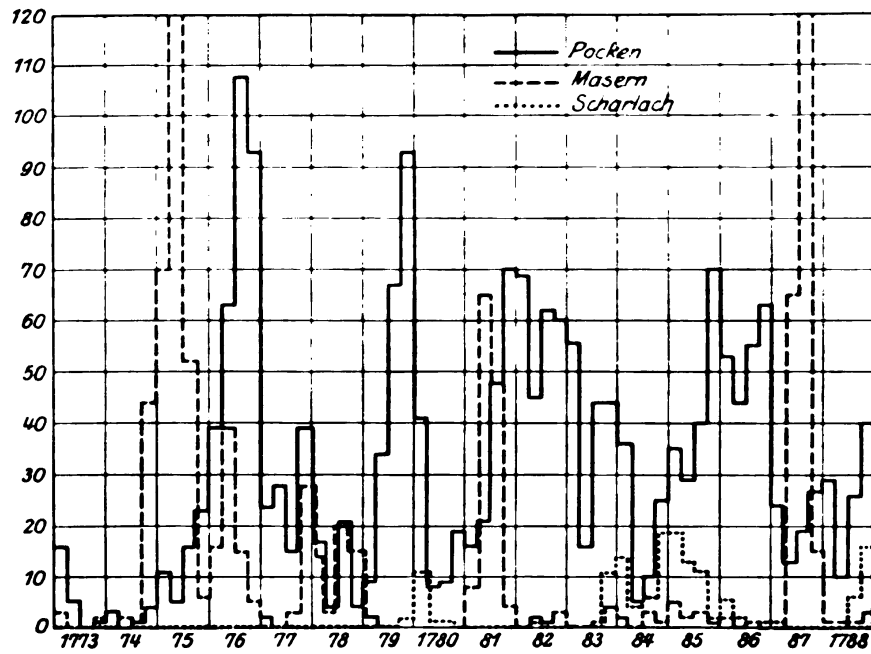


Abb. 8a.

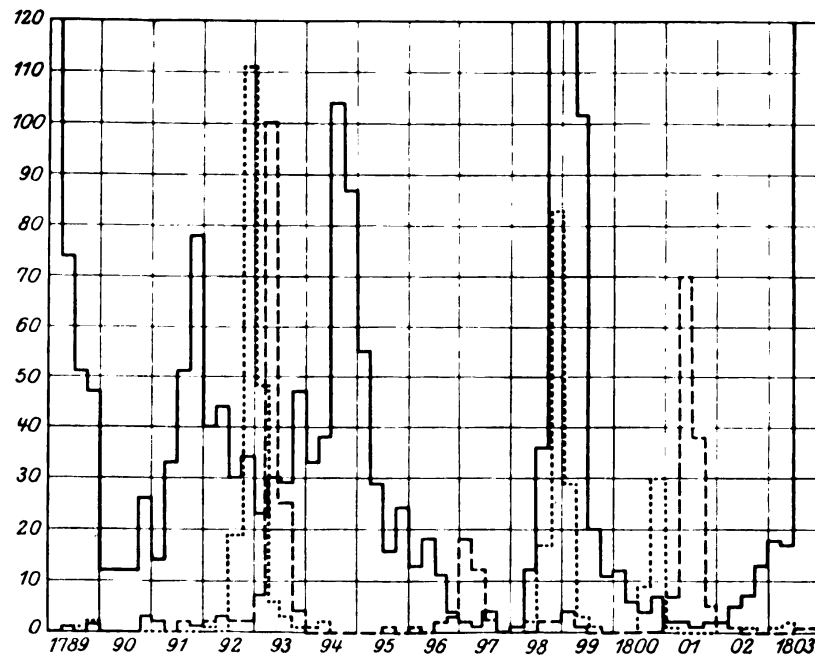


Abb. 8b.

Was die jahreszeitliche Verteilung der Todesfälle **anbetrifft**, so ist der Tiefstand der Kurve meist um die Jahresmitte vorhanden; die größte Ausbreitung fällt umgekehrt meist, doch nicht stets, in den

Winter. Auf die einzelnen Vierteljahre berechnet, ergibt sich, daß starben:

im ersten Vierteljahr . . . . .	1237
im zweiten Vierteljahr . . . . .	751
im dritten Vierteljahr . . . . .	1045
im vierten Vierteljahr . . . . .	1276

Auch nach Abzug der schweren Seuche von 1798/99 ergibt sich ein wesentliches Übergewicht des dritten und besonders vierten Vierteljahres. — Die Zahlen sprechen nicht für die von anderer Seite aufgestellte Annahme, daß Sonnenlicht die Pocken begünstigt und Dunkelheit sie hemme; man könnte ja annehmen, daß diese Theorie trotzdem richtig wäre und der günstige Einfluß der Dunkelheit auf den Einzelfall durch leichtere Verbreitung infolge des engen Zusammenlebens der Menschen im Winter überkompensiert würde, doch müßten dann Masern und Scharlach im Winter erst recht ihr Maximum haben.

Die Altersverteilung ist in einer früheren Arbeit genau untersucht<sup>36)</sup>. Es ergab sich dort, daß am meisten an Pocken starben im zweiten Lebensjahr; dann in der zweiten Hälfte des ersten; dann im dritten, vierten, dem gesamten ersten, fünften, sechsten usw. Im ersten Lebensjahr nimmt mit zunehmenden Alter die Gefahr, an Pocken zu sterben, zu, teils weil die erste Immunität abnimmt, teils weil die Kinder nicht mehr so sehr behütet werden. Von 100 in einem Jahr Geborenen starben bis zu 14,9, im Mittel 11,4, vor Ablauf des 10. Lebensjahres an Pocken. Schon im 18. Jahrhundert hatte Lange auf Grund der Kopenhagener Totenliste angenommen, daß jedes elfte Kind eines Geburtenjahrganges an Pocken stirbt<sup>7)</sup> (S. 54).

Einen Vergleich bieten die dort erwähnten Zahlen von Schwartz bei der bekannten Rawitscher Epidemie, die Böing<sup>68)</sup> eingehender zu erläutern suchte. Weiteres Material liefert die Arbeit von Pettersson<sup>69)</sup> über die Alterssterblichkeit an Pocken in Schweden. Danach starben von 1776—1800 auf 1000 Lebende: im ersten Lebensjahr 20,68, im zweiten bis dritten 13,08, im dritten bis vierten 9,11, im fünften bis zehnten 3,19. Die Sterblichkeit war also im ersten wesentlich höher als in Königsberg (hier: 14,0), in den übrigen niedriger. Vielleicht hängt dies mit der für Königsberg statistisch wahrscheinlich gemachten Tatsache zusammen, daß hier die Mütter ihre kleinsten Kinder vor der Seuche zu hüten suchten.

Die Letalität betrug in Königsberg zwischen 10,9 und 15,6%. Die Letalität der einzelnen Altersklassen ist nicht bekannt; infolgedessen mußten auch mehrfache Versuche<sup>25\*)</sup>, die Pockenfähigen mit ihrer Erkrankungshäufigkeit zu berechnen, aufgegeben und das Ergebnis ähnlicher Versuche<sup>68b)</sup> stark bezweifelt werden.

Eine ähnlich hohe Sterblichkeit war bekanntlich auch in anderen Städten und Ländern vorhanden. Die vielen überlieferten Zahlen

darüber sind oft zusammengestellt, in deutscher Sprache am ausführlichsten bei Kübler<sup>70</sup>). Die Angaben leiden aber meist darunter, daß die Einwohnerzahlen nicht bekannt sind, was besonders wegen der umfangreichen Todesursachenangaben von London bedauerlich ist. — Die wichtigsten derer, bei denen dies der Fall ist, und die sich auf einen längeren Zeitraum erstrecken, sind in nebenstehender Tabelle wiedergegeben.

Die Einwohnerzahlen von Berlin sind dem Statistischen Jahrbuch Bd. XXVI (für 1899) entnommen. Zu bemerken ist, daß die Garnison sehr stark war, was aber nicht die Rolle spielt wie heutzutage, da viele Soldaten verheiratet waren und Kinder hatten. Die Zahlen für Stuttgart sind aus mehreren Werken errechnet<sup>48</sup>) und wohl genügend zuverlässig. Sie setzen sich folgendermaßen fort: 1804: 0,65; 1805: 0,55; 1806: 0,15; 1807: 0,05; 1808: 0,05; 1809: 0,; 1810: 0,05.

Die Tabelle zeigt, daß der Verlauf der Pockenepidemien überall im ganzen gleich ist. Meist steigen sie in einem mehrjährigen Zeitraum langsam an und fallen ebenso ab; gehen aber pockenarme Jahre voran, so kann die Zahl der Todesfälle schon in einem Jahre eine außerordentliche Höhe erreichen. — Außerdem läßt sich an der Tabelle untersuchen, ob Pockenepidemien ungefähr gleichzeitig in nahegelegenen Gegenden auftreten; ob man vielleicht ein Wandern finden kann derart, daß ein hochvirulenter Erreger verschleppt wird und besonders heftige Epidemien hervorruft. Einigermaßen hat man den Eindruck, wie z. B. bei den besonders heftigen Epidemien von 1799—1801 und der von 1803 in Königsberg, Berlin, Stuttgart und Schweden, doch ist die Erscheinung nicht konstant nachzuweisen. Das Material ist nicht umfangreich genug, zumal da die Epidemien durch das Land Schweden wieder länger zu ihrer Ausbreitung brauchten als in einer Stadt. Trotzdem ist es mir wahrscheinlich, daß immer wieder von außerhalb höher virulente Pocken-erreger eingeschleppt wurden, die die Epidemien hervorriefen. Einige sehr schwere Epidemien, z. B. die Pandemie des Jahres 1614, werden in der Literatur besonders hervorgehoben<sup>71</sup>).

Die Sterblichkeit der angegebenen Jahre betrug von 1720—1771 in Berlin im Mittel 2,86‰. Von 1772—1803 starben im Mittel auf 1000 Einwohner in Berlin 2,80, in Königsberg 2,31, in Schweden 2,03. In Berlin sind die Zahlen also im letzten Viertel des Jahrhunderts die gleichen wie im zweiten und dritten. Die Sterblichkeit ist hier höher als in Königsberg in der gleichen Periode, wobei wohl die sehr schwere Epidemie von 1786 sehr ins Gewicht fällt. Daß sie in Schweden noch niedriger ist, kommt vielleicht daher, daß in dem großen Lande leichter Personen der Ansteckungsgefahr entgehen konnten als in einer Stadt; immerhin zeigen die Zahlen, daß nicht einmal das verstreute Wohnen in dem dünnbevölkerten Lande einen wesentlichen Schutz gewährte.



Tabelle XXIII.  
Von 1000 Personen starben an Pocken:

Jahr	Berlin	Königsberg	Schweden	Göteborg	Stuttgart
1720	1,34	—	—	—	—
1721	3,45	—	—	—	—
1722	3,57	—	—	—	—
1723	2,73	—	—	—	—
1724	2,80	—	—	—	—
1746	1,03	—	—	—	—
1750	0,78	—	—	—	—
1757	1,09	—	—	—	—
1758	2,18	—	—	—	—
1759	5,85	—	—	—	—
1760	3,58	—	—	—	—
1761	3,00	—	—	—	—
1762	4,32	—	—	—	—
1763	3,39	—	—	—	—
1764	0,27	—	—	—	—
1765	0,38	—	—	—	—
1766	8,47	—	—	—	—
1767	2,63	—	—	—	—
1768	0,31	—	—	—	—
1769	2,75	—	—	—	—
1770	7,40	—	—	—	—
1771	1,70	—	—	—	—
1772	2,26	—	—	—	—
1773	4,98	0,36	—	—	—
1774	2,88	0,13	—	—	—
1775	—	0,90	—	—	—
1776	—	4,96	0,74	—	—
1777	—	1,71	0,95	—	—
1778	—	0,75	3,19	—	—
1779	—	3,31	7,26	—	—
1780	—	1,24	1,60	—	6,63
1781	—	2,63	0,70	—	1,15
1782	0,97	3,76	1,16	—	2,30
1783	4,83	2,55	1,83	—	4,70
1784	2,36	1,20	5,81	—	0,74
1785	0,35	2,73	2,37	—	2,56
1786	7,34	3,35	0,31	—	5,50
1787	2,02	1,29	0,82	—	0,12
1788	0,36	1,63	2,49	—	0,12
1789	6,12	4,63	3,09	—	10,15
1790	5,43	0,98	2,69	—	0,97
1791	0,50	2,77	1,41	—	0,06
1792	4,50	2,31	0,88	—	1,56
1793	3,46	2,00	0,94	—	5,71
1794	0,43	4,78	1,74	—	0,50
1795	6,00	2,24	2,96	0,25	15,66
1796	2,97	0,72	1,96	—	0,60

Tabelle XXIII (Fortsetzung).

Jahr	Berlin	Königsberg	Schweden	Göteborg	Stuttgart
1797	0,16	0,11	0,76	—	0,17
1798	0,81	3,46	0,58	0,16	8,59
1799	2,12	8,58	1,61	6,06	5,80
1800	0,76	0,46	5,12	1,45	1,88
1801	9,56	0,11	2,58	1,86	0,91
1802	1,12	0,44	0,65	0,24	0,05
1803	1,59	5,69	0,62	2,45	5,44

Trotz dieser furchtbaren Zahlen waren die Maßnahmen, die zum Schutz gegen die Pocken getroffen wurden, sehr gering. Noch bei der schweren Epidemie von 1799 klagt Metzger<sup>31)</sup> <sup>250)</sup>, daß keine Polizeianstalt gemacht wurde, um die Krankheit zu verhindern und ihre Tödlichkeit zu mindern. Nur mit einem Worte erwähnt er die beiden Pläne zur Ausrottung, den Faustschen und den Junkerschen. Wer die sanitären Zustände und die Volksbildung der damaligen Zeit einerseits, die Schwierigkeiten, man möchte fast sagen, die Unmöglichkeit der Bekämpfung einer Scharlachepidemie selbst mit den heutigen besseren Methoden andererseits kennt, wird auch zu diesen in Belehrung, Meldepflicht und Absonderung bestehenden Maßnahmen geringes Vertrauen haben, wenn nicht die von Junker gleichzeitig geforderte Variolation (Inokulation) dazukam.

Die Variolation hatte in Königsberg anfangs wenig Eingang gefunden. Nach Flögel<sup>29)</sup> bemühte sich Paulitz 1755 vergeblich um ihre Einführung; er impfte nur 20 Kinder; 1777–78 97 Personen. Metzger war anfangs ein heftiger Gegner und nannte sie eine Modesache und die, die sie ausführten, Scharlatane; er berichtet aber 1784, daß sie ziemlich emporgekommen sei. In der schweren Epidemie von 1799 wußte er schließlich auch keinen anderen Ausweg als sie zu empfehlen<sup>31)</sup>. Sein Kollege Elsner führte sie seit längerer Zeit aus und verteidigte sie in seinen Schriften<sup>73)</sup> <sup>251)</sup>. Wichtig ist noch, daß Kant, dessen Einfluß auf die Ansichten seiner Mitbürger sehr groß war, sie in seiner Tugendlehre ablehnte, da sie den Menschen in Lebensgefahr brächte, sie aber gelten ließ, soweit sie vom Staate obligatorisch gemacht würde. — Nimmt man die Umständlichkeit der Ausführung dazu, so darf man wohl annehmen, daß sie im Verhältnis zur Bevölkerung nicht häufig, insbesondere in der minderbemittelten Bevölkerung nicht ausgeführt wurde; andererseits spricht aber auch nichts dafür, daß durch Inokulation Epidemien entstanden seien.

Von der Einführung der Vaccination datiert die erste Nachricht aus dem Jahre 1801. Der Elsnersche Bericht<sup>34)</sup> über den Gesundheitszustand Ostpreußens bringt entsprechend der Anweisung der Regierung

die Mitteilung, daß Dr. Motherby in Königsberg 30 Kinder geimpft habe. Diesen William Motherby, dem Neffen von George Motherby, der durch seine Variolationen bekannt geworden war, gebührt die Ehre ihrer Einführung in Königsberg; er verteidigte sie geschickt in zwei kleineren Schriften<sup>74)</sup> <sup>75)</sup> <sup>25<sup>a</sup>)</sup> und wurde 1803 zum Direktor des Königsberger Impfinstituts ernannt<sup>72)</sup>.

Allerdings scheint die Zahl der Kuhpockenimpfungen sehr gering gewesen zu sein. Weitere Zahlen als die erwähnten sind nicht bekannt. Vielleicht spielte die ablehnende Haltung Kants eine Rolle, der von ihr einen Rückfall in die Tierheit und eine erhöhte Empfänglichkeit für Tierkrankheiten befürchtete und ihre Schutzkraft bezweifelte<sup>76<sup>c</sup>)</sup> (S. 43), <sup>76<sup>a</sup>)</sup> (S. 113). „Wunderliche Ansichten und Theorien spielten noch mit der sonst nüchternen Beobachtungsgabe und dem einst durchdringenden Verstande“ sagen dazu seine Biographen, die diese Ansichten nicht teilten. Auch Motherby wendete sich dagegen in einer seiner Schriften.

So bildete denn das Jahr der Einführung der Kuhpockenimpfung noch keinen Einschnitt in der Geschichte der Pocken. Das Jahr 1803 brachte wieder eine schwere Epidemie, die die meisten früheren an Heftigkeit übertraf und sich in das nächste fortsetzte. Dagegen waren in den letzten Epidemien, 1806 und 1809, die Fälle (hier einschließlich Masern) viel weniger zahlreich als im 18. Jahrhundert, und von da an hören die Pocken auf die furchtbare Krankheit zu sein wie vorher. Jahre vergehen ohne einen Todesfall, und wenn eine Häufung eintritt, so ist sie nicht entfernt mit den schweren früheren Epidemien zu vergleichen und mit der Seuche des 18. Jahrhunderts, an der von 100 Geborenen jeden Jahrgangs 11,4, ja bis 14,9 starben. Und dieser Umschwung trat zu einer Zeit ein, wo Heere auf dem Vormarsch und der Flucht Königsberg durchzogen, wo zahlreiche Flüchtlinge in der Stadt Unterkommen suchten, wo Ruhr und Fleckfieber so viel Opfer forderten wie in keinem Jahr vorher. Es ist ausgeschlossen, daß hier etwas anderes die Ursache sein kann als die Einführung der Kuhpockenimpfung, die sich anfangs langsam, unter der fortdauernden Gefahr und der lebhaften Propaganda bald schnell ausbreitete. Viele Tausende von Menschenleben sind allein in dieser Stadt durch die Impfung erhalten geblieben; wie viele in Deutschland und auf der ganzen Erde!

Den gleichen Rückgang zeigen bekanntlich alle untersuchten Städte und Länder<sup>70)</sup>. Bezüglich Schwedens wurde allerdings schon seit längerer Zeit und neuerdings wieder von Pettersson<sup>69)</sup> behauptet, daß die Todesfälle an Pocken schon vor der Einführung der Impfung im Abnehmen begriffen waren. Er schreibt: „Während der Jahre 1767—80 starben 274,8 von 10 000 Einwohnern; in den drei folgenden Jahresperioden 237,4; 190,2; 160,4. In der fünften Periode von 1796—1800 stiegen die Todesfälle auf 200,8; hier hinein fällt die große Epidemie

des Jahres 1800. Die Epidemie ist eine zufällige Höhe auf der Kurve, die sonst im Abnehmen begriffen war.“ Allerdings kommt Pettersson auf Grund der Untersuchung der Alterssterblichkeit zu einem günstigen Urteil über die Kuhpockenimpfung. Aber auch seine Ausführungen über die Abnahme vor ihrer Einführung sind unrichtig, denn es liegt kein Grund vor, die Epidemie von 1800 als „Zufälligkeit“ wegzudeuten. In Schweden wie in Königsberg verlaufen die Pockenepidemien entweder „auf breiter Basis“ im Verlauf mehrerer Jahre (vgl. Abb. 3) oder, wenn mehrere pockenarme Jahre vorangegangen sind, mit schmaler Basis und hohem, steilem Anstieg. Dies ist nicht nur in Schweden 1800 und in Königsberg 1799 der Fall, sondern es ist in Königsberg auch 1776 und 1779 zu sehen, so daß man nicht einmal sagen kann, daß dieser Typus erst gegen Ende des 18. Jahrhunderts aufgetreten ist. Auch die Königsberger Epidemie von 1803 würde man sonst als „Zufälligkeit“ behandeln müssen. — Berlin, dessen Zahlen am weitesten zurückreichen, zeigt wie erwähnt keine Abnahme im letzten Viertel des Jahrhunderts gegenüber den vorhergehenden Perioden. — Die behauptete Abnahme der Pocken in der Zeit vor der Impfung hat also nicht stattgefunden.

#### Masern.

Wesentlich geringer als die Sterblichkeit an Pocken ist die an Masern. Allerdings kommen auch hier eine Anzahl von Epidemien von großer Heftigkeit vor; doch erreicht die Zahl der Todesfälle in ihnen bei weitem nicht die bei Pockenepidemien und außerdem sind sie kürzer und das seuchenfreie Intervall länger. Die Zahlen können für hinreichend zuverlässig gelten. Den Ärzten war die Krankheit gut bekannt. Das damals in Königsberg viel gebrauchte (vgl. Metzger) Handbuch von Selle<sup>77)</sup> schildert sie gut, erwähnt die Nachkrankheiten („gefährliche Entzündungen der Brust“) und führt als Ähnlichkeit mit den Pocken an, 1. daß fast alle Menschen von der Krankheit befallen werden; 2. daß man sie selten oder vielleicht niemals mehr als einmal bekommt, 3. daß sie aus einem besonderen Contagio entstehen, 4. daß sie epidemisch grassieren und 5. daß sie bei uns eine neue Krankheit sind. — Letzteres darf nicht allzu wörtlich aufgefaßt werden; denn auch die Pocken werden so bezeichnet, weil sie sich erst im Mittelalter in Europa verbreitet haben. — Metzger<sup>30)</sup> (II 173)<sup>25f)</sup> (S. 110) erwähnt die relativ milde Epidemie von 1781; die Masern seien zweierlei Art gewesen, mit und ohne Abschuppung; viele hätten beide Krankheiten bekommen. Vermutlich handelt es sich um eine gleichzeitige Epidemie von Masern und Röteln, welche letztere er nicht erwähnt.

Elsner<sup>34)</sup> <sup>25p)</sup> erwähnt die Epidemie von 1801. Nach ihm begann sie im Januar und war am stärksten im Juni, wo 27 Kinder starben, sie dauerte bis September. Die Symptome seien die der Morbilli *anomali*

Sydenhams vom Jahre 1674 gewesen; die Krankheit war leicht und kurz; der Ausschlag verschwand bald, das feine kleieartige Abschuppen der Haut war unmerklich. In der Provinz herrschte sie: in Gumbinnen im Februar und März, in Rastenburg im April und Mai; in Neidenburg im Mai; in Heilsburg und Bartenstein im Juni und Juli; in Braunsberg im September.

Es ist wohl sicher, daß die Ärzte damals die Masern richtig erkannt haben. Die meisten Todesfallmeldungen wurden aber, wie auch noch heutzutage in Preußen auf dem Lande, von Laien ohne Hilfe eines Leichenbeschauers erstattet. Auch deren Meldungen dürften in dieser Beziehung im ganzen gut gewesen sein. Wenigstens gehen während einer Masernepidemie die Zahlen keiner anderen Todesursache in die Höhe, und umgekehrt zeigt sich fast niemals eine unbegründete Häufung der Todesursache Masern. Nur in einem einzigen Falle, 1798, finden sich bei einer Scharlachepidemie eine Anzahl angeblicher Maserntodesfälle die offenbar solche von Scharlach sind, und die ich deshalb auch diesem zugerechnet habe.

Die Gesamtsterblichkeit im 31jährigen Zeitraum von 1773 bis 1803 beträgt 1199 Fälle; im Mittel starben auf 1000 Einwohner 0,62 an Masern. Die meisten Fälle, etwa 1075, konzentrieren sich auf die Epidemien; nur 124 sind Einzelfälle.

Ein Vergleich mit der jüngst verflossenen Zeit ergibt, daß in Königsberg<sup>66)</sup> von 1894—1913 das Maximum 0,715, das Minimum 0,01, das Mittel 0,183<sup>0</sup>/<sub>100</sub> war. Die Abnahme ist also sehr beträchtlich. — In Hamburg war die Zahl: 1820—1871: 0,25; 1872—1896: 0,32.

Es interessiert nun vor allem, die Ursache der bedeutenden Sterblichkeit zu wissen. Die elementare Analyse der Zahlen wurde zunächst nach Alter und Geschlecht vorgenommen.

In den Jahren, in denen genaue Auszählungen gemacht wurden (alle außer 1781—87), ergab sich, daß Personen männlichen Geschlechts starben: 417; weiblichen: 409. — Diese Zahlen weichen von den heutigen nicht ab.

Das Alter der 836 in etwa den gleichen Jahren Verstorbenen war:

0— Jahre . . . . .	56	5— Jahre . . . . .	43
1/2— „ . . . . .	93	6— „ . . . . .	32
0— „ . . . . .	149	7— „ . . . . .	15
1— „ . . . . .	224	8— „ . . . . .	15
2— „ . . . . .	156	>9 „ . . . . .	37
3— „ . . . . .	84	1— „ . . . . .	545
4— „ . . . . .	81	5—9 „ . . . . .	105

Vergleicht man diese Zahlen mit neueren, z. B. mit denen für Kiel von 1903—1919<sup>78)</sup> so findet man, daß von 100 Verstorbenen auf das linksstehende Lebensalter kamen:

	Königsberg 1778—1808	Kiel 1903—1919
0— . . . . .	17,8	30,2
1— . . . . .	26,8	39,9
2— . . . . .	18,7	12,6
3— . . . . .	10,0	6,3
4— . . . . .	9,7	5,4
5— . . . . .	12,6	5,0
10 . . . . .	4,4	0,6

Vermutlich wegen des selteneren Auftretens der Epidemien waren in Königsberg damals die Zahlen für die etwas älteren Kinder im Verhältnis zu denen für die ganz kleinen höher als jetzt in Kiel. Jedenfalls kann die größere Sterblichkeit der früheren Epoche nicht damit erklärt werden, daß damals ein besonders empfindliches Alter stärker betroffen gewesen wäre.

Betreffs der jahreszeitlichen Verteilung ergab sich, daß am meisten die Frühsommermonate betroffen waren. Auch die Epidemie von 1774/75, die im Winter beginnt, schleppt sich lange hin und erreicht ihre Höhe erst im April. Die anderen Epidemien, die im Frühjahr beginnen, haben schnell die Höhe erreicht.

Dieses auffallende Verhalten zeigen die Masernepidemien auch sonst. In Hamburg<sup>79)</sup> ist 1872—1896 ein gewaltiger Anstieg der Erkrankungen und Sterbefälle im Mai und Juni zu bemerken (anders in den Jahren 1820—1871); in Lübeck haben wir<sup>80)</sup> auch in der neuesten Zeit (1908 bis 1919) die meisten Erkrankungsfälle im April und Mai, dann erst im November und Dezember, viel weniger in den anderen Monaten gefunden. In Kiel sind Juni und Juli am meisten betroffen (nur Sterbefälle ausgezählt).

Für diese Verteilung dürfte man heutzutage die Einschulung verantwortlich machen. Leider konnte ich in der Literatur<sup>81)</sup> und durch Nachfragen nicht erfahren, wann im 18. Jahrhundert die Einschulung (Ferien gab es damals nicht) stattfand und möchte daher die Möglichkeit offenlassen, daß auch noch ein anderer Faktor maßgebend ist.

Die Dauer der einzelnen Epidemien war kurz; viel kürzer als die der Pockenepidemien. Sie zeigten den von Gottstein<sup>64)</sup> <sup>65)</sup> beschriebenen Typus. Das gleiche gilt für Eutin (vgl. bei Pocken).

Wiederkehr der Epidemien. Größere Epidemien waren es 9, und zwar in den Jahren 1774—75, 76, 77, 78, 81, 87, 93, 97, 1803. Seuchenfreie Perioden lagen dazwischen; sie dauerten 2, 5, 5, 3, 3 Jahre. Man wird die Angaben wohl für richtig halten dürfen, daß auch dazwischen einzelne Todesfälle vorkamen. Je länger der Zwischenraum, desto größer war die Zahl der in der folgenden Epidemie Verstorbenen. Das gleiche hat Fischer<sup>66)</sup> für zahlreiche Großstädte in den Jahren 1894—1913 gefunden. Dagegen hat sich der seuchenfreie Zwi-

schenraum wesentlich verkürzt; er betrug in dieser Zeit in Königsberg nur 1, höchsten 2 Jahre und ebenso in den anderen untersuchten Städten.

Es wurde noch untersucht, ob die Epidemien zeitlich mit den aus Berlin bekannten (s. unten) und mit den von Almquist<sup>40)</sup> für Schweden, Kopenhagen und Finnland untersuchten zusammenfielen. Anhaltspunkte für letzteres haben sich nicht ergeben, so daß eine Verschleppung auf dem Seewege nicht nachgewiesen werden kann. Sie durchzogen auch Schweden sehr langsam. — Eher könnte ein Zusammenhang mit den Berliner gedacht werden; doch ist die gemeinsame Zahlenreihe zu kurz. Und doch müßte es noch einmal eine Aufgabe der historisch-statistischen Epidemiologie sein, nachzuweisen, ob schwere Epidemien vielleicht mit einem besonders virulenten Erreger durch Europa wandern, ein Problem, mit dem sich schon Hirsch beschäftigt hat.

Die Zahlen der Verstorbenen waren in einzelnen Epidemien sehr beträchtlich.

Ähnliche Zahlen liegen noch mehr aus dem 18. Jahrhundert vor; so starben in Berlin nach Süßmilch<sup>15)</sup> (I, S. 69 u. 523) im Jahre 1751 in 18 Wochen 600 Personen, meist Kinder (auch diese Epidemie hatte ihren Höhepunkt im Mai und Juni!). Ähnlich wüteten sie im gleichen Jahr in Pommern.

Später hat Berlin folgende Zahlen für Masern und Ritteln, wobei für Ritteln die größte Zahl gemeldet ist [die Einwohnerzahl nach dem Statistischen Jahrbuch, die Sterbeziffern nach Möhsen<sup>7)</sup> <sup>45)</sup> (S. 537) bzw. Formey<sup>82)</sup>].

1758 . . . . .	0,04 Promille	1772 . . . . .	0,12 Promille
1759 . . . . .	1,27 „	1773 . . . . .	0,15 „
1760 . . . . .	0,19 „	1774 . . . . .	0,52 „
1761 . . . . .	0,02 „	1785 . . . . .	0,11 „
1762 . . . . .	0,15 „	1786 . . . . .	0,77 „
1763 . . . . .	0,68 „	1787 . . . . .	0,06 „
1764 . . . . .	0,14 „	1788 . . . . .	0,09 „
1765 . . . . .	0,77 „	1789 . . . . .	0,42 „
1766 . . . . .	0,27 „	1790 . . . . .	0,76 „
1767 . . . . .	0,38 „	1791 . . . . .	0,03 „
1768 . . . . .	1,37 „	1792 . . . . .	0,04 „
1769 . . . . .	0,34 „	1793 . . . . .	0,73 „
1770 . . . . .	0,18 „	1794 . . . . .	0,38 „
1771 . . . . .	1,90 „		

Im Mittel 0,44<sup>0/100</sup>. Die Durchschnittszahl ist niedriger als die Königsbergs; auch die einzelnen Zahlen haben eine geringere Höhe. Wohl in ursächlichen Zusammenhang mit letzterem wurden die seuchenfreien Zwischenräume kürzer gefunden.

In Göteborg starben nach Almquist<sup>39)</sup> (S. 24) an Masern 1778: 7; 1785: 6; 1792: 5; 1801: 1<sup>0</sup>/<sub>00</sub> der Einwohner; relativ hohe Zahlen namentlich wegen der Länge der Intervalle.

Für Finnland lassen sich nach Almquist<sup>40)</sup> (S. 19) und der offiziellen Bevölkerungsstatistik berechnen:

1774 . . . . .	0,15	1789 . . . . .	0,15
1775 . . . . .	0,25	1790 . . . . .	0,14
1776 . . . . .	1,01	1791 . . . . .	0,10
1777 . . . . .	1,63	1792 . . . . .	0,15
1778 . . . . .	0,15	1793 . . . . .	0,71
1779 . . . . .	0,12	1794 . . . . .	2,58
1780 . . . . .	0,06	1795 . . . . .	0,52
1781 . . . . .	0,17	1796 . . . . .	0,09
1782 . . . . .	0,10	1797 . . . . .	0,16
1783 . . . . .	0,22	1798 . . . . .	0,10
1784 . . . . .	0,39	1799 . . . . .	0,09
1785 . . . . .	0,26	1800 . . . . .	0,10
1786 . . . . .	0,35	1801 . . . . .	0,11
1787 . . . . .	0,06	1802 . . . . .	0,70
1788 . . . . .	0,13	1803 . . . . .	1,83

Im Mittel 0,45<sup>0</sup>/<sub>00</sub>. Über die Genauigkeit dieser Zahlen kann nichts ausgesagt werden, da mir von den Todesursachen nur die Masern bekannt sind; nicht bekannt ist mir, wie Scharlach usw. abgetrennt sind. Die Zahl stimmt aber mit den gleichzeitigen überein. Die einzelnen Ziffern unterscheiden sich von denen der Städte durch das allmähliche Anschwellen und Absinken, was leicht erklärt ist durch die Größe des Landes und die langsame Ausbreitung der Seuchenzüge.

Insgesamt läßt sich sagen, daß die Masern im 18. Jahrhundert wesentlich schwerer auftraten als heutzutage in Deutschland, epidemiologisch aber sonst keine Abweichungen zeigten.

#### Scharlach.

Nicht ganz die gleiche Zuverlässigkeit wie die Meldungen von Masern können die von Scharlach in Anspruch nehmen.

Allerdings finden sich<sup>83)</sup> bei den arabischen Ärzten Angaben, aus denen sich ersehen läßt, daß er schon damals vorkam. Ingrassia hat ihn als erster 1553 als selbständige Krankheit beschrieben, in Deutschland Sennert bzw. Döring 1628, Sydenham hat ihm 1676 den heutigen Namen beigelegt.

Trotzdem dauerte es überall lange, bis sich der Begriff in voller Klarheit durchsetzte, insbesondere da noch im ganzen 18. Jahrhundert vielerorts der Halsaffektation der Vorrang vor den Hauterscheinungen eingeräumt wurde und Verwechslungen mit anderen Halskrankheiten häufig waren. Bei Süßmilch z. B. kommt der Name überhaupt nicht



vor; doch bemerkt Baumann, daß bei der von Süßmilch erwähnten neuen Krankheit Künanche der dicke Hals oft mit einer Art rotem Friesel vergesellschaftet sei; Überstehen der Masern schütze nicht. Sonst sind, abgesehen von den Mitteilungen von Stark aus Gotha (1717—1740) damals über Scharlach wenige gute Beschreibungen erschienen. In Königsberg erwähnt Metzger in seiner Schrift von epidemischen Krankheiten und Epizootien der Stadt weder das Vorkommen noch das Fehlen, obwohl direkt vorher eine Epidemie stattgefunden hat, bei der aber auffallend wenig Fälle den richtigen Namen tragen. Das von ihm empfohlene Handbuch von Selle<sup>79)</sup> hat mindestens in der mir vorliegenden Auflage von 1797 eine gute Schilderung. Diese erwähnt sogar, daß die Krankheit nicht so ansteckend sei, daß ihr alle Menschen unterworfen seien wie bei Masern. Metzgers Konkurrent Elsner bringt in dem Generalbericht des Collegium Med. et Sanit. über das Jahr 1800<sup>34)</sup> 25p) die Nachricht daß im Kreise Memel eine verdächtige Seuche herrschte und er den Physikus beauftragt hätte, nachzuforschen, ob es bösartige Bräune (*Scarlatina cynanichogangraenosa* Frank, sonst *Cyananche maligna* genannt) oder Scharlach mit Halsentzündung (*Scarlatina cynanchica*) sei und die jeweiligen Maßnahmen zu treffen. Letztere habe vorgelegen.

Ist nun aber auch die Zuverlässigkeit der Meldungen des Vorkommens und Fehlens einzelner Fälle noch geringer als bei Masern, so sind doch Scharlach epidemien leicht zu erkennen. Wie aus den Tabellen XIX, XX und XXII hervorgeht steigen jedesmal bei einem gehäuften Auftreten von Scharlach die Todesfälle an schlimmem Hals und Friesel bedeutend an; ohne dieses die ersteren nur ein einziges Mal. Man geht wohl sicher, wenn man dann den Überschuß der Fälle der beiden letztgenannten Krankheiten zu den Scharlachfällen hinzuzählt und auch in den Vierteljahre, in denen nur Friesel und schlimmer Hals wesentlich zunehmen, Scharlach annimmt. So ist es in den erwähnten Tabellen geschehen, wo die korrigierten Werte in Klammern gesetzt sind. Zugrunde gelegt sind die vierteljährlichen Ermittlungen. Mit diesen soll in folgendem gerechnet werden. Eine Verwechslung mit Masern kam nur bei einer Epidemie (1798) vor, auch hier ist eine Korrektur vorgenommen.

Todesfälle an Friesel werden in normalen Jahren gegen 10 gemeldet. Soweit nicht Scharlach vorliegt, bei dem ja nicht selten rote oder weiße Bläschen auf der Haut vorkommen (in den Tabellen ist weißer und roter Friesel unterschieden) dürften es andere Krankheiten mit ähnlichen Hauterscheinungen gewesen sein.

Die Gesamtzahl der in obiger Weise ermittelten Scharlachtodesfälle beträgt demnach in den 31 Jahren 533 Fälle, also im Jahresdurchschnitt  $0,28\frac{0}{100}$  der Bevölkerung. Die Mortalität war also, wie auch heutzutage,

wesentlich geringer als die an Masern. Mit den letzten Jahren verglichen sind sie nicht so übermäßig hoch; so kamen nach Reinicke<sup>67)</sup> und Outzen<sup>78)</sup> auf 1000 Einwohner Todesfälle:

	1894—1908	1904—1918
Königsberg . . . . .	0,271	0,165
Köln . . . . .	0,100	0,140
Mannheim . . . . .	0,083	0,106
München . . . . .	0,063	0,056
Magdeburg . . . . .	0,215	0,194
Bremen . . . . .	0,270	0,209
Essen . . . . .	0,515	0,153

Von den Verstorbenen waren in den Jahren, die ausgezählt wurden (80, 92, 93, 98, 99; nur die direkten Angaben Scharlach wurden hier berücksichtigt) 80 männlichen und 50 weiblichen Geschlechts.

Die Verteilung nach dem Alter in den gleichen Jahren ergab:

0—1 Jahre . . . . .	6	4— 5 Jahre . . . . .	18
1—2 „ . . . . .	18	5—10 „ . . . . .	35
2—3 „ . . . . .	27	10—20 „ . . . . .	4
3—4 „ . . . . .	19	über 20 „ . . . . .	2

Also das Säuglingsalter im Gegensatz zu Masern wenig betroffen; dann ein Anstieg bis zum 3. Lebensjahre, dann Abfall; alles genau wie heutzutage.

Die Betrachtung der jahreszeitlichen Verteilung ergibt, daß sämtliche Epidemien ihren Höhepunkt im Winter hatten. Nach Gottstein, Prinzing, Reinicke und der Hamburger Statistik ist die bevorzugte Jahreszeit der Herbst.

Wiederkehr der Epidemien: Schwere Epidemien waren es 2; daneben können wohl noch 3 leichtere gezählt werden. Seuchenfreie Zwischenräume können wegen des häufigen Vorkommens des Ausdrucks „Friesel“ nicht mit der Sicherheit angegeben werden wie bei Masern; doch kann man wohl 2, 3, 6, 1 Jahr rechnen. Vor der ersten schweren Epidemie sind nur kleine mit wenigen Todesfällen zu erkennen; vor der zweiten schweren das längste Intervall.

In den einzelnen Jahren von 1779 an war folgende Sterblichkeit vorhanden: 0,18; 0,22; 0; 0; 0,18; 0,68; 0,71; 0,14; 0; 0,34; 0,05; 0; 0; 2,05; 0,90; 0,05; 0; 0; 0; 1,61; 0,52; 0,58; 0; 0,06; 0,05.

Bei den schweren Epidemien war die Sterblichkeit sehr beträchtlich und betrug (wenn man das Übergreifen auf beide Jahre rechnet) in 4 Vierteljahren 2,86 bzw.  $2,2\frac{1}{100}$ .

Andere zahlenmäßige Angaben wurden in der damaligen Literatur nur für Berlin und Göteborg gefunden. In Berlin starben nach Formey (Möhsen hat noch keine Angaben) an:

	Scharlach	Friesel	schlimmem Hals und Bräune
1785 . . . . .	0	26	0
1786 . . . . .	5	40	2
1787 . . . . .	2	15	1
1788 . . . . .	3	17	0
1789 . . . . .	0	11	7
1790 . . . . .	4	16	5
1791 . . . . .	2	6	3
1792 . . . . .	5	13	5
1793 . . . . .	17	52	18
1794 . . . . .	134	54	10
1795 . . . . .	37	—	—

Daß unter den Frieseln Scharlach stecken kann, erwähnen schon Süßmilch-Baumann<sup>15)</sup> (III, S. 236).

Auch diese Sterblichkeit ist nicht erheblich; sie ist geringer als die gleichzeitige in Königsberg. — Für Göteborg hat Almquist<sup>39)</sup> (S. 24) in unserer Berichtszeit nur die Zahl  $4^0/_{00}$  für das Jahr 1794. Es ist wohl möglich, daß dies die gleiche Epidemie ist, die in Königsberg 1792 und in Berlin 1794 zahlreiche Opfer forderte, und die damals durch Europa gewandert sein kann.

Ein Vergleich mit den letzten Jahrzehnten ergibt also, daß anders als bei Masern, die Gefährlichkeit der Krankheit damals nicht größer gewesen ist als heutzutage; sie erreichte auch bei weiten nicht die hohen Zahlen der achtziger oder gar früherer Jahre des 19. Jahrhunderts.

Bezüglich der Kurve der einzelnen Epidemien hat Gottstein<sup>64)</sup> zuerst gefunden, daß sie, wenn man längstens vierteljährliche Perioden betrachtet, ganz anders ist als die der Masern; sie steigt langsam treppenförmig an und fällt ebenso ab. Reinicke<sup>67)</sup> konnte dies für eine Reihe deutscher Großstädte für die letzten Jahrzehnte bestätigen. In unseren Zahlen findet dieses für Königsberg im 18. Jahrhundert keine Bestätigung. Die beiden bedeutendsten Kurven steigen äußerst steil auf und fallen ebenso ab, wie Masernkurven. Eher kann man eine Ähnlichkeit finden in der Schilderung Formeys von der Berliner Epidemie.

Gottstein hat zur Erklärung wohl mit Recht angeführt, daß die Disposition zu Scharlach wesentlich geringer sei als zu Masern, so daß der Funke oft auf natürlich immune Individuen treffe und dann erlösche. Das gleiche von der Disposition berichtet Selle (s. oben). Auch für Königsberg muß es zugetroffen haben, denn sonst wären bei der großen Letalität die Scharlachzahlen viel größer als die Masernzahlen. Die Abweichung von dem erwähnten, heute offenbar gültigen Gesetze kann also keine Erklärung finden.

### Diphtherie, Halserkrankungen.

Die Todesfälle an Halserkrankungen gehen unter „schlimmer Hals“ und „Bräune“. — Bereits im Abschnitt „Scharlach“ wurde erwähnt, daß oft eine Zunahme der ersten Bezeichnung erfolgt, daß aber jedesmal, wenn diese mit einer Zunahme von Scharlach und Frieseln gleichzeitig ist, der Überschuß über die Zahl normaler Zeiten dem Scharlach zugerechnet werden muß. Dies sind nun sämtliche Erhebungen der Kurve mit Ausnahme der von 1794—1795. Rechnet man diese sämtlichen Jahre ab, so kommt man fast für jedes Jahr auf etwa 15 Todesfälle.

Ein Ansteigen der Kurve zu einer Diphtherieepidemie fehlt aber vollständig. Vergleicht man spätere Zeiten, so findet man in Königsberg, genau wie in anderen Städten, nach 1860 viel höhere Zahlen, z. B. 1863: 3,96 auf 1000 Einwohner. Das sind die Diphtherieepidemien, die bis 1894 wüteten. Die dauernd niedrigen Zahlen unserer Berichtsperiode aber können einfacher durch Halsentzündungen erklärt werden.

Die einzige Ausnahme machen die Jahre 1794 und 1795. Das Ansteigen ist hier zwar gering, aber unverkennbar. Nur muß auffallen, daß unter den 30 als an schlimmem Hals verstorbenen Gemeldeten sich 18 unter und 12 über 20 Jahren befinden. Das ist eine ganz andere Altersverteilung, als wir sie gewohnt sind, und als sie auch Scharlach, Masern, Friesel, Pocken in den Listen hat, wie sie auch bei dem Eindringen der Diphtherie nach Hamburg in den 60er Jahren nachweisbar ist<sup>95</sup>).

Die andere Bezeichnung „Bräune“ findet sich vor 1794 in den meisten Jahren überhaupt nicht, in den anderen in nur 1—2 Fällen. Auch hier sind es die Jahre 1794 und 1795, die eine größere Zahl (zusammen 30) aufweisen, bei gleichzeitig geringerer Zahl von Scharlach und Friesel. Aber hier ist die Altersverteilung erst recht auffallend; es sind Todesfälle unter 1 Jahr 1; 1—2: 2; 2—5: 0; 5 Jahre: 2; 10—20: 0; 20—30: 2; 30—40: 2; 40—50: 3; 50—60: 8; 60—70: 8; 70—80: 2. Auch hier also eine ganz andere als bei der echten Diphtherie! Weit eher wird man an Plaut-Vincentische Angina denken, die eine ähnliche Altersverteilung hat, wenigstens was die Erkrankungen anbetrifft; nach den Untersuchungen von Wolf Gärtner (erscheint demnächst) wurde die mikroskopische Diagnose bei 26 Personen unter 10 Jahren, 141 Personen vom 10.—20. Lebensjahre und 114 älteren Personen gestellt.

Gleichzeitige Königsberger Ärzte erwähnen allerdings bösartige Halserkrankungen. Elsner berichtet einen Fall von Angina putrida und stellt die Literatur zusammen<sup>84</sup>); an anderer Stelle<sup>73</sup>) (S. 13) befürchtet er bei einem Kind bösartige Bräune. Seine Veranlassung zur Bericht-

erstattung über die *Scarlatina cynanchica* in Memel und ihre Ergebnisse sind oben erwähnt.

Aber nichts spricht dafür, daß Diphtherie in unserem heutigen Sinn damals in Königsberg vorkam.

Bekanntlich hat in neuerer Zeit, insbesondere Gottstein<sup>85</sup>), auf Hirsch gestützt, darauf aufmerksam gemacht, daß die Diphtheriekurve zeitweise zu gewaltiger Höhe anschwellt und wieder abklänge.

Vor allem die zweite Hälfte des 18. Jahrhunderts war wie die erste des 19. ziemlich frei von Epidemien, die als Diphtherie gedeutet werden können. Ob die aus früherer Zeit als solche geltenden Epidemien mit der heute so genannten Krankheit alle identifiziert werden dürfen, muß weiteren Forschungen überlassen werden; auch hier könnte Plaut-Vincentische Angina eine Rolle gespielt haben. Auffallend ist jedenfalls, daß wenig andere Gruppen von Mikroorganismen solche Neigung zur Mutation aufweisen wie die Diphtheriegruppe, was wohl mit der merkwürdigen Epidemiologie dieser Krankheit in Zusammenhang stehen könnte.

#### Fieber.

Die Todesfallmeldungen an den verschiedenen Arten „Fieber“ wurden zusammengestellt, um einen Überblick über Typhus- und ähnliche Epidemien zu bekommen. Allerdings ergeben sich die größten Schwierigkeiten dabei. Die Namen sind selbstverständlich andere als heute. Fleckfieber darf nicht mit der heutigen genauen Diagnose identifiziert werden; Nerven- und Schleimfieber ist sicher in vielen Fällen etwas anderes als Abdominaltyphus. Dreitägiges, viertägiges und Quartanfieber ist sicher nicht identisch mit Malaria. Zwar herrschte diese früher in Königsberg endemisch<sup>86</sup>); aber die Todesfälle kommen in der Berichtsperiode in allen Jahreszeiten, ja sogar im Frühjahr gehäuft vor, was mit der Epidemiologie dieser Krankheit nicht übereinstimmt; der Ausdruck bezeichnet nichts als die Dauer der Krankheit. — Die zahlreichen Fälle von „hitzigem Fieber“, „hitziger Krankheit“ usw. enthalten sicher viele Pneumonien. — In den Jahren, in denen schwere, offenbar typhöse Seuchen geherrscht haben, nehmen auch die Todesfälle an „Brustfieber“ gewaltig zu, so daß sie bei einer Zusammenfassung hinzugenommen werden müssen. Andererseits gehen unter diesem Namen zahlreiche Fälle von pandemischer Influenza sowie selbstverständlich Pneumonien. Trotz dieser Unsicherheit habe ich doch die Todesfälle an Fieber zusammengefaßt, mit Ausnahme der unwesentlichen wie Magen — entzündliches — auszehrendes Fieber [Wurmfieber wären nach Fossel<sup>71</sup>) (S. 781) einzubeziehen, wenn sie epidemisch auftreten], da die Zahlen immerhin einen Anhalt geben für das Auftreten von Epidemien unter Erwachsenen, indem nur eine geringe Zahl der Fälle auf Kinder trifft. Einen Hinweis auf die Art der Seuche gibt die Tatsache,

daß Epidemien von Abdominaltyphus meist in den späteren Sommer- und den Herbstmonaten vorkommen; Fleckfieberepidemien dagegen sind zwar in Armeen Winter- und Frühjahrskrankheiten, in der unbemittelten und unreinlichen Zivilbevölkerung das ganze Jahr über gleichmäßig verbreitet [Murchison<sup>87</sup>), Hirsch<sup>44</sup>)], entsprechend der Tatsache, daß auch die Kleiderläuse das ganze Jahr über gleichmäßig verbreitet sind [Kisskalt<sup>88</sup>].

Die Berichtsperiode beginnt in den Jahren 1767—1770 mit niederen Zahlen; in den beiden folgenden tritt ein Anstieg ein. Auch in den beiden nächsten ist die Zahl über Mittel. Und nun tritt in den Jahren 1775 und 1776 mit furchtbarer Wucht eine Seuche auf, wie sie später nicht mehr beobachtet wird. Im ersten Jahre ist die Mitte, im zweiten die zweite Hälfte besonders betroffen. Leider fehlen örtliche ärztliche Berichte. Auch in den nächsten Jahren blieb die Sterblichkeit daran hoch; die Schilderung Metzgers<sup>30</sup>) [vgl. auch Wegener<sup>25d</sup>)] für das Jahr 1778 läßt auf Fleckfieber schließen. Bis 1787 war sie dann niedrig, in Übereinstimmung mit den gleichzeitigen Schriftstellern; dann beginnt eine Erhebung, die 1789 die Höhe erreicht. Nach einigen günstigen Jahren folgt eine weitere Epidemie 1795, offenbar im Anschluß an Hungersnot und Wanderungen, die auch in gleichzeitigen Briefen<sup>89</sup>) <sup>25m</sup>) erwähnt wird. Die Acme liegt im Frühjahr.

Von Interesse für den Medico-Historiker ist noch die Verbreitung neu eingeführter Namen und Begriffe. Der einfache Ausdruck Fieber tritt von 1773—1803 gleichmäßig auf. Dreitägiges, viertägiges und Quartanfieber fallen später fast ganz weg. „Hitziges Fieber“ wird später relativ etwas spärlicher gemeldet, ebenso „kaltes Fieber“, dessen Zahlen überhaupt viel geringer sind. Die Namen Fleckfieber und Flußfieber sind nicht häufig und von Anfang bis zum Ende gleichmäßig verteilt. „Faulfieber“ gibt es schon in den ersten Jahren; es nimmt später wesentlich zu. „Gallenfieber“ hat gleichmäßige Verteilung. „Nervenfieber“ kommt 1792, „Schleimfieber“ 1786 zum erstenmal vor und steigt gegen den Schluß bedeutend an. „Hauptkrankheit“ bzw. „Kopfkrankheit“ findet sich äußerst selten.

#### Ruhr.

Die Ruhrfälle werden in den Totenlisten als rote und weiße Ruhr unterschieden [vgl. Selle<sup>77</sup>)]; erstere spielen ziffernmäßig eine wesentlich größere Rolle. — Da in Ruhrperioden auch die Todesfälle an Durchlauf und Durchfall bedeutend zunehmen, ist die Gesamtsumme dieser Krankheiten in die Tabellen XIX und XX eingetragen und soll im folgenden besprochen werden.

Die erste schwere Ruhrepidemie kam in dem seuchenreichen Jahr 1775 vor; es starben 3,52 auf 1000 Einwohner. Vielleicht hing sie zusammen mit einer von Hirsch<sup>44</sup>) (S. 218) erwähnten 1770—1775 in

Schweden herrschenden Epidemie. — Die zweite von 1781 habe ich bereits früher<sup>25)</sup> besprochen; es war die schwerste mit einer Mortalität von 5,46<sup>0</sup>/<sub>100</sub>. Hirsch erwähnt den Seuchenzug, der 1779—1783 Frankreich, die Niederlande, England, Deutschland und Skandinavien heimgesucht habe, und Metzger<sup>30)</sup> <sup>25)</sup> spricht von dem für Preußen sehr traurigen Jahr. In der späteren Zeit erreichen die Todesfälle an der Krankheit bei weitem nicht mehr diese Höhe (erst 1807 wieder), doch sind einige nicht unbedeutende Anstiege nicht zu verkennen. Es wurde bereits früher erwähnt, daß in den gleichen Jahren die Säuglingssterblichkeit sehr hoch war, wie ja überhaupt in den Ruhrjahren die kleinen Kinder und die alten Leute besonders betroffen waren.

Für die Entstehung der Ruhrepidemien werden ebenfalls Seuchenzüge angenommen. Zweifellos handelte es sich um einen solchen, als im Kriege das vorher fast freie Deutschland im Jahre 1917 von einer ausgedehnten Epidemie heimgesucht wurde. Es ist aber bemerkenswert, daß weder vorher noch nachher die Ruhr eine solche Rolle spielte; offenbar gehörte die Hitze dieses Jahres dazu, um die Seuche dergestalt anschwellen zu lassen. Dasselbe war wohl im 18. Jahrhundert der Fall und läßt sich besonders schön für 1781 nachweisen. Doch spielt auch bei dieser Krankheit das Wandern eine Rolle. Berichte aus der damaligen Zeit<sup>44)</sup> (S. 214) erwähnen die auffallende Seltenheit der Krankheit im nördlichen Deutschland. Der Seuchenzug von 1779—1783 läßt sich von West nach Ost verfolgen, einmal nach damaligen Schriften, außerdem aber zeigt, nachdem die Seuche in Holland 1779 schwer eingesetzt hatte, die Gesamtsterblichkeit (Tab. IX) in Kleve in dem gleichen Jahre eine wesentliche Erhöhung, in Ostfriesland 1780, in der Kurmark, Pommern und Ostpreußen erst 1781.

#### Influenzapandemien.

Zwei Influenzapandemien kamen in der Berichtsperiode vor. Die eine, die 1782 ganz Europa durchzog, habe ich in ihrer Einwirkung auf Königsberg an anderer Stelle<sup>25)</sup> geschildert und dort zum erstenmal relative Sterblichkeitsziffern einer so alten Influenzapandemie geben können. Die andere herrschte 1800. Nach Metzger, der ihrem Auftreten in Königsberg ein eigenes Schriftchen gewidmet hat<sup>32)</sup>, war sie vorher in Petersburg, Riga, Mitau, Libau und wurde im Januar durch das Gefolge einer durchreisenden russischen Prinzessin angekündigt, jedoch nicht eingeschleppt. „Sie begann Mitte Februar, herrschte anfangs gelinde, hatte auf die Sterblichkeit in Königsberg keinen unbedeutenden Einfluß und verschwand Ende März.“ Auch die Provinz war heimgesucht.

Während bei der ersten Pandemie ziemlich genaue Zahlen für die Sterblichkeit (1,3<sup>0</sup>/<sub>100</sub> der Bevölkerung, etwa wie bei der Pandemie von

1890, während die von 1918 wesentlich größer war) berechnet werden konnten, da weitaus die meisten Fälle als Brustfieber bzw. Brustkrankheit gemeldet wurden, ist dies bei der zweiten nicht der Fall. Nur die Todesursachen „Auszehrung“ und „Entkräftung“ sind in der kritischen Zeit stark vermehrt und überwiegend ältere Leute betroffen. Trotzdem läßt sich aus der Gesamtzahl der wöchentlichen Todesfälle ersehen, daß sie schlimmer verlief als die erste. Es starben in den Wochen vom 22. Februar 1782 bzw. vom 31. Januar 1800 an insgesamt :

1782		1800	
52	63	37	129
55	47	18	89
43	44	38	86
46	53	51	52
68	44	70	58
112		121	

#### Tuberkulose.

Die Todesfälle an Lungentuberkulose befinden sich offenbar unter zahlreichen Rubriken. Auszehrung, Altersschwäche, Blutgang, Blutsturz, Brustfieber, Brustkrankheit, dörre Sucht, Entkräftung, Engbrüstigkeit, Fieber, Hectique, Husten, Lungenfieber, Lungengeschwür, Lungenschwindsucht, Seitenstiche, sind diejenigen, unter denen wohl die meisten aufgezeichnet sind. Wer aber weiß, wie die heutigen Tuberkulosestatistiken, namentlich auf dem Lande, zustande kommen, mit welchen unbestimmten Mitteilungen die Angehörigen oder Bekannten zum Gemeindevorsteher (früher zum Pfarrer) kommen, wird mit größter Skepsis an die Durchsicht der Listen des 18. Jahrhunderts gehen. Findet man, daß andere Gründe, z. B. die jahreszeitliche oder die Altersverteilung, für Lungentuberkulose spricht, so sind diese Krankheiten zu berücksichtigen; als einigermaßen sicher, aber nur dann anzunehmen, wenn gewiß ist, daß sich nicht zahlreiche Fälle unter anderen Namen verbergen.

Die Schwindsucht ist die Bezeichnung, die am meisten Vertrauen in dieser Beziehung erweckt. Doch machen auch die Zahlen für Auszehrung und Hectique einer der Erwartung ungefähr entsprechenden Eindruck, nur müßten wohl zahlreiche Fälle im Kindesalter anderen Todesursachen zugerechnet werden. Wo soll man hier aber eine Grenze ziehen? Und wie will man die Tuberkulosesterbefälle aus den anderen Rubriken ausscheiden? Bestenfalls könnte man auf diese Weise eine Zahl erhalten, die den Erwartungen entspricht. Aber es ist nicht Aufgabe der Medizinalstatistik, darauf hinzuarbeiten, daß bestimmte Erwartungen erfüllt werden, und daher möchte ich wegen der Unsicherheit auf jede Berechnung der Zahlen verzichten.

Von anderen Autoren haben Gottstein, Peller und Sundbärg versucht, die Tuberkulosesterblichkeit in früheren Jahrhunderten zu



berechnen. Gottstein<sup>90)</sup> glaubt, daß in den von Grätzer<sup>10)</sup> herausgegebenen Totenlisten von Breslau für 1687—1691 diese Todesfälle nur unter Schwindsucht, Lungenfieber und Lungensucht zu finden sind. Er schließt dies daraus, daß die Verteilung nach Alter und Geschlecht der heutigen entspricht, was bei Abzehrung und Steckfluß nicht der Fall sei. Dies ist richtig, und er kommt auch zu einer ziemlich plausiblen Gesamtzahl (26,8 pro 10,000). Diese Art der Forschung und der Verifikation schließt natürlich aus, evtl. vorgekommene Änderungen in der Altersverteilung der Sterblichkeit, die ja von größtem Interesse wären, zu erkennen.

Peller<sup>49)</sup> zählt zur Tuberkulose: Hektica, Hekticafieber, abzehrendes Fieber, Lungendefekt, Lungenkatarrh und Lungen- bzw. Schwindsucht. Dabei kommt er zu einer Zahl von 53,3 pro 10,000 Einwohner und findet eine auffallend hohe Tuberkulosesterblichkeit in den niedersten Altersklassen. — Anders als bei Gottstein ist also eine Verifikation der Annahme, daß die genannten Rubriken die Tuberkulosesterblichkeit enthalten, durch Vergleich mit genauer festgestellten Alterssterblichkeiten gar nicht versucht. Der Leser dieser Arbeit soll sie ohne weiteres für richtig halten. — Sieht man aber Bücher aus der damaligen Zeit durch, sei es, daß sie für Laien oder für Ärzte geschrieben waren, so findet man, daß sich unter hektischem Fieber, abzehrendem Fieber u. a. zahlreiche andere Krankheiten verborgen haben können; wie viel mehr als die Meldungen durch Laien erfolgten! Merkwürdig berührt, daß abzehrendes Fieber mitgerechnet ist, Abzehrung und abzehrende Krankheit aber nicht; sollen von den Meldenden wirklich so feine Unterschiede gemacht worden sein? Bei Abzehrung „dürfte es sich um Carcinome handeln“! Das Gros der malignen Tumoren aber soll zu „innerem“ und „kaltem Brand“ gehören. Ferner muß auffallen, daß diejenigen Altersklassen, die eine große Gesamtsterblichkeit hatten, das sind die bis Vierzehnjährigen und die über 50 Jahre alten, auch eine sehr hohe „Tuberkulose“mortalität aufweisen. Das spricht doch erst recht für die Ungenauigkeit der Ermittlungen. Und während Gottstein vorsichtig die Altersverteilung zur Verifikation seiner Zahlen anführt, zieht Peller aus der von der heutigen so stark verschiedenen Altersverteilung seiner unzuverlässigen Zahlen den weitgehenden Schluß, daß früher die Phthise in jungen Jahren viel aktiver gewesen wäre und eine Auslesewirkung hatte, deren Folge eine niedrige Tuberkulosesterblichkeit in den Pubertäts- und mittleren Jahren war. Derartige Untersuchungen tragen nicht zur Hebung des Ansehens der Medizinalstatistik bei.

Für Schweden hat Sundbärg<sup>91)</sup> eine eingehende Untersuchung vorgenommen. Er zählt „entsprechend dem Rate von Fachmännern“ zu Lungentuberkulose: „lungst“ und „tvinsot“, dazu Blutsturz, Bluthusten und ähnliches. Die Sterblichkeit betrug in den 8 Jahrzehnten

von 1751—1830: 2,13; 2,06; 2,08; 2,31; 2,40; 2,51; 2,69; 2,77. — Sie war bei Kindern niedriger, bei Erwachsenen höher als später. — Trotzdem die Todesursachenermittlung in Schweden wegen der besseren Erfahrung und Aufsicht sicher wesentlich besser war als anderswo, möchte ich doch aus diesen Zahlen keine Schlüsse ziehen.

#### Wassersucht.

Nachdem also abgelehnt war, aus den Zahlen für Schwindsucht und Abzehrung Schlüsse zu ziehen, mag es merkwürdig erscheinen, daß nun die Wassersucht besprochen werden soll. Trotzdem ergibt diese ein recht interessantes Resultat. — Die Zahl der daran gemeldeten Todesfälle (Tab. XIX u. XX) entspricht im allgemeinen der heute als an Herz- und Nierenleiden erfolgt gemeldeten (Königsberg 1910—1913: 2,63). In einzelnen Jahren erhebt sie sich aber zu bedeutender Höhe. Am höchsten ist sie im Jahre 1795 mit 4,50 auf 1000 Lebende. — Nephritis als Folge einer Scharlachepidemie kommt nicht in Frage, da die Zahl dieser auch heutzutage gering ist, und dort meist Frauen in reiferen Jahren starben; ebenso dürfte die geringe Zahl von Fleckfieberfällen nicht zu einer derartigen Häufung von tödlichen Ödemen geführt haben. Dagegen sprechen Nachrichten dafür, daß damals Hungerödem in großem Umfange aufgetreten ist. Die Briefe von Gisevius<sup>89)</sup> (abgedruckt 25 m) berichten von einem furchtbaren Elend, das die Provinz infolge der Mißernte durch Dürre heimgesucht hat. — Auch das Jahr 1776 hat auffallend viel Todesfälle an Wassersucht; hier kann der gleiche Grund vorgelegen haben. Wenigstens hatte das Vorjahr eine schwere Ruhrepidemie, also wohl ebenfalls einen heißen und trockenen Sommer und eine Mißernte. Doch ließ sich Genaueres nicht ermitteln, ebensowenig über das Jahr 1800 mit seiner ebenfalls hohen Zahl.

#### Wochenbettsterblichkeit.

Die Mortalität im Wochenbett ist zu berechnen aus den in Tab. III angeführten Geburten inkl. Totgeburten und der absoluten Zahl der Sterbefälle (Tab. XIX). Daraus ergeben sich die in Tab. XX verzeichneten Zahlen. Im Mittel starben auf 100 Geburten 1,06 Frauen. Die Zahlen schwanken zwischen 2,30 und 0,50; die höchsten Zahlen haben die Jahre 1775 und 1776 mit ihrer auch sonst hohen Sterblichkeit der Erwachsenen. — Eutin<sup>94)</sup> hatte 1,0. In Berlin starben nach Süßmilch-Baumann<sup>15)</sup> (Bd. I S. 189) 1746: 0,93; 1757: 0,98; in Leipzig in den Kriegsjahren 1759—1763: 1,83; 1764—68: 1,59; 1769—74: 1,27. — In einigen kleinen Städten waren es um die gleiche Zeit 1,52 bzw. 1,37; in Dörfern 1,25. Aus Casper<sup>42)</sup> (S. 180) lassen sich folgende Zahlen für Berlin berechnen: 1758—1763: 1,07; 1764—1774: 1,22; 1785—1794: 0,70. Die Zahlen für Königsberg entsprechen also der damaligen Zeit,

zumal in großen, mit Ärzten und Hebammen besser versorgten Städten. Eine Gebäranstalt hatte Königsberg Ende des 18. Jahrhunderts durch die Anstrengungen Metzgers erhalten. — Die Zahlen für London<sup>9)</sup> [damit übereinstimmend Süßmilch<sup>15)</sup> Bd. I S. 190] sind geringer und betragen z. B. für 1780—1789: 0,80%; doch sind sie sehr unsicher, da die Todesfälle nur auf die Zahl der Taufen berechnet werden konnten und die Meldungen der Geburten bekanntlich auch heutzutage noch dort ungenau erfolgen.

Bei einem Vergleiche mit der Jetztzeit ergibt sich, daß (ohne Auswärtige in den Kliniken) in den Jahren 1908—1913 nur 0,145 auf 100 Geburten starben, also eine sehr beträchtliche Abnahme der Sterblichkeit auf ein Viertel der früheren. Selbst einschließlich der Auswärtigen waren es im Mittel nur 0,40.

#### Gewaltsame Todesfälle.

Vielfach neigt man zu der Meinung, daß in früherer Zeit die gewaltsamen Todesfälle eine viel größere Rolle spielten als heutzutage. Die Ursache für diese Ansicht mag in den Klagen älterer Schriftsteller, z. B. Joh. Peter Franks, liegen, der ihnen mehrere Bände seiner berühmten „medizinischen Polizei“ gewidmet hat. Seine ausführlichen Darstellungen sind ein Beispiel für die in der Gesundheitspflege stets und auch heute noch vorhandene Neigung, nicht von den Todesursachen zu sprechen, die die häufigsten sind, sondern von denen, zu deren Bekämpfung man Mittel in der Hand zu haben glaubt.

Tatsächlich aber ergeben sich für unsere Berichtsperiode recht niedrige Zahlen<sup>25r)</sup>. Vielleicht, aber wohl zum kleineren Teile mag dies darin liegen, daß nicht alle Todesfälle daran als solche gemeldet sind. In Übereinstimmung mit dem Befunde in anderen Städten wird man wohl annehmen dürfen, daß die Zahlen tatsächlich recht niedrig waren.

Neben den sicheren gewaltsamen Todesfällen müßten die ausgezählt werden, bei denen es unbestimmt ist, ob Krankheit oder gewaltsame Todesart vorlag. Erstere umfassen in den 31 Jahren 1086, letztere 147 Fälle. Im Jahresdurchschnitt würde erstere Zahl 35,03 oder 0,56 auf 1000 Einwohner bedeuten. Demgegenüber waren es in den Jahren 1908—1913: 0,80<sup>0</sup>/<sub>00</sub>, also eine wesentlich höhere Zahl. Auf 100 Todesfälle insgesamt trafen 1773—1803: 1,71 gewaltsame; 1908 bis 1913: 4,22. — Um die erstere Zeit zu charakterisieren, seien nach Frank folgende Zahlen angeführt: Leipzig 1759—74: 2,98; London in 30 Jahren: 1,60.

Aus Möhsen können für Berlin für die Jahre 1758—1774: 49,2, das sind 0,239 auf 1000 Einwohner, berechnet werden.

Alle diese Zahlen sind geringer als die heutigen.

Von den 1086 gewaltsamen Todesfällen sind 43 nicht bestimmbar („erschossen“ usw.); 885 sind durch Unglücksfall, 125 durch Selbstmord, 33 durch Mord erfolgt.

Unglücksfälle. Im Jahresdurchschnitt sind es 28,55; das Maximum beträgt 43, das Minimum 12; auf 1000 Einwohner im Mittel 0,45; auf 100 Todesfälle 1,39. Demgegenüber waren es 1908—1913 765, d. h. 0,510 auf 1000 Einwohner.

Die überwiegende Zahl betraf das Alter vom 20.—50. Lebensjahre.

Was die Art betrifft, so erfolgte die größte Zahl, 612, durch Ertrinken; im Jahresdurchschnitt 19,74; dies ist mehr als die Hälfte der gewaltsamen Todesfälle. Die Bedeutung Königsbergs als Hafenstadt wird die Ursache dafür sein; nach Frank machten die Ertrunkenen in Leipzig 1759—74 etwa den 5. Teil, in London in 30 Jahren etwa den 4. Teil, ebendort 1785—86 fast die Hälfte, in Berlin in 17 Jahren etwa den 5. Teil sämtlicher gewaltsamen Todesfälle aus. Durch Erfrieren kamen in der Stadt nur 3 Todesfälle vor; auf dem Lande wird diese Ursache viel häufiger gewesen sein. Verbrannt sind 13 Personen; bei den häufigen und ausgedehnten Bränden eine geringe Zahl. Durch Überfahren sind 13 umgekommen; durch Fall 141, im Jahr 4,55. Dabei sind diejenigen nicht mitgerechnet, bei denen nicht der Fall an sich, sondern der Ort, in den sie gefallen sind (Braupfanne usw.) die Ursache war. Erstickt sind 3 Säuglinge; vielleicht war dies Kindsmord, doch war nach Frank häufig die Sitte schuld, die ungetauften Kinder mit ins Bett zu nehmen zum Schutz gegen Teufel und Zauberei.

Selbstmord. Insgesamt waren es 125; im Maximum 12, im Minimum 0; im Mittel 4,03. — Auf 1000 Einwohner trafen 0,06; auf 100 Todesfälle 0,196. — Wie viele aus Furcht vor Geistlichkeit und Polizei verschwiegen wurden, ist nicht abzusehen; doch braucht ihre Zahl nicht besonders hoch angenommen zu werden, da sich die Untersuchung auf eine protestantische Stadt und die Blütezeit der Aufklärung bezieht. Vielleicht stecken auch unter den Angaben einer Geisteskrankheit (Raserei, Melancholie) noch einige.

In den Vergleichsjahren 1908—1913 waren es 0,27<sup>0</sup>/<sub>00</sub>, also wesentlich mehr. — Weitere Zahlen dürften bei Goroncy<sup>92)</sup> zu finden sein. Die Zunahme geschah nach Prinzing allmählich im Laufe des 19. Jahrhunderts.

Für Berlin gibt Süßmilch-Baumann nach Möhsen für die Jahre 1758—1774: 45 Selbstmorde an, das wären 0,0219 auf 1000 Einwohner. In Schweden<sup>20)</sup> waren es 1776—80: 0,0185; 1781—90: 0,0223; 1791 bis 1800: 0,0323, von da dauernd steigend 1891—1900: 0,1281. Finnland<sup>37)</sup> hatte 1751—1775: 0,01286; 1776—1800: 0,01271 im Mittel. — Die Zahlen für Königsberg sind also für die damalige Zeit auffallend hoch.

Von einer „Selbstmordepidemie“, die sich nach dem Erscheinen von Werthers Leiden (1774) über Deutschland ausgebreitet haben soll, ist

nichts zu bemerken. Dagegen nahm in der zweiten Hälfte der Berichtsperiode die Zahl zu, vermutlich in Zusammenhang mit der Verschlechterung der wirtschaftlichen Lage der Stadt.

Die interessante Tatsache der Häufung im Mai und Juni gleichzeitig mit Sexualverbrechen und geisteskranker Erregung<sup>98</sup>) wurde leider nicht nachgeprüft.

Was die Art der Ausführung anbelangt, so geschahen von 100 Selbstmorden

durch	1778—1808	Preußen 1898—1902 Männer	(nach Prinzing) Frauen
Erhängen . . . . .	46,4	62,2	43,7
Ertrinken . . . . .	19,2	13,1	37,0
Erschießen . . . . .	16,8	16,2	2,5
Schnittwunden . . . . .	4,0	2,4	2,1
Vergiften . . . . .	4,0	2,9	7,9
Giftige Gase . . . . .	0	0,2	0,7
Überfahrenlassen . . . . .	0	1,9	1,6
Sturz aus der Höhe . . . . .	0	1,0	4,1
Sonstiges . . . . .	9,6	0,1	0,4

Der Vergleich mit der Neuzeit ist nur mit Preußen möglich; ein Vergleich mit Städten wäre besser gewesen, da vermutlich die Häufigkeit der Gasvergiftung jetzt dort eine größere Rolle spielt. Doch zeigen die Zahlen immerhin, daß eine wesentliche Veränderung in der Wahl der Todesart in diesen 100 Jahren nicht eingetreten ist.

Die Zahl der Morde ist mit insgesamt 33, pro Jahr 0,07 gering; auf 1000 Einwohner kamen 0,017, auf 100 Todesfälle 0,052. — 1908—1913 waren es 14 Morde plus Hinrichtungen; einmal ist hier eine Hinrichtung, also pro Jahr 2,33 Morde angegeben. Jedenfalls war die Zahl der Morde im Verhältnis zur Bevölkerungszahl früher höher, namentlich wenn man in Betracht zieht, daß damals mehr unentdeckt blieben.

Die Zahl der Hinrichtungen ist aus unseren Material nicht genau zu ersehen; vermutlich wurden sie außerhalb der Stadt vollzogen.

#### Schluß.

Es liegt im Wesen der Statistik, daß sie mehr Probleme aufwirft als löst.

Die Aufgaben der Wissenschaft sind Feststellung der Tatsachen und Ergründung ihrer Zusammenhänge (Ursachen). Letzteres kann geschehen durch Synthese, wie meistens beim Experiment, oder durch Analyse. Die Analyse kann wie in der Chemie qualitativ oder quantitativ sein, die quantitative Analyse ist die Statistik. Obwohl ein bedeutender Fortschritt, kann sie bei der ungeheuren Mannigfaltigkeit der Erscheinungen nicht so weit vordringen, daß sie einzelne Ursachen restlos als solche nachweisen kann.

Die Geschichte der Medizin, besonders der Seuchen, gibt in der Art, wie sie bisher betrieben wurde, dem Epidemiologen nicht so viel wie er

erwartet. Insbesondere sind die Begriffe viel und wenig, groß und klein stark subjektiv; wo diese Worte gebraucht werden, ist noch ein Problem zu ergründen. Auch die historische Epidemiologie muß, wenn sie voll brauchbar sein soll, statistisch betrieben werden.

In dieser Beziehung haben die vorliegenden Untersuchungen neue Ergebnisse gehabt. Bei den Pocken wurden zum ersten Male für eine jahrzehntelange Periode genaue Zahlen gefunden für die Sterblichkeit insgesamt, nach Alter und Geschlecht, den zeitlichen Verlauf der Epidemien. Bei den Masern hat es sich gezeigt, daß sie wesentlich heftiger verliefen als heute, ohne daß sonst eine Abweichung gefunden wurde. Der Scharlach, von dem die Kenntnis erst in dieser Zeit sich allgemein verbreitete, verlief nicht schlimmer als heutzutage; das enorme Ansteigen und dann das Absinken im 19. Jahrhundert sind beides ungelöste Probleme. Nur durch seinen anderen epidemiologischen Verlauf unterschied er sich von dem heutigen. Diphtherie kam in dem ganzen 31-jährigen Zeitraum nicht vor. Über Ruhr und pandemische Influenza ergaben sich neue Zahlen. Interessant ist eine Epidemie von Hungerödem. Die Wochenbettsterblichkeit betrug das Vielfache der heutigen; die gewaltsamen Todesfälle blieben hinter den heutigen wesentlich zurück. Die Säuglingssterblichkeit wurde nach allen Richtungen genau erforscht; sie war niedrig und zeigte keinen Sommergipfel, der überhaupt erst gegen das Ende des 19. Jahrhunderts zur Bedeutung gelangt. Auch der Kleinkindersterblichkeit wurde genau nachgegangen und hier ein Sommergipfel im zweiten Lebensjahre nachgewiesen. — Aus allen diesen Koeffizienten ergibt sich eine Sterblichkeit, die wesentlich höher ist als die im 19. Jahrhundert.

#### Literaturverzeichnis.

<sup>1)</sup> Delbrück, Geschichte der Kriegskunst. — <sup>2)</sup> Hecker, Die großen Volkskrankheiten des Mittelalters. Berlin 1865 — <sup>3)</sup> Felix Platter, Voigtländers Quellenbücher 59, 104 usw. Leipzig 1913. — <sup>4)</sup> Burckhardt, Demographie und Epidemiologie der Stadt Basel. Leipzig 1908. — <sup>5)</sup> Westergaard, Die Lehre von der Mortalität und Morbilität. 2. Auflage. Jena 1901. — <sup>6)</sup> Prinzing, Handbuch der medizinischen Statistik. Jena 1906. — <sup>7)</sup> (Möhren) Sammlung merkwürdiger Erfahrungen, die den Wert und großen Nutzen der Pocken-Inokulation näher bestimmen können. Zweites und drittes Stück. Berlin und Leipzig 1775. — <sup>8)</sup> Graunt, Natural and political observations upon the bills of mortality of London. 1662. — Petty, An other essay in political arithmetic concerning the growth of the City of London. 1682. — <sup>9)</sup> Marschall, Mortality of the Metropolis. A statistical view. London 1832. — <sup>10)</sup> Graetzer, Edmund Halley und Caspar Neumann. Breslau 1883. — <sup>11)</sup> Graetzer, Daniel Gohl und Christian Kundmann. Breslau 1884. — <sup>12)</sup> Hanauer, Geschichte der Sterblichkeit und der öffentlichen Gesundheitspflege in Frankfurt am Main. Dtsch. Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege 40, S. 651. — <sup>13)</sup> Sonnenkalb, Statistische Tabelle der in der Stadt Leipzig von anno 1595 an Getrauten, Getauften und Gestorbenen. Leipzig 1864. — <sup>14)</sup> Krieger, Beiträge zur Geschichte

der Volksseuchen, zur medizinischen Statistik und Topographie von Straßburg. Statistische Mitteilungen über Elsaß-Lothringen Heft 10 und 11. Straßburg 1878 und 1879. — <sup>15)</sup> Süssmilch, Die göttliche Ordnung in den Veränderungen des menschlichen Geschlechts. III. Ausgabe. Berlin 1765. — Baumann. III. Teil. Berlin 1776. — <sup>16)</sup> Sahn, Geschichte der Pest in Ostpreußen. Leipzig 1905. — <sup>17)</sup> Behre, Geschichte der Statistik in Brandenburg—Preußen. Berlin 1905. — <sup>18)</sup> Die Bevölkerungs- Gewerbe- und Wohnungsaufnahme vom 1. Dezember 1875 in der Stadt Berlin. Bearbeitet von R. Böckh. 1. Heft. Berlin 1878. — <sup>19)</sup> van der Borgt, Volkszählungen; in: Conrad, Elster, Lexis und Löning, Handwörterbuch der Staatswissenschaften. 3. Auflage. 8, 502. — <sup>20)</sup> Sundbärg, Bevölkerungsstatistik Schwedens. Stockholm 1907. — <sup>21)</sup> Acta medicorum Berolinensium. Herausgegeben von Gohl 1717—1730. — <sup>22)</sup> Kisskalt, Ein Jubiläum der medizinischen Presse. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 2. — <sup>23)</sup> Kundmann, Rariora naturae et artis, item in re medica. Breslau und Leipzig 1737. — <sup>24)</sup> Kisskalt, Die Einführung der Meldepflicht für Sterbefälle und die älteste Sterbefallstatistik in Königsberg i. Pr. Hyg. Rundschau 27, 141. 1917. — <sup>25)</sup> a) Döring, Die Sterblichkeit in Königsberg i. Pr. in den Jahren 1770—1772. Inaug.-Diss. Königsberg 1917; b) Niendorf, desgl. 1773 und 1774. Inaug.-Diss. Kiel 1918; c) Becker, desgl. 1775 und 1776. Inaug.-Diss. Königsberg 1917; d) Wegener, desgl. 1777 und 1778. Inaug.-Diss. Kiel 1918; e) Gerhardt, desgl. 1779 und 1780. Inaug.-Diss. Kiel 1918; f) Kisskalt, desgl. 1781 bis 1783. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 89, 109. 1919; g) Nielsen v. Pieverling, desgl. 1784 und 1785\*\*); h) Roser, desgl. 1786 und 1787\*). Inaug.-Diss. Kiel 1919; i) Stutzmann, desgl. 1788 und 1789. Inaug.-Diss. Kiel 1919; k) Walter, desgl. 1790 und 1791. Inaug.-Diss. Kiel 1917; l) Böllert, desgl. 1792 und 1793. Inaug.-Diss. Kiel 1918; m) Strassen, desgl. 1794 und 1795. Inaug.-Diss. Kiel 1919 (gedruckt Bonn); n) Petersen, desgl. 1796 und 1797\*). Inaug.-Diss. Kiel 1920; o) Schinke, desgl. 1798 und 1799\*). Inaug.-Diss. Kiel 1920; p) Zieschang, desgl. 1800 und 1801\*). Inaug.-Diss. Kiel 1920; q) Schüte, desgl. 1802 und 1803\*). Inaug.-Diss. Kiel 1920; r) Schmidt, Die gewaltsamen Todesfälle in Königsberg in den Jahren 1773—1803\*). Inaug.-Diss. Kiel 1920; s) Büttner, Die Kindersterblichkeit im 2.—10. Lebensjahre in Königsberg in den Jahren 1773—1803. Inaug.-Diss. Kiel 1920\*); t) Nissen, Die Sterblichkeit in Königsberg 1804—1814\*); u) Freerichs, desgl. 1816—1829\*); v) Roth, desgl. 1840—1863\*). Inaug.-Diss. Kiel 1920; w) Behn, Die Erkrankungshäufigkeit und Letalität der Pocken bei Ungeimpften\*). Inaug.-Diss. Kiel 1922. — <sup>26)</sup> Armstedt, Geschichte von Königsberg i. Pr. Stuttgart 1899. — <sup>27)</sup> Bock, Versuch einer wirtschaftlichen Naturgeschichte von dem Königreich Ost- und Westpreußen. Dessau 1782 ff. — <sup>28)</sup> Baczko, Versuch einer Geschichte und Beschreibung Königsbergs. Königsberg 1804. — <sup>29)</sup> Flögel, Jubelchronik von Königsberg. 1855. — <sup>30)</sup> Metzger, Vermischte medizinische Schriften. 3 Bände. II. Aufl. Königsberg 1784. — <sup>31)</sup> Metzger, Neue vermischte medizinische Schriften. Königsberg 1800. — <sup>32)</sup> Metzger, Beitrag zur Geschichte der Frühlingsepidemie im Jahre 1782. Königsberg 1782. — <sup>33)</sup> Metzger, Literatur zur Geschichte der Frühlingsepidemie im Jahre 1800. Altenburg 1801. — <sup>34)</sup> Elsner, Bericht über den Gesundheitszustand der kgl. Provinzen Ostpreußen und Littauen im Jahre 1801. Königsberg 1802. — <sup>35)</sup> Lauckhardt, Leben und Schicksale. Von ihm selbst beschrieben. Stuttgart 1908. — <sup>36)</sup> Kisskalt und Stoppenbrink, Die Alterssterblichkeit an Pocken vor Einführung der Impfung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.

\*) Nur im Auszuge gedruckt; vollständig in der Kieler Universitätsbibliothek in drei maschinenschriftlichen Exemplaren vorhanden.

\*\*\*) Noch nicht gedruckt.

90, 478. 1920. <sup>37)</sup> Befolkningsstatistik. Hufvuddragen af Finlands Befolkningsstatistik för åren 1750—1890. (Éléments démographiques principaux de la Finlande.) 3 Bände. Helsingfors 1899, 1902, 1909. — <sup>38)</sup> Almquist, Göteborgs Helsovårdsnämnds Årsberättelse för 1889. Göteborg 1890. — <sup>39)</sup> Almquist, Befolkningsförhållanden i Göteborg 1776—1885 m. m. Göteborg 1891. — <sup>40)</sup> Almquist, Wie entstehen unsere Masernepidemien? Warum hören sie auf? Göteborg 1885. — <sup>41)</sup> Gottstein, Zur Statistik der Totgeburten seit 200 Jahren. Zeitschr. f. soziale Medizin 1, 4. 1906. — <sup>42)</sup> Casper, Beiträge zur medizinischen Statistik und Staatsarzneikunde. Berlin 1825. — <sup>43)</sup> Häser, Lehrbuch der Geschichte der Medizin und der epidemischen Krankheiten. 3. Auflage. 3. Jena 1882. — <sup>44)</sup> Hirsch, Handbuch der historisch-geographischen Pathologie. 2. Auflage. Stuttgart 1881. — <sup>45)</sup> Kisskalt, Hungersnöte und Seuchen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 78, 524. 1914. — <sup>46)</sup> Statistisches Jahrbuch für Königsberg i. Pr. 1908—1913. Königsberg 1909—1914. — <sup>47)</sup> Statistisches Jahrbuch der Stadt Berlin. Berlin. — <sup>48)</sup> Cleß und Schübler, Versuch einer medizinischen Topographie von Stuttgart. Stuttgart 1815; Württ. Jahrbücher für Statistik und Landeskunde. Jahrg. 1847, H. 1, 94; Hartmann, Chronik der Stadt Stuttgart 1886; Med. Korrespondenzbl. d. württ. ärztl. Landesvereins 34. 1864. — <sup>49)</sup> Peller, Zur Kenntnis der städtischen Mortalität im 18. Jahrhundert. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 90, 227. 1920. — <sup>50)</sup> Horsch, Versuch einer Topographie der Stadt Würzburg. Arnstadt und Rudolstadt 1805. — <sup>51)</sup> Kurzgefaßte Rang- und Stammliste der königl. preußischen Armee für das Jahr 1790; Berlin, bei Himburg. — <sup>52)</sup> Mirabeau - Mauvillon, Von der preuß. Monarchie unter Friedr. den Großen. 4. Berlin 1795. — <sup>53)</sup> Hanssen, Über Säuglingssterblichkeit in früheren Jahrhunderten. I. Teil. Zeitschr. f. Säuglingsschutz 4, 190. 1912. — <sup>54)</sup> Kruse und Selter, Die Gesundheitspflege des Kindes. Stuttgart 1914. — <sup>55)</sup> Selter, Die Ursachen der Säuglingssterblichkeit unter besonderer Berücksichtigung der Jahreszeit und der sozialen Lage. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 88, 249. 1919. — <sup>56)</sup> Harris, De morbis acutis infantum. London 1689. 2. Auflage, erweiterter Titel London 1705. Deutsche Ausgabe Leipzig 1691. — <sup>57)</sup> Rietschel, Die Sommersterblichkeit der Säuglinge. Ergebn. d. inn. Med. 6. 369. — <sup>58)</sup> Weinberg, in: Tugendreich. Die Mutter- und Säuglingsfürsorge. Stuttgart 1910. — <sup>59)</sup> Hanssen, Über Säuglingssterblichkeit in früheren Jahrhunderten. II. Teil. Zeitschr. f. Säuglingssch. 4, 378. 1912. — <sup>60)</sup> Jester, Die Sommersterblichkeit der Säuglinge unter Berücksichtigung der Königsberger Verhältnisse. Halle 1912. — <sup>61)</sup> Kisskalt, Zur Sterblichkeit der Kinder im ersten und zweiten Lebensjahre, insbesondere an Magendarmkrankheiten. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 570 und 801. — <sup>62)</sup> Gottstein, Die tödlichen Verunglückungen der Säuglinge und Kleinkinder. Zeitschr. f. Säuglingsschutz 1920, S. 475. <sup>63)</sup> Gehrman, Die Städte und Freiheiten Königsbergs i. Pr. im Jahre 1806. Inaug.-Diss. Königsberg 1916. — <sup>64)</sup> Gottstein, Über gesetzmäßige Erscheinungen bei der Ausbreitung einiger endemischer Krankheiten. Berl. klin. Wochenschr. 1896, S. 345 und 971. — <sup>65)</sup> Gottstein, Allgemeine Epidemiologie. Leipzig 1897. — <sup>66)</sup> Fischer, Der Verlauf der Masern in einigen deutschen Großstädten in den Jahren 1894 bis 1913. Inaug.-Diss. Kiel 1920\*). — <sup>67)</sup> Reinecke, Der Verlauf des Scharlachs in einigen deutschen Großstädten in den Jahren 1894 bis 1913\*. Inaug.-Diss. Kiel 1920. — <sup>68)</sup> a) Böing, Eine Pockenepidemie des 18. Jahrhunderts. Volkmanns Sammlung klinischer Vorträge. Neue Folge Nr. 774. Leipzig 1919; b) Böing, Neue Untersuchungen zur Pocken- und Impffrage. Berlin 1898, Karger. — <sup>69)</sup> Pettersson, Mortalité par la variole en Suède de

\*) Nur im Auszuge gedruckt; vollständig in der Kieler Universitätsbibliothek in drei maschinenschriftlichen Exemplaren vorhanden.



1776 à 1875. Ann. de l'inst. Pasteur **26**, 637. 1912. — <sup>70</sup>) Kübler, Geschichte der Pocken und der Impfung. Berlin 1901. — <sup>71</sup>) Fossel, in Neuburger und Pagel, Puschmanns Handbuch der Geschichte der Medizin. **2**. Jena 1903. — <sup>72</sup>) Ebstein, George, und William Motherby in ihrer Beziehung zur Variolation und der Kuhpockenimpfung. Archiv für Geschichte der Medizin **4**, 31. 1911. — <sup>73</sup>) Elsner, Ein paar Worte über die Pocken und die Inokulation. Königsberg 1787. — <sup>74</sup>) Motherby, Über Kuhpockenimpfung. Königsberg 1801. — <sup>75</sup>) Motherby, Ehrenrettung der angeschuldigten Kuhpocken. Königsberg 1801. — <sup>76</sup>) a) Borowski, Darstellung des Lebens und Charakters Immanuel Kants. Königsberg 1804; b) Jachmann, I. Kant, geschildert in Briefen an einen Freund. Königsberg 1804; c) Wasianski, I. Kant in seinen letzten Lebensjahren. Königsberg 1804. — <sup>77</sup>) Selle, Medicina clinica oder Handbuch der medizinischen Praxis. Zitiert nach der 7. Auflage. Wien 1797. — <sup>78</sup>) Outzen, Scharlach, Masern und Keuchhusten in Kiel in den Jahren 1903—1919. Inaug.-Diss. Kiel 1920\*). — <sup>79</sup>) Die Gesundheitsverhältnisse Hamburgs im 19. Jahrhundert. Hamburg 1901. — <sup>80</sup>) Reinicke, Die Masern in Lübeck nach Alter, Jahreszeit und Tödlichkeit. Inaug.-Diss. Kiel 1920\*). — <sup>81</sup>) Hollack und Tromnau, Geschichte des Schulwesens in Königsberg. Königsberg 1899. — <sup>82</sup>) Formey, Versuch einer medizinischen Topographie von Berlin. Berlin 1796. — <sup>83</sup>) Richter, Beiträge zur Geschichte des Scharlachs. Archiv für Geschichte der Medizin **1**, 161. 1908. — <sup>84</sup>) Elsner, Opuscula academica. Königsberg 1800. — <sup>85</sup>) Gottstein, Therap. Monatshefte 1901. — <sup>86</sup>) Meer, Die Malaria in Ostpreußen. Inaug.-Diss. Königsberg 1916. — <sup>87</sup>) Murchison, Die typhoiden Krankheiten. Braunschweig 1867. — <sup>88</sup>) Kisskalt, Das jahreszeitliche Auftreten der Kriegsseuchen. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 20. — <sup>89</sup>) Briefe von Timoteus Gisevius an Ludwig Ernst Borowski. Altpreußische Monatsschrift **37**, Heft 1 und 2. — <sup>90</sup>) Gottstein, Zur Geschichte der Lungenschwindsucht. Hyg. Rundschau **22**, Nr. 6. 1902. — <sup>91</sup>) Sundbärg, Dödligheten af Lungtuberkulos i Sverige åren 1751—1830. Statistik Tidskrift. 1905, Nr. 3, Heft 136. Stockholm 1906. (Auch in: Congrès international de la tuberculose à Paris 1905.) — <sup>92</sup>) Goroncy, Über den Selbstmord in Königsberg. Inaug.-Diss. Königsberg etwa 1919. — <sup>93</sup>) Hellpach, Die geopsychischen Erscheinungen in ihrem Einfluß auf das Seelenleben. Leipzig 1917. — <sup>94</sup>) Gierlichs, Harms, Die Sterblichkeit in Eutin im 18. Jahrhundert. Inaug.-Diss. Kiel (erscheinen demnächst). — <sup>95</sup>) Sarninghausen, Die Bedeutung der erworbenen Immunität an Diphtherie. Inaug.-Diss. Kiel 1919.

\*) Nur im Auszuge gedruckt; vollständig in der Kieler Universitätsbibliothek in drei maschinenschriftlichen Exemplaren vorhanden.

(Aus dem Laboratorium für angewandte Chemie und Pharmazie der Universität Leipzig [Direktor: Geh. Rat Paal] und aus dem Hygienischen Institut der Universität Leipzig [Direktor: Geheimrat Kruse].)

## **Die Gramsche Bakterienfärbung, ihr Wesen und ihre Bedeutung. II. Teil.**

Von  
Privatdozent **Dr. Ernst Deussen.**

Mit 2 Textabbildungen.

Vor einiger Zeit<sup>1)</sup> hatte ich experimentell gezeigt, daß die Ursache der Gramfestigkeit einiger von mir untersuchten Bakterien (*Staphyl. aureus*, *Mycoïdes*, Hefe, Diphtherie usw.) auf gramfeste Inhaltsstoffe des Bakterienleibes zurückzuführen ist; es gelang durch Einwirkung von Säuren und Basen (Kalilauge) auf genannte Kleinlebewesen unter geeigneten Bedingungen Gramfreiheit hervorzurufen. Soweit Säuren hierbei in Frage kamen, war die Umwandlung abhängig von dem Dissoziationsgrade der angewandten Säure, von der Reaktionstemperatur und von der Säurekonzentration. Nur die Milchsäure (inaktive) machte eine Ausnahme. Dieser Widerspruch wurde, wie a. a. O.<sup>2)</sup> gezeigt wurde, aufgeklärt; bei zweckmäßiger Versuchsanordnung (Abstumpfen der Säureprobe durch Barytwasser und Verteilen des Materials auf Deckgläser ohne vorhergehendes Zentrifugieren) war auch Milchsäure imstande, Hefe und *Aureus* gramfrei zu machen.

Bei meinen bisherigen Versuchen ging ich von gramfesten Bakterien und anderen mehr oder weniger gramfesten organischen Substanzen aus (Nuclein, Nucleinsäure, Casein, Spermien u. a. m.), um sie durch chemische Einwirkung gramfrei zu machen. Ein vollgültiger Beweis für meine Auffassung über die Ursachen der Gramfärbung scheint folgender zu sein. Werden von Haus aus gramfeste Zellen gramfrei gemacht und ihres Inhaltes zum größeren Teile beraubt, so müssen sie, wenn es gelänge, sie mit gramfester Substanz wie Nuclein und Nucleinsäure zu füllen, wieder gramfest erscheinen.

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift **85**, 235. 1918.

<sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. **103**, 133. 1920. Meine kritischen Bemerkungen zu der Arbeit von Paul, Birstein u. Reuss (Biochem. Zeitschr. **29**, 202. 1910) über die Kinetik der Giftwirkung von gelösten Stoffen sind ebenda niedergelegt; der springende Punkt hierbei ist die eiweißfällende Wirkung von Neutralsalzen, besonders in saurer Lösung.

Versuche, gramfreie Zellen in gramfeste zu verwandeln, liegen aus älterer und neuerer Zeit vor. In meiner 1. Mitteilung schon (S. 262) wies ich auf Nikitines<sup>1)</sup> Versuche, Bakterien, die durch Säuren oder Alkalien ihre Gramfestigkeit verloren hatten, durch Löfflersche Beize (einer eisenhaltigen Tanninlösung) wieder gramfest zu machen. Nikitine waren diese Versuche gelungen, mir nicht. Aus jüngster Zeit stellt Edouard Schmitt<sup>2)</sup> die These auf, daß die Gramfärbung physikalisch-chemischer Natur sei; man könne gramfeste wie gramfreie Bakterien in ihrer Färbbarkeit ändern durch Behandlung mit Amylalkohol oder Säuren wie Essigsäure und HCl-haltigem Alkohol. Näheres ist aus dem Referate im Chem. Zentralblatt nicht ersichtlich.

Um gramfrei gemachte Bakterien wieder gramfest zu machen, bedurfte es eines Materials, das vor allem zwei Anforderungen genügen mußte: die Zellen mußten gramfrei gemacht werden, ohne daß sie Auflösungserscheinungen zeigten; ferner waren die gramfreien Inhaltsstoffe aus dem Zellinnern herauszuschaffen, damit die Einführung gramfester Substanz vor sich gehen konnte. Es mögen die Versuche nach dieser Richtung hin in Kürze geschildert werden; als Material diente hierzu Bäckerei-Preßhefe.

#### Über die Gewinnung von gramfreier Hefe.

Versuche, Hefe durch längeres Erhitzen auf 100° in wässriger Aufschwemmung gramfrei zu erhalten, schlugen fehl, desgleichen durch Einwirkung von Salzsäure. Dagegen führte 2—4 proz. wässrige Natronlauge nach verschiedenen Abänderungen des Verfahrens zum Ziel. Da sich hierbei kolloidale Hefelösungen bilden, die auch durch stärkstes Zentrifugieren nur unvollkommen zum Absetzen gebracht werden können, wurde zunächst versucht, die Lauge mehr oder weniger vollständig durch Salzsäure abzustumpfen und die Hefeaufschwemmung dann zweimal mit Wasser zu zentrifugieren. Solches Hefematerial erwies sich als ziemlich gramfrei, mit der Einschränkung, daß es fast überall blaue Differenzierungen in den Zellen enthielt, wenn man ohne Anwendung von Fuchsin nach Gram färbte<sup>3)</sup>. Wurde nun dieses Material

<sup>1)</sup> Contribution à la théorie d. l. color. d. microbes; Jahresber. üb. d. Fortschr. d. Lehre v. d. pathog. Mikroorg. v. Baumgarten 14. Jahrg. 1898, S. 783, Ref.

<sup>2)</sup> Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 83, 627; Chem. Centralblatt 3/4, 849. 1920.

<sup>3)</sup> Das an der Luft angetrocknete und auf 30—35° erwärmte Deckglaspräparat wurde, wie früher angegeben, folgeweise mit Carbol-Gentianaviolett- und Jodjodkaliumlösung (Lugolsche) je 1 Min. übergossen und dann 30 Tr. 96% Weingeist im Laufe von einer halben Minute hinzugegeben in der Weise, daß der Weingeist nach einander auf die 4 Seiten des Deckglases getropfelt wurde; es folgte Wasserspülung. Gegenfärbung mit verdünnter Fuchsinlösung fand nach Bedarf statt.

mit einem Gemische von Nuclein (Grübler) und Nucleinsäure entweder in wässriger Aufschwemmung angesetzt oder mit verdünnter Soda-lösung unter Toluolzusatz zusammengebracht, so wurde in beiden Fällen die Hefe gramfest gefärbt<sup>1)</sup>. Der Prozentsatz an gramfesten Zellen stieg beim sodahaltigen Präparate bis auf etwa 75%, beim sodafreien war er niedriger und nahm mit der Länge der Einwirkung auffallenderweise nicht zu, sondern ging scheinbar zurück. Die Gramfärbung dürfte in diesem Falle wohl in der Hauptsache nur auf Adsorptionsvorgänge zurückzuführen sein.

Bei der Behandlung der Hefe mit Natronlauge ergaben sich Präparate, die zum großen Teile aus gramfreien, aber vollen, runden Zellen bestanden, denen immer ein geringer Prozentsatz ziemlich gramfester Individuen beigemischt war. Zentrifugierte man natronlaugehaltige Hefe 4—5 mal mit Wasser (bei 3000—3500 U), so wurden die Zellen zusehends inhaltsleerer; man kann annehmen, daß durch das Ausschleudern ein erheblicher Teil derjenigen Inhaltsstoffe, die in Natronlauge löslich sind, aus dem Zellinnern entfernt werden. Um aus der Hefe ein brauchbares gramfreies Untersuchungsmaterial zu erhalten, wurde schließlich folgende Arbeitsweise eingeschlagen.

Frische käufliche Bäckereipreßhefe (etwa  $\frac{1}{2}$  g)<sup>2)</sup> ließ man mit 20 bis 40 ccm 4proz. Natronlauge in einer Flasche verschlossen mehrere Tage (bis zu 7 Tagen) bei Zimmertemperatur oder auch bei etwas erhöhter Temperatur unter öfterem schwachen Umschütteln der Mischung stehen. Das gut verteilte Gemisch wurde mit etwas Wasser verdünnt nur kurze Zeit zentrifugiert, dieses erste Sediment wurde verworfen, die überstehende trübe Flüssigkeit, nach dem Verdünnen mit Wasser, bei 3000—3500 U zentrifugiert. Wegen der kolloidalen Beschaffenheit der Hefe erfolgte die Sedimentierung nur langsam. Die zuletzt sich abscheidenden Anteile waren für vorliegenden Zweck die brauchbarsten. Die abgeschiedene Hefe wurde 4—5 mal mit dest. Wasser vom anhaften und gebundenen Natron nach Möglichkeit befreit; rotes Lackmuspapier wurde dann nicht mehr verändert. Bei der Gramfärbung mit nachfolgender Fuchsinbehandlung waren die Zellen zum größten Teile rosa und rosarot; es machte sich ein geringes Aufnahmevermögen für Fuchsin bemerkbar, desgleichen bei den gramschwachen Zellen (in geringer Zahl vorhanden). Der größere Teil der Zellen hatte nicht mehr die Rundung und die Größe des Ausgangsmaterials, sie erschienen plattgedrückt. Gramfeste Punktierungen waren noch häufig zu sehen, auch zweiteilig gefärbte Zellen, bei denen ein Teil des Zellinnern (und zwar die größere Hälfte desselben) so gut wie ungefärbt, der andere zonen-

<sup>1)</sup> Die Deckglaspräparate wurden sowohl nach kurzer Wasserspülung als auch ohne solche gefärbt.

<sup>2)</sup> Ihre Gramfestigkeit wurde jedesmal vorher geprüft.

artig von dunkler Farbe war. Bei 800facher Vergrößerung hatten die Zellen durchschnittlich etwa folgende Gestalt:



Zur Stütze meiner Hypothese, daß die Gramfestigkeit von Kleinlebewesen auf das Vorhandensein gramfester Inhaltsstoffe zurückzuführen ist, kam es darauf an, solche Stoffe der Zelle einzuverleiben. Dies scheint schwieriger zu sein, als man es sich vorstellt: 1. muß der Stoff befähigt sein, durch die Zellmembran zu diffundieren, und 2. muß er in der Zelle so verankert sein, daß er durch den Färbeprozess nicht wieder herausgespült wird. Wie aus der 1. Mitteilung hervorgeht, verhalten sich Nuclein (Grübler) und Nucleinsäure zum größten Teile gramfest, Casein und Hühnereiweiß nehmen eine Zwischenstellung zwischen gramfrei und gramfest ein. Für vorliegenden Zweck kamen in allererster Linie Nuclein und Nucleinsäure (aus Hefe) in Betracht, nur mit Hilfe dieser Verbindungen schien es möglich, gramfrei gemachte Zellen gramfest zu machen. Nach manchen vergeblichen Versuchen gelang es auf folgendem Wege, die Nucleinstoffe in die Zelle hinein diffundieren zu lassen und sie dort zu fixieren.

Von der mit Wasser zentrifugierten gramfreien Hefe wurde 1 Tropfen (oder 2—3 Platinösen voll) mit 2 Tropfen einer verdünnten Sodalösung (etwa 2%) 1—2 Tage bei Zimmertemperatur unter Umschütteln der Mischung in einem verschlossenen Zentrifugenröhrchen stehen gelassen. Darauf wurde allmählich so viel Nuclein (oder Nucleinsäure) hinzugegeben, bis eine Probe rotes Lackmuspapier nicht mehr veränderte; benutzte man Nuclein, so blieb auch nach vermehrtem Zusatze dieser Verbindung eine schwach alkalische Reaktion bestehen. Nach etwa 5 Stunden wurden die ersten Proben entnommen. Man brachte von der gut durchgeschüttelten Hefemischung 1—3 Ösen voll auf ein sorgsam mit Weingeist und Äther<sup>1)</sup> gereinigtes Deckglas, verteilte die Probe und ließ an der Luft antrocknen. Darauf wurde das Deckglas kurze Zeit auf 30—35° erwärmt und mit einer knapp 1proz. Salzsäure übergossen; nach  $\frac{1}{4}$  Minute (bisweilen auch nach etwas kürzerer oder längerer Zeit) wurde die Säure unter der Wasserleitung einige Sekunden lang abgospült. Nach dem Trocknen des Deckglases wurde das Präparat in der oben angegebenen Weise gefärbt; vom Weingeist wurden wie gesagt 30 Tropfen innerhalb von 30 Sekunden darauf geträpelt (Tröpfelmethode). Nach Abspülen des Weingeistes in fließendem Wasser wurde in den meisten Fällen mit verdünnter Fuchsinlösung nachgefärbt<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> Nach vorhergegangener Behandlung mit heißer Chromschwefelsäure.

<sup>2)</sup> Die Erfahrungen, die ich mit Carbol-Gentianaviolettlösung bei diesen und den früheren Versuchen gemacht habe, möchte ich im folgenden mitteilen. Wie bekannt entstehen beim Färben nach Gram in unliebsamer Weise öfter:

Die mit gramfrei gemachter Hefe angestellten Versuche ergaben bei der Einwirkung von Nuclein (Grübler), Nucleinsäure und weiterhin von Hühnereiweiß, Albumen ovi sicc., Lecithin, Pepton-Wit'e und Casein folgendes.

**Nuclein.**

**Versuch 1. Probeentnahme nach 5 und 24 Stunden.**

Aussehen bei beiden Präparaten im wesentlichen gleich. Kleiner Teil der Zellen gramfest (schwarzblau), sonst meist dunkelblau und auch blau; bei den blauen sind öfters zentral farblose Stellen erkennbar; schwarzblaue und blaue Zellen, einzeln oder aneinander gelagert, sind in einer gewissen Entfernung von rot-, rosa- und blaugefärbtem Nuclein umgeben; schwach und hellblau gefärbte Zellen besitzen eine zentrale dunkle oder rötliche Kernmasse. Die Form der Zellen ist durchschnittlich rundlich oder eirund und wesentlich größer als die des Ausgangsmaterials.

**Versuch 2. Probeentnahme a) nach 2 Tagen.**

Allgemein gramfeste Zellen etwa wie bei 1. Nuclein liegt zum großen Teile als feines und feinstes gramfreies (rotes) Gerinnsel vor; bemerkenswert ist, daß im hochrot gefärbten Nuclein dunkelblaue, prall angefüllte, runde Zellen zu sehen sind, zugleich ein Beweis dafür, daß die Zellmembran die Gramfarbe des eingelagerten Nucleins vor dem Herauslaufen schützt.

**Probeentnahme b) nach 3 Tagen.**

Neben vielen gut gramfesten Zellen besteht der größere Teil aus blaugefärbten Individuen; die freiliegenden sind hofartig von Nuclein umgrenzt. Bei den schwach blau erscheinenden Zellen ist vielfach die zentrale Kernmasse schwarzblau, dunkelblau, dunkelblaurot und rot, die Peripherie dagegen schattenartig blaßblau. Auch hier (wie bei vielen anderen Präparaten) kann man die Beobachtung machen, daß neben gramfesten Zellen sich hochrote Nucleinstückchen und rotes Nucleingerinnsel befinden; auch ganz frei am Rande des Präparates liegende volle Zellen sind gut gramfest gefärbt. Gramfreie Individuen findet man nur spärlich vertreten.

**Nucleinsäure.**

**Versuch 1. Probeentnahme a) nach 5 Stunden.**

Präparate fast ausschließlich aus gramfesten und schwächer gramfesten Zellen bestehend, der Schwarzblauton ist weniger häufig anzutreffen als der gramfeste Farbstoffklümpchen, besonders dann, wenn man die Gentianalösung aus gesättigt alkoholischer Farbstofflösung und Carbolwasser frisch dargestellt hat; eine sorgsame Filtration beseitigt die Klümpchen durchaus nicht. Da eine solche Lösung als übersättigt mit Gentianaviolett anzusehen ist, kann es vorkommen, daß gramfreie und gram schwache Objekte (z. B. gramfrei gemachte Hefezellen) hierbei direkt gramfest erscheinen. Gibt man zu der (kalt) gesättigten weingeistigen Lösung von Gentianaviolett (Grübler) die vorgeschriebene Menge 2,5<sup>o</sup>, Carbolwasser, so tritt nach einiger Zeit ein Niederschlag auf, der wahrscheinlich zum größten Teile aus Gentianaviolett besteht; dieser Vorgang wiederholt sich im Verlaufe von etwa einer Woche. Erst nach dieser Zeit wird die Carbol-Gentianalösung gebrauchsfertig; die Farbstoffausscheidungen, die jetzt beim Stehen der Lösung auftreten, sind nur gering und können durch Filtration bequem entfernt werden; gewöhnlich ist es nur das letzte Viertel der Tropfflasche, das eine Filtration nötig macht. Die über die Ausscheidung von Farbstoff gemachten Angaben beziehen sich übrigens nur auf eine wirklich gesättigte, weingeistige Gentianaviolettlösung. Daß die Farbstofflösungen von mir im Dunkeln aufbewahrt wurden, sei nebenbei noch erwähnt.

dunkelblau. Die Zellen und die Zellenhäufchen sind hofartig gut umgrenzt von Nucleinsäure, die größtenteils blau, zum kleineren Teil blaurot, rot und rötlich gefärbt ist.

Probeentnahme b) nach 24 Stunden.

Die gramfesten Zellen sind hier etwas dunkler abgetönt, knapp  $\frac{1}{4}$  der gesamten Zellen ist schwarzblau,  $\frac{3}{4}$  Übergangsstufen bis zu schön rot gefärbt. Fast alle Zellen erscheinen vollgefüllt und sind von prallem, rundlichem Aussehen. Beachtenswert ist, daß die gefüllten gramfreien Individuen die Fuchsinfärbung von 5 Sek. gut angenommen haben.

Versuch 2. Probeentnahme a) nach 1 Tag.

Größerer Teil der Zellen gut gramfest, der andere besteht aus dunklen Zellen mit rötlichem Scheine nebst Abstufungen in der Färbung bis zur gramfreien, d. h. schön roten (diese in ganz geringer Zahl). Die Zellen sind zum großen Teile rundlich, gefüllt und von prallem Aussehen. Nucleinsäure zeigt Abstufungen vom Dunkelblau bis zum Rot; auch in solchen rotgefärbten Anteilen liegen zahlreiche gramfeste Zellen.

Probeentnahme b) nach 2 Tagen.

Nicht erheblich vom eintägigen Präparate verschieden.

Probeentnahme c) nach 3 Tagen.

Größtenteils gramschwächere (dunkelblau, blau) und gramfreie (schön rot) Zellen, alle aber gut gefüllt.

Hühnereiweiß.

Versuch 1. Probeentnahme nach 6 Tagen. (Zusätze von Soda wie bei 1 u. 2.)

Im allgemeinen kein Unterschied gegen gramfreie Kontrollhefe, die Zellen sind klein und sehen glatt, ungefüllt aus, stellenweise scheint eine schwache Füllung mit Eiweiß eingetreten zu sein.

Versuch 2. Probeentnahme nach 1 u. 6 Tagen (ohne Zusatz von Soda).

Nicht verschieden vom vorigen Präparate.

Lecithin.

Probeentnahme nach 2 u. 4 Tagen<sup>1)</sup>.

Die Proben zeigten kaum eine Füllung der Zellen, nur selten waren gefüllte blaue Individuen zu sehen.

Pepton - Witte.

Mit Zusatz von Soda und ohne solchen angesetzt<sup>2)</sup>.

Allgemein war eine Füllung der Zellen mit Pepton nicht zu beobachten, sie waren glatt und klein wie das Ausgangsmaterial, nur selten war eine schwache, undeutliche Füllung zu erkennen.

Casein.

Zum Ansäuern wurde nicht nur Salzsäure, sondern auch verdünnte Essigsäure benutzt, auch sonst wurde die Versuchsanordnung verschiedentlich abgeändert.

In einigen Fällen ließ sich eine schwache Füllung der Zellen mit Casein beobachten; diese Zellen, rot gefärbt, waren scharf von rotem Caseingerinnsel umgrenzt und waren größer an Umfang als das Ausgangsmaterial.

<sup>1)</sup> Versuchsanordnung wie bei 1 u. 2; die Einwirkung der verdünnten Salzsäure betrug hier teils 15, teils 5 Sek. Durch den Färbeprozess wurde ein Teil des Deckglasmaterials fortgespült.

<sup>2)</sup> Auch hier wurde beim Färbeprozesse ein Teil des Materials vom Deckglase abgespült.

Die vom Institut für Gärungsgewerbe in Berlin bezogene Yoghurt-Kultur erwies sich als gut gramfest<sup>1)</sup>; es waren kürzere und längere Stäbchen, bei einzelnen Individuen war ein Teil des Stäbchens ganz farblos, der andere gramfest. Das beigemengte Caseingerinnsel war rot gefärbt. Auf zweierlei Arten wurde frisches Bakterienmaterial gewonnen: durch Überimpfen der Berliner Kultur auf Kuhmilch, bequemer aber und zweckmäßiger auf Nähragar mit einem Gehalt von 2% Traubenzucker<sup>2)</sup>. Mit dem auf die erste Art gewonnenen Bakterienmaterial wurde die Mehrzahl der im folgenden beschriebenen Versuche ausgeführt. Die geronnene Yoghurtmilch wurde nach dem Verdünnen mit Wasser teils mit Natronlauge teils mit Sodalösung versetzt und darauf mehrfach fraktioniert zentrifugiert<sup>3)</sup>; eine vollständige Lösung der Caseinbeimengungen gelang hierdurch nicht. Geringe Mengen davon blieben auch dann im Bakterienmaterial, als es mit 2 proz. Natronlauge versetzt wurde, um es gramfrei zu machen. Die Yoghurtkultur auf Traubenzucker-Agar wurde vorsichtig abgeschabt und mit dest. Wasser einige wenige Male zentrifugiert. Gramfrei gemacht wurden die Yoghurstäbchen durch 2 proz. Natronlauge bei etwa 30 und 40° (Dauer: 2—3 Tage). Nach beendeter Einwirkung wurde mit Wasser verdünnt und mehrmals zentrifugiert, am besten unter Zusatz von Weingeist. Das gramfreie Material bestand zum größten Teile aus einem Gewirre von feinen, dünnen, kürzeren Stäbchen, roten und blauroten, sie sahen wie eine verfilzte Masse aus, die Form der Stäbchen trat meistens nur undeutlich hervor; selten waren gramfeste Stäbchen zu sehen und in diesen Fällen waren sie nur teilweise gramfest, indem der andere Teil des Stäbchens ganz ungefärbt blieb; von Fuchsin wurde nichts aufgenommen. Das aus der Milchkultur aufgenommene Material enthielt verhältnismäßig wenig Caseinteilchen in Form von Lamellen, Fetzen und Gerinnsel in roter und blauroter Farbe, seltener ungefärbt. Durch fraktioniertes Zentrifugieren war man in der Lage, Bakterienmaterial mit wenig Caseinbeimengungen zu gewinnen.

Die durch 2 proz. Natronlauge gramfrei gemachten Yoghurtbacillen wurden ebenso, wie es oben bei Hefe angegeben ist, mit 1—2 Tropfen verdünnter Sodalösung (etwa 2%) versetzt; nach 1—2 tägigem Stehen der Mischung gab man unter Umschütteln die betreffende organische Substanz hinzu. Zur Untersuchung gelangten Nuclein, Casein, Hühner-

<sup>1)</sup> Je 1 Min. Gentiana- u. Lugolsche Lösung und  $\frac{1}{2}$  Min. 30 Tropfen 96 proz. Weingeist daraufgetropfelt, nach Bedarf verdünnte Fuchsinlösung. In dieser Weise wurden auch die folgenden Färbungen vorgenommen.

<sup>2)</sup> Nach einer Privatmitteilung von Herrn Dr. Jötten, Hygienisches Inst. Auch auf Nähragar mit 10 proz. Vollmilch wurde reichliches Material gewonnen; Temperatur überall 37—40°.

<sup>3)</sup> Zusatz von Weingeist förderte die Abscheidung des kolloidal gelösten Bakterienmaterials, Zusatz von gesättigter NaCl-Lösung hatte weniger Erfolg.



eiweiß, Lecithin. Die Deckglasproben wurden wieder getrocknet und wie erwähnt mit 1 proz. Salzsäure behandelt, mit Wasser kurz abgespült, an der Luft getrocknet und nach Gram gefärbt.

**Nuclein.**

Versuch 1. Probeentnahme a) nach 4 Tagen.

Der größere Teil der Stäbchen teils gramfest (schwarzblau), teils nahezu gramfest, teils auch gramfest, unterbrochen durch farblose Stellen im Stäbchen.

Probeentnahme b) nach 5 Tagen.

Der kleinere Teil aus blassen Stäbchen bestehend, die aber nicht die Gegenfärbung mit Fuchsin angenommen haben; viel gramfest punktierte, farblose Stäbchen, ferner neben gramfreien gut gramfeste, ein Teil von diesen letzteren gelagert auf rotem Nuclein.

Versuch 2. Probeentnahme nach a) 7 Stunden.

Überall verteilt gut gramfeste, vollgefüllte kleine Stäbchen; Häufchen gramfester Stäbchen neben gramfreien, außerdem solche mit Übergängen von gramfrei zu gramfest.

Probeentnahme b) nach 24 Stunden.

Gut gramfeste Stäbchen, in Häufchen angeordnet und verstreut, von prallem Aussehen, nur wenig gramfreie sind zu sehen. Das freiliegende Nuclein ist bläulich, hellblau, rosa oder hochrot gefärbt.

**Casein.**

Probeentnahme nach 1 Tag.

Ein Teil der Stäbchen von grauschwarzer Farbe, gefüllt und schwach durchscheinend; bei geringerer Helligkeit sehen diese Stäbchen wie gramfest aus, sind aber nur zum Teil mit dieser Gramfärbung ausgestattet, der andere Teil des Bakterienleibes ist entweder ganz farblos oder mit gramfesten Pünktchen ohne Fuchsingegenfärbung; außerdem weniger scharf umrandete Stäbchen, die rötliches Casein enthalten. Das außerhalb der Zellen liegende Casein ist rosa, rot, bläulichrot, vereinzelt auch blau oder gelb gefärbt.

**Eiweiß.**

Probeentnahme a) nach 6 Stunden.

Im allgemeinen gramfrei, wenig gefüllte Stäbchen, vereinzelt gramfeste.

Probeentnahme b) nach 24 Stunden.

Gramfreie (rote) Stäbchen, größtenteils ungefüllt, vereinzelt gramfeste.

Probeentnahme c) nach 3 Tagen.

Alles gramfrei, keine Füllung mit Eiweiß zu erkennen.

Probeentnahme d) nach 4 Tagen.

Wie nach 3 Tagen.

**Lecithin.**

Probeentnahme a) nach 24 Stunden.

Rote kurze Stäbchen.

Probeentnahme b) nach 3 Tagen.

Wie nach 24 Stunden.

Aus obigen Versuchen ergibt sich, daß die gramfrei gemachte, ziemlich inhaltsleere Hefezelle, in geeigneter Weise durch Nuclein oder durch Nucleinsäure gefüllt, genau so gramfest gefärbt werden kann wie das Ausgangsmaterial; das gleiche hat sich, so weit Nuclein in Frage kommt, beim Yoghurtbacillus zeigen lassen. Auf folgendes muß noch hingewiesen werden. Wird Nuclein oder Nucleinsäure nach Gram gefärbt (je

1 Minute mit Gentiana- und Lugolscher Lösung), so fällt die Färbung ein wenig verschieden aus, je nachdem man den Weingeist 1 Minute lang auf dem Deckglas beläßt oder ihn tropfenweise innerhalb  $\frac{1}{2}$  Minute darauf gibt. Die Tröpfelmethode wirkt energischer, der Weingeist löst außer Farbstoffteilchen mehr von der schwarzblauen Gramfarbe<sup>1)</sup>, und so erscheint nach der Differenzierung mit Weingeist und der Gegenfärbung mit Fuchsin das Präparat im allgemeinen blau, blaurot und rot. Deshalb sind auch, wie aus obigem ersichtlich, diejenigen Anteile von Nuclein und Nucleinsäure, die sich außerhalb der Zelle befinden, gramschwächer bis gramfrei gefärbt; das, was von diesen als Natriumsalze gelösten organischen Substanzen in die Zellen hineindiffundiert ist und durch die Salzsäurebehandlung in den Zellen fixiert wird, verhält sich trotz der kräftigeren Wirkung der Tröpfelmethode gut gramfest, ein sicheres Zeichen dafür, daß die Zellmembran der Hefe wie des Yoghurtbacillus befähigt sein muß, das Herauslösen der Gramfarbe durch Weingeist zu erschweren<sup>2)</sup>.

Aus den obigen Versuchen ist weiter zu schließen, daß Nuclein und Nucleinsäure in Form ihrer Na-Salze nach wenigen Stunden durch die Zellmembran diffundieren, in wässriger Aufschwemmung gelangten die Substanzen nicht in das Zellinnere. Bei den anderen Verbindungen wie Hühnereiweiß, Lecithin, Pepton-Witte und Casein war ein Eindringen in die Zelle mit Ausnahme von Casein nicht zu beobachten, obwohl sie durch Sodazusatz zum größeren Teile in Lösung gebracht worden waren<sup>3)</sup>. Casein diffundiert im geringern Maße (eine Folge der geringen Löslichkeit in Sodalösung?) durch die Membran der Hefezelle und des Yoghurtbacillus, durch die letztere, wie scheint, besser. Eiweiß und Pepton geht unter den angegebenen Versuchsbedingungen die Fähigkeit ab, ins Zellinnere zu dringen; wegen der Löslichkeit in Weingeist war dies beim Lecithin schwer festzustellen.

Wir haben gesehen, daß Nuclein und Nucleinsäure in Form ihrer wasserlöslichen Natriumsalze innerhalb weniger Stunden durch die Zellmembran wandern; die im Zellinnern befindlichen Na-salze werden

<sup>1)</sup> Vgl. die Angaben in der 1. Mitteilg. S. 240.

<sup>2)</sup> Wenig vereinbar mit meinen Versuchen steht die Annahme von Hottinger (Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig. **76**, 367. 1915), der die Gramfestigkeit auf den verschieden großen Dispersitätsgrad der für die Gramfärbung maßgebenden Nucleoproteide zurückführt; die experimentellen Unterlagen hierfür fehlen noch. Mit Hottinger stimme ich nur darin überein, daß die in der Zelle vorkommenden Nucleoproteide (oder andere eiweißähnliche Gebilde) es sind, welche für die Gramfärbbarkeit verantwortlich gemacht werden müssen, im übrigen bestreite ich auf Grund meiner experimentellen Versuche die Richtigkeit der Ansicht von Hottinger, desgleichen aber auch der von Brudny, Eisenberg u. a.

<sup>3)</sup> Die Löslichkeit des trockenen Caseins in Ätznatron und anderen Alkalilösungen ist nach einer Mitteilung in der „Chemischen Industrie“ **2**, 99. 1920 1—5%.

durch den Zusatz der 1 proz. Salzsäure während der Dauer von 15 Sekunden in die entsprechende Nucleinverbindung und NaCl zerlegt. Es scheidet sich in der Zelle die im Wasser und im Weingeist unlösliche Nucleinsubstanz aus. Dieser Vorgang der Diffusion einer Nucleinverbindung durch die Zellmembran der Hefe und des Yoghurtbacillus steht im Gegensatz zu den bekannten Erfahrungen und Erscheinungen der Dialyse bei künstlichen Membranen aus Pergament und Schweinsblase. Nuclein und Nucleinsäure, als Natriumsalze in Wasser gelöst, dialysieren nicht durch solche Membranen. Die Diffusion von Na-Nucleinverbindungen in die Hefezelle wird durch die beiden nebenstehenden Mikrophotogramme klar und deutlich veranschaulicht, sie sind bei etwa 800facher Vergrößerung aufgenommen. Das 1. Bild zeigt die Aufnahme der gramfreien, ziemlich inhaltsleeren Hefe, die wie oben erwähnt mit Fuchsin nur schwach färbbar ist; man sieht deshalb nur schattenartige Andeutungen von Zellen. Das 2. Bild stellt die mit Nuclein gefüllten Zellen dar; obwohl die Expositionsdauer bei dieser Aufnahme nur die Hälfte der beim 1. Bilde eingehaltenen Zeit betrug, treten die runden, großen, blauschwarzen und blauen Hefezellen scharf abgegrenzt hervor; hier und da sieht man auch Zellen mit zentralem farblosen Fleck.

Es ist also die interessante Tatsache zu verzeichnen, daß durch die



Abb. 1.

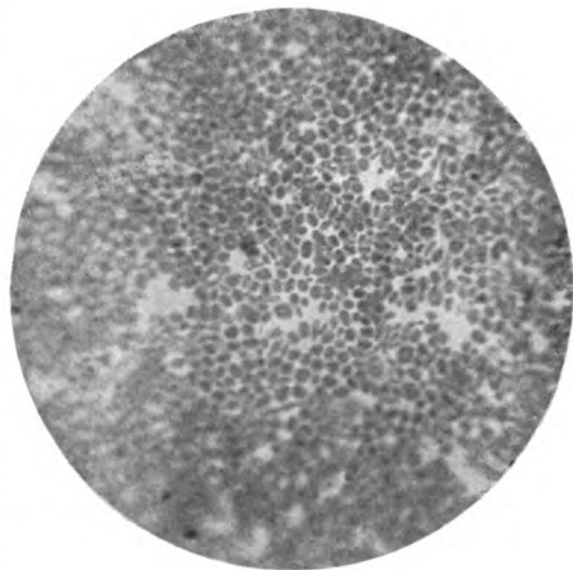


Abb. 2.

Membran der abgetöteten Hefezelle und des abgetöteten Yoghurtbacillus Nuclein und Nucleinsäure als Na-Salze wandern. Im Zusammenhange hiermit muß ich auf die Arbeiten von Overton<sup>1)</sup> hinweisen, der gezeigt hat, daß in tierische und pflanzliche Zellen die einwertigen Alkohole u. a. rasch eindringen, langsamer die zweiwertigen Alkohole, die Amide einwertiger Säuren und sehr langsam die mehrwertigen Alkohole wie Erythrit, Hexosen usw.; bei Anhäufung von NH<sub>2</sub>-Gruppen wird das Diffusionsvermögen noch mehr herabgesetzt. Zu den letztgenannten Verbindungen gehören auch die Nucleinstoffe. Hiernach gehen diese weder durch die lebende pflanzliche und tierische Zelle noch durch künstliche Membranen von Pergament und Schweinsblase, hingegen durch die abgetötete Zellmembran der Hefe und des Yoghurtbacillus.

<sup>1)</sup> Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **92**, 115. 1902; Höber, Physikal. Chemie der Zelle 1914, S. 359.

## Autorenverzeichnis.

- Baumgarten, W. Die intraperitoneale Cholerainfektion und der Pfeiffersche Versuch bei der Maus. S. 87.
- Berger, W., siehe Doerr, R. und W. Berger.
- Deussen, Ernst. Die Gramsche Bakterienfärbung, ihr Wesen und ihre Bedeutung. S. 512.
- Doerr, R. und W. Berger. Der Gehalt des Blutserums an artspezifischem Eiweiß. S. 147.
- Eisler, M. und F. Silberstein. Beiträge zur Bakterienagglutination. S. 267.
- Fraenkel, Eugen. Über Roseola paratyphosa. 372.
- Heck, H., siehe Seligmann, E. und E. Heck.
- Hippke, E. Neue Versuche über die Bedeutung der Tröpfcheninfektion für die Ausbreitung der Lungenschwindsucht. S. 122.
- Hofmann, Anton. Die Agglutininbildung nach intravenöser Injektion des Impfstoffes und die Beeinflussung des Agglutinititers durch unspezifische Proteinkörper. S. 18.
- Kisskalt, Karl. Die Sterblichkeit im 18. Jahrhundert. S. 438.
- Korff-Petersen, A. und W. Liese. Der Einfluß von Wandkonstruktion und Heizung auf die Wärmeökonomie von Gebäuden in hygienischer und wirtschaftlicher Beziehung. I. Mitteilung S. 407.
- Kwasniewski. Über die Ansiedelung des Typhusbacillus in der Gallenblase und Leber, die durch ihn erzeugten Gewebsveränderungen, mit Bemerkungen zur Chemotherapie der Typhusbacillenträger. S. 252.
- Lange, Bruno. Weitere Untersuchungen über einige den Tuberkelbacillen verwandte säurefeste Saprophyten. S. 43.
- Liese, W., siehe Korff-Petersen, A. und W. Liese.
- Munter, F., siehe Schnitzer, R. und F. Munter.
- Munter, Hans. Über die Abspaltung von Antikörpern bei agglutininbeladenen Bakterien. S. 25.
- Müller, A. Ist das unzersetzte Wasserstoffsperoxyd oder der aus ihm abgespaltene Sauerstoff Träger der Desinfektionswirkung? S. 348.
- Müller, Ernst Friedrich. Über die Bedeutung des blutbildenden Markes der Röhrenknochen für den Ablauf der akuten Infektionskrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Grippe. S. 223.
- Näslund, Carl. Vorbeugungsmaßnahmen gegen Fleckfieber und Recurrens bei der Ambulanz des Schwedischen Roten Kreuzes in Polen 1920. S. 164.
- Otto, R. und F. Winkler. Zur experimentellen Fleckfieberinfektion der Meerschweinchen, Ratten und Kaninchen, sowie zur Rickettsienfrage. S. 1.
- Rassfeld, L. Bakteriologische Leichenblutuntersuchungen mit besonderer Berücksichtigung der obligaten Anaerobier. S. 393.

- Schnabel, Alfred. Die Blutgifte der Pneumokokken. S. 175.
- Schnitzer, R. und F. Munter. Über Zustandsänderungen der Streptokokken im Tierkörper. I. Mitteilung. S. 96.
- Seligmann, E. und H. Heck. Hygienische Untersuchungen in Berliner Barackenschulen. S. 203.
- Silberstein, F., siehe Eisler, M. und F. Silberstein.
- Wendtlandt. Untersuchung einiger atypischer Bakterien der Paratyphusgruppe. S. 386.
- Winkler F., siehe Otto, R. und F. Winkler.
- Wreschner, Hans. Über Mißstände und Gefahren bei dem Verkehr mit bakteriellen Ratten- und Mäusevergiftungsmitteln. S. 35.
- Untersuchungen über die biologische Bedeutung der Kapsel beim *Micrococcus tetragenus*. S. 74.



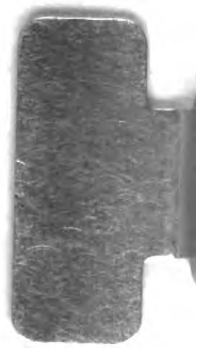








ST



16574



Original from  
UNIVERSITY OF CALIFORNIA



ST



16574

